



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



60
201

**"INSTALACION Y EVALUACION DE LOS SISTEMAS
DE AGUA DE UNA EMPRESA FARMACEUTICA"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
RAFAEL SALGADO VAZQUEZ

ASESOR: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1995

FALLA DE ORIGEN



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN

UNIVERSIDAD NACIONAL
 AVENIDA DE
 MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
 Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
 DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
 P R E S E N T E .

AT'NI: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

«Instalación y evaluación de los sistemas de agua de una
 empresa farmacéutica».

que presenta el pasante: Rafael Salgado Vázquez
 con número de cuentas 8340346-8 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 31 de Octubre de 1994

PRESIDENTE	<u>Q.F.I. Andrea Becerril Osney</u>	
VOCAL	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
SECRETARIO	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>I.A. Maribel Rodríguez Montoya</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Marina Morales Galicia</u>	

DEDICATORIAS

A mis padres, Carolina Vázquez Gutiérrez y Rafael Salgado Rodríguez, por el cariño y apoyo moral que siempre he recibido de ustedes con el cual logre culminar mi esfuerzo, terminando así mi carrera profesional, que es para mí la mejor de las herencias.

A mis hermanos, Jaime, Adriana y a mi pequeña Nancy, por su apoyo y cariño.

A toda mi familia con mucho cariño y muy en especial a la familia Maldonado Salgado y a la familia Vázquez Sánchez.

A Velia Torres Arce, cuyo apoyo y amor fueron un pilar importante durante todos mis estudios universitarios.

A Mónica Velasco Martínez, por su cariño y por todo el apoyo que me brindó durante la realización de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Raquel López Arellano, a quien admiro por su gran calidad profesional, y a quien agradezco su apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo de tesis.

A la empresa Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A. por todas las facilidades brindadas y a todas las personas que en ella laboran, que de alguna manera contribuyeron a la realización de este trabajo.

A la Facultad de Estudios Superiores "Cuautitlan" y a todos mis compañeros y amigos.

Al jurado por sus valiosas aportaciones para mejorar el contenido de este trabajo.

A todos ustedes, mil gracias

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL	1
INDICE DE TABLAS	iv
INDICE DE FIGURAS	v
ABREVIATURAS	vii
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
OBJETIVOS	3
PLAN DE TRABAJO	4
I. GENERALIDADES	5
1 CALIDAD E IMPORTANCIA DEL AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	6
2. TIPOS DE AGUA	8
2.1 AGUA POTABLE.....	8
2.2 AGUA PURIFICADA.....	8
2.3 AGUA GRADO INYECTABLE.....	8
3. SISTEMAS DE TRATAMIENTO DE AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	9
4. CRITERIOS DE ACEPTACION DEL AGUA PARA USO FARMACEUTICO	11
5.- PROBLEMAS MICROBIOLÓGICOS EN LOS SISTEMAS DE AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	13
5.1 MICROORGANISMOS CONTAMINANTES COMUNMENTE ENCONTRADOS EN EL AGUA.....	13
5.2 ANALISIS RUTINARIO PARA LA DETECCION DE MICROORGANISMOS PATOGENOS.....	13
5.3 PROBLEMAS DETECTADOS A NIVEL DE CONDICIONES DE DISEÑO Y OPERACION DE LOS SISTEMAS.....	14
6. SISTEMAS DE TRATAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS	16
6.1 PRETRATAMIENTO	16
6.1.1 CLORACION DEL AGUA DE SUMINISTRO.....	17
6.1.2 FILTRACION DE PROFUNDIDAD (FILTRO DE ARENA).....	17
6.2 TRATAMIENTO	17
6.2.1 FILTRO DE CARBÓN.....	17
6.2.2 SUAVIZADOR.....	18
6.2.3 EQUIPO DE DESIONIZACIÓN DEL AGUA.....	18
6.2.4 DESTILADOR O EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA.....	18
6.3 SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN	19
7. EQUIPOS DE PRETRATAMIENTO	19
7.1 CISTERNA	19
7.1.1 TIPOS DE CISTERNAS.....	19
7.1.2 CLORACION DE LA CISTERNA.....	20
7.2 FILTRO DE MULTIMEDIA (FILTRO DE ARENA)	20

7.2.1 CLASIFICACION DE LOS FILTROS DE ARENA.....	20
7.2.2. FILTROS DE CAPA SENCILLA Y CAPA DOBLE.....	21
7.2.3. FILTROS MULTIMEDIA.....	21
7.2.4. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS FILTROS DE ARENA.....	22
8. EQUIPOS DE TRATAMIENTO.....	23
8.1.FILTRO DE CARBON.....	22
8.1.1. FUNCION DEL FILTRO DE CARBON.....	22
8.1.2. QUIMICA DE LA REACCION DE CLORO CON EL CARBON ACTIVADO.....	23
8.1.3. REACCION DE CLORAMINAS CON EL CARBON ACTIVADO.....	23
8.1.4. CONSIDERACIONES EN LOS FILTROS DE CARBON ACTIVADO.....	24
8.1.5. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS FILTROS DE CARBON.....	24
8.2 SUAVIZADOR.....	25
8.2.1. DUREZA DEL AGUA.....	25
8.2.2. SUAVIZACION MEDIANTE ZEOLITA DE SODIO.....	25
8.2.3. REGENERACION DEL SUAVIZADOR.....	26
8.2.4. PROBLEMAS PRESENTADOS POR LOS SUAVIZADORES.....	26
8.3 DESIONIZADOR(INTERCAMBIO IONICO).....	27
8.3.1. RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.....	27
8.3.2. RESINAS DE INTERCAMBIO CATIONICO.....	28
8.3.3. RESINAS DE INTERCAMBIO ANIONICO.....	28
8.3.4. CONSIDERACIONES EN EL INTERCAMBIO IONICO.....	29
8.3.5. PROBLEMAS DE LAS RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.....	30
8.3.6. DESIONIZADORES.....	30
8.3.7. TIPOS DE DESIONIZADORES.....	32
8.3.8. AGOTAMIENTO Y REGENERACION DE LOS DESIONIZADORES.....	33
8.3.9. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS DESIONIZADORES.....	35
8.4. OSMOSIS INVERSA.....	36
8.4.1. LA OSMOSIS INVERSA.....	36
8.4.2. LA OSMOSIS INVERSA COMO PROCESO INDUSTRIAL.....	38
8.4.3. MEMBRANAS OI.....	39
8.4.4. LOS EQUIPOS DE OSMOSIS INVERSA EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.....	40
8.4.5. CALCULOS DE PRESION OSMOTICA Y PORCENTAJES DE RECOBRO.....	42
8.4.6. PROBLEMAS PRESENTES EN LOS EQUIPOS DE OSMOSIS INVERSA.....	43
9. TRATAMIENTOS ADICIONALES.....	43
9.1. FILTRACION (FILTROS DE CARTUCHO).....	44
9.1.1 TIPOS DE FILTRACION.....	44
9.1.2 TIPOS DE FILTROS DE CARTUCHO EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.....	45
9.1.3. PROBLEMAS DETECTADOS EN LOS FILTROS DE CARTUCHO.....	46
9.1.4. PRINCIPIO DE PRUEBA DE DIFUSION.....	47
9.2 LAMPARAS DE LUZ ULTRAVIOLETA (U.V.).....	49
9.2.1 ACCION GERMICIDA DE LAS RADIACIONES U.V.....	49
10. SISTEMA DE TUBERIA, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION.....	50
10.1. TUBERIA.....	50
11. VALIDACION Y CONTROL DE LOS SISTEMAS DE AGUA.....	52
11.1. VALIDACION DE SISTEMAS DE AGUA.....	53
11.2. DESCRIPCION DEL SISTEMA, CONSTRUCCION Y CONSIDERACIONES DE OPERACION.....	54
11.3. CALIFICACION DE LA INSTALACION.....	55
11.4. CALIFICACION OPERACIONAL.....	56
11.5 VALIDACION.....	59
11.5.1 FASE I ESTUDIO.....	59

7.2.1 CLASIFICACION DE LOS FILTROS DE ARENA	20
7.2.2. FILTROS DE CAPA SENCILLA Y CAPA DOBLE	21
7.2.3. FILTROS MULTIMEDIA.....	21
7.2.4. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS FILTROS DE ARENA	22
8. EQUIPOS DE TRATAMIENTO.....	22
8.1.FILTRO DE CARBON	22
8.1.1. FUNCION DEL FILTRO DE CARBON.....	22
8.1.2. QUIMICA DE LA REACCION DE CLORO CON EL CARBON ACTIVADO.....	23
8.1.3. REACCION DE CLORAMINAS CON EL CARBON ACTIVADO.....	23
8.1.4. CONSIDERACIONES EN LOS FILTROS DE CARBON ACTIVADO.....	24
8.1.5. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS FILTROS DE CARBON	24
8.2 SUAVIZADOR.....	25
8.2.1. DUREZA DEL AGUA.....	25
8.2.2. SUAVIZACION MEDIANTE ZEOLITA DE SODIO	25
8.2.3. REGENERACION DEL SUAVIZADOR.....	26
8.2.4. PROBLEMAS PRESENTADOS POR LOS SUAVIZADORES	26
8.3 DESIONIZADOR(INTERCAMBIO IONICO).....	27
8.3.1. RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.....	27
8.3.2. RESINAS DE INTERCAMBIO CATIONICA.....	28
8.3.3. RESINAS DE INTERCAMBIO ANIONICO.....	28
8.3.4. CONSIDERACIONES EN EL INTERCAMBIO IONICO.....	29
8.3.5. PROBLEMAS DE LAS RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.....	30
8.3.6. DESIONIZADORES	30
8.3.7. TIPOS DE DESIONIZADORES.....	32
8.3.8. AGOTAMIENTO Y REGENERACION DE LOS DESIONIZADORES	33
8.3.9. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS DESIONIZADORES.....	35
8.4. OSMOSIS INVERSA.....	36
8.4.1. LA OSMOSIS INVERSA	36
8.4.2. LA OSMOSIS INVERSA COMO PROCESO INDUSTRIAL	38
8.4.3. MEMBRANAS OI.....	39
8.4.4. LOS EQUIPOS DE OSMOSIS INVERSA EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA ..	40
8.4.5. CALCULOS DE PRESION OSMOTICA Y PORCENTAJES DE RECOBRO	42
8.4.6. PROBLEMAS PRESENTES EN LOS EQUIPOS DE OSMOSIS INVERSA	43
9. TRATAMIENTOS ADICIONALES.....	43
9.1. FILTRACION (FILTROS DE CARTUCHO).....	44
9.1.1 TIPOS DE FILTRACION.....	44
9.1.2 TIPOS DE FILTROS DE CARTUCHO EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	45
9.1.3. PROBLEMAS DETECTADOS EN LOS FILTROS DE CARTUCHO.....	46
9.1.4. PRINCIPIO DE PRUEBA DE DIFUSION.....	47
9.2 LAMPARAS DE LUZ ULTRAVIOLETA (U.V.).....	49
9.2.1 ACCION GERMICIDA DE LAS RADACIONES U.V.....	49
10. SISTEMA DE TUBERIA, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION.....	50
10.1. TUBERIA.....	50
11. VALIDACION Y CONTROL DE LOS SISTEMAS DE AGUA.....	52
11.1. VALIDACION DE SISTEMAS DE AGUA.....	53
11.2. DESCRIPCION DEL SISTEMA, CONSTRUCCION Y CONSIDERACIONES DE OPERACION ..	54
11.3. CALIFICACION DE LA INSTALACION.....	55
11.4. CALIFICACION OPERACIONAL.....	56
11.5 VALIDACION.....	59
11.5.1 FASE I ESTUDIO.....	59

11.5.2. FASE II DE ESTUDIO	60
II. DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS DEL DISEÑO DEL SISTEMA Y SUBSISTEMAS. ELABORACION DE PLANOS ARQUITECTONICOS.....	62
1.1. DESCRIPCION DEL SUBSISTEMA No. 1.....	63
2.2. DESCRIPCION DEL SUBSISTEMA No. 2.....	66
2.- ENCARGADOS DE LA INSTALACION Y CONDICIONES DE INSTALACION.....	67
2.1 ENCARGADOS DE LA INSTALACION.....	67
2.2. CONDICIONES DE INSTALACION DEL SUBSISTEMA No. 1.....	67
2.3. CONDICIONES DE INSTALACION DEL SUBSISTEMA No. 2.....	70
III. CALIFICACION DE LA INSTALACION.....	72
1. CALIFICACION DEL AREA.....	73
2.- CALIFICACION DE LA INSTALACION DE LOS EQUIPOS DE TRATAMIENTO DE AGUA Y DEL SISTEMA.....	73
CALIBRACION INSTRUMENTAL.....	75
IV. CALIFICACION DEL OPERADOR.....	78
1.- CALIFICACION DEL OPERADOR.....	79
V. ELABORACION DE PROCEDIMIENTOS DE OPERACION.....	81
1.- PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION.....	82
VI. CALIFICACION OPERACIONAL.....	84
1.- CALIFICACION OPERACIONAL DE EQUIPOS Y DEL SISTEMA.....	85
1.1.- LUGARES DE MUESTREO Y METODOS DE ESTUDIO.....	90
2.- METODOS DE SANITIZACION Y LIMPIEZA DEL SISTEMA.....	91
VII. MONITOREO DE LA CALIDAD DEL AGUA Y SEGUIMIENTO DEL SISTEMA.....	102
1.- ETAPA DE MONITOREO Y SEGUIMIENTO DEL SISTEMA.....	103
1.1.- SEGUIMIENTO DEL COMPORTAMIENTO DEL SUBSISTEMA DE AGUA No. 1. IDENTIFICACION Y CORRECCION DE FALLAS.....	105
1.2.- SEGUIMIENTO DEL COMPORTAMIENTO DEL SUBSISTEMA DE AGUA No.2.....	116
VIII. RESULTADOS DE LA EVALUACION DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA.....	127
1.- DETERMINACION DE PARAMETROS CRITICOS Y RECOMENDACIONES.....	127
2.- RESULTADOS.....	129
RESULTADOS DURANTE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE AGUA.....	129
IX.- CONCLUSION.....	134
ANEXOS.....	136
ANEXO 1.....	137
ANEXO 2.....	139
ANEXO 3.....	142
ANEXO 4.....	144
ANEXO 5.....	145
ANEXO 6.....	150
BIBLIOGRAFIA.....	154

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. ESPECIFICACIONES QUÍMICAS PARA AGUA PURIFICADA Y AGUA GRADO INYECTABLE (6, 47, 55, 60).	11
TABLA 2. ESPECIFICACIONES QUÍMICAS PARA AGUA POTABLE (42).	11
TABLA 3. ESPECIFICACIONES MICROBIOLÓGICAS PARA AGUA PURIFICADA Y AGUA GRADO INYECTABLE (6, 33, 55).	12
TABLA 4. ESPECIFICACIONES MICROBIOLÓGICAS PARA AGUA POTABLE (20, 26, 51).	12
TABLA 5. EJEMPLOS DE PRETRATAMIENTOS (5).	17
TABLA 6. COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES MÉTODOS DE PURIFICACIÓN DE AGUA (44).	17
TABLA 7. PRINCIPIO DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE PURIFICACIÓN DEL AGUA (13, 61).	18
TABLA 8. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE PURIFICACIÓN DE AGUA MÁS EMPLEADOS (13, 61).	19
TABLA 9. CAUSAS DE MALA OPERACIÓN EN LOS SUAVIZADORES Y SUS REMEDIOS (10).	27
TABLA 10. COMPARACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES CONFIGURACIONES DE LAS MEMBRANAS UTILIZADAS EN LA ÓSMOSIS INVERSA (21).	39
TABLA 11. COMPARACIÓN ENTRE LA MEMBRANA DE ACETATO DE CELULOSA Y MEMBRANAS DE POLIAMIDA DE DIFERENTE CONFIGURACIÓN (12).	40
TABLA 12. DIFERENCIAS ENTRE ÓSMOSIS INVERSA Y ULTRAFILTRACIÓN (6, 22, 26).	41
TABLA 13. FALLAS Y PREVENCIÓN EN LOS EQUIPOS DE OI (6).	43
TABLA 14. DIFERENCIAS ENTRE LOS FILTROS DE PROFUNDIDAD Y LOS FILTROS MICROPOROSOS (6).	45
TABLA 15. PROGRAMAS DE MUESTREO (8, 13, 19).	58
TABLA 16. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE LOS SISTEMAS DE AGUA.	73
TABLA 17. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DE LOS EQUIPOS DE TRATAMIENTO DE AGUA.	74
TABLA 18. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA.	74
TABLA 19. CALENDARIO DE CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS.	77
TABLA 20. RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LA CALIFICACIÓN DEL PERSONAL (OPERADOR NO. 1).	79
TABLA 21. RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LA CALIFICACIÓN DEL PERSONAL (OPERADOR NO. 2).	79
TABLA 22. RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LA CALIFICACIÓN DEL PERSONAL (OPERADOR NO. 3).	80
TABLA 23. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DE LAS BOMBAS DE AGUA.	85
TABLA 24. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DE LA BOMBA DOSIFICADORA DE CLORO.	85
TABLA 25. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DEL FILTRO DE CARBÓN.	86
TABLA 26. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DEL LECHO MIXTO.	87
TABLA 27. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DE LA UNIDAD DE LUZ U.V. DEL SUBSISTEMA NO. 2.	87
TABLA 28. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DE LA UNIDAD DE LUZ U.V. DEL SUBSISTEMA NO. 2.	89
TABLA 29. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DEL EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA.	90
TABLA 30. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN OPERACIONAL DEL SISTEMA.	90
TABLA 31. MÉTODOS DE SANTIZACIÓN Y LIMPIEZA QUE FUERON APLICADOS DURANTE LA EVALUACIÓN DE LOS SISTEMAS DE AGUA.	101
TABLA 32. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS DEL AGUA CRUDA.	103
TABLA 33. RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA CRUDA.	104

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AGUA.....	2
FIGURA 2. PARTICULAS CONTAMINANTES PRESENTES EN EL AGUA Y TRATAMIENTOS DE PURIFICACIÓN.....	7
FIGURA 3. SISTEMA DE TRATAMIENTO PARA PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA.....	9
FIGURA 4. SISTEMA DE TRATAMIENTO PARA PRODUCCIÓN DE AGUA GRADO INYECTABLE.....	10
FIGURA 5. LÁMPARA DE LUZ U.V. POSTERIOR AL FILTRO DE CARBÓN (10, 26).....	25
FIGURA 6. PROCESO DE INTERCAMBIO IÓNICO (6,38).....	31
FIGURA 7. DESIONIZACIÓN (6,40).....	32
FIGURA 8. DESIONIZADOR DE LECHO SEPARADO (6, 17, 26, 44).....	33
FIGURA 9. PROCESO DE REGENERACIÓN (6,26).....	34
FIGURA 10. ETAPAS DE REGENERACIÓN DEL LECHO MIXTO (6, 26, 38).....	35
FIGURA 11. PROCESO DE ÓSMOSIS NATURAL Y ÓSMOSIS INVERSA (5, 6 13, 31).....	37
FIGURA 12. ELEMENTOS BÁSICOS DE UN SISTEMA DE ÓSMOSIS INVERSA (6, 21,23,31).....	38
FIGURA 13. PARTES DE LOS FILTROS DE CARTUCHO (26).....	46
FIGURA 14. ESTUDIO DE DIFUSIÓN PARA FILTROS DE CARTUCHO (5, 45).....	47
FIGURA 15. ESTUDIO DE DIFUSIÓN CON MEDIDOR DE VELOCIDAD DEL FLUJO DEL GAS EMPLEADO EN LA PRUEBA (5, 45).....	48
FIGURA 16. GRÁFICO COMPARATIVO (ESTUDIO DE DIFUSIÓN) (5, 45).....	48
FIGURA 17. ETAPAS QUE COMPRENDEN UN ESTUDIO DE UN SISTEMA DE AGUA (5, 28, 60).....	53
FIGURA 18. CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE AGUA (5, 6, 144, 44).....	54
FIGURA 19. TENDENCIA MICROBIOLÓGICA.....	61
FIGURA 20. SISTEMA DE AGUA DE LA EMPRESA Y MANUFACTURERA "BRULIART".....	63
FIGURA 21. SUBSISTEMA DE AGUA No. 1.....	64
FIGURA 22. ESQUEMA DEL SISTEMA No. 2.....	66
FIGURA 23. PLANO ARQUITECTÓNICO DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA.....	68
FIGURA 24. COMPONENTES DEL SISTEMA No. 1 MOSTRADOS ESQUEMÁTICAMENTE.....	69
FIGURA 25. EQUIPOS COMPONENTES DEL SUBSISTEMA No.2.....	71
FIGURA 26. METODOLOGÍA SEGUIDA EN LA ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACIÓN.....	83
FIGURA 27. CONCENTRACIÓN DE CLORO LIBRE.....	86
FIGURA 28. EFECTIVIDAD DEL F. CARBÓN.....	87
FIGURA 29. LÁMPARA U.V.....	88
FIGURA 30. LÁMPARA U.V.....	89
FIGURA 31. ACTIVIDAD DE LA UNIDAD U.V.....	90
FIGURA 32. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS CON LA CLORACIÓN DE LA CISTERNA.....	92
FIGURA 33. EFECTOS DE LA CLORACIÓN DEL AGUA DE LA CISTERNA SOBRE LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA EN EL AGUA DEL TANQUE ELEVADO.....	93
FIGURA 34. RESULTADOS MICROBIANOS DESPUÉS DE LA COLOCACIÓN DE LA BOMBA DOSIFICADORA DE CLORO.....	95
FIGURA 35. RESULTADOS DE LA LÁMPARA DE LUZ U.V. COLOCADA DESPUÉS DEL LECHO MENTO.....	98
FIGURA 36. CALIDAD MICROBIANA DEL AGUA DE SUMINISTRO DURANTE 1 AÑO (CUENTA MICROBIANA).....	104
FIGURA 37. CALIDAD MICROBIANA DEL AGUA DE SUMINISTRO DURANTE 1 AÑO (COLIFORMES Y PSEUDOMONAS).....	105
FIGURA 38. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA) ETAPA I. SUBSISTEMA No.1.....	106
FIGURA 39. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (COLIFORMES Y PSEUDOMONAS) ETAPA I. SUBSISTEMA No.1.....	106
FIGURA 40. CONTAMINACIÓN INICIAL EN CISTERNA. ETAPA I.....	108
FIGURA 41. CONTAMINACIÓN INICIAL EN TANQUE ELEVADO. ETAPA No. I.....	108
FIGURA 42. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA II. SUBSISTEMA No. I.....	110
FIGURA 43. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA II. SUBSISTEMA No. I.....	110
FIGURA 44. CUENTA MICROBIANA EN TANQUE ELEVADO DESPUÉS DE LA COLOCACIÓN DE LA BOMBA DOSIFICADORA.....	112
FIGURA 45. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA).....	113
FIGURA 46. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (COLIFORMES Y PSEUDOMONAS). ETAPA III. SUBSISTEMA No. I.....	113
FIGURA 47. COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE EL FILTRO DE CARBÓN DE LA ETAPA No. II Y LA ETAPA No. III.....	114

FIGURA 48. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA IV. SUBSISTEMA NO. 1.....	115
FIGURA 49. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA IV. SUBSISTEMAS NO. 1.....	116
FIGURA 50. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA I. SUBSISTEMAS NO. 2.....	117
FIGURA 51. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (COLIFORMES Y PSEUDOMONAS). ETAPA I. SUBSISTEMAS NO. 2.....	117
FIGURA 52. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA II. SUBSISTEMA NO. 2.....	119
FIGURA 53. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (COLIFORMES Y PSEUDOMONAS). ETAPA II. SUBSISTEMA NO. 2.....	119
FIGURA 54. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA III. SUBSISTEMA NO. 2.....	120
FIGURA 55. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (COLIFORMES Y PSEUDOMONAS). ETAPA III. SUBSISTEMA NO. 2.....	121
FIGURA 56. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (CUENTA MICROBIANA). ETAPA IV. SUBSISTEMA NO. 2.....	122
FIGURA 57. CONTAMINACIÓN MICROBIANA (COLIFORMES Y PSEUDOMONAS). ETAPA VI. SUBSISTEMA NO. 2.....	122
FIGURA 58. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS MICROBIANOS EN EL TANQUE ELEVADO DURANTE LAS CUATRO ETAPAS.....	124
FIGURA 59. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS MICROBIANOS EN EL FILTRO DE CARBÓN DURANTE LAS CUATRO ETAPAS.....	125
FIGURA 60. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS MICROBIANOS EN EL PUNTO DE USO (JARABES).....	126

Abreviaturas

ABS	ACRILONITRILLO-BUTADIENO-ESTIRENO
BPM	BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA
CFR	CODE FEDERAL REGULATIONS (CODIGO DE REGULACIONES FEDERALES)
EPA	ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (AGENCIA PARA LA PROTECCION DEL MEDIO AMBIENTE)
FDA	FOOD AND DRUGS AGENCY (AGENCIA DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS)
gpm	GALONES POR MINUTO
H.P.	CABALLOS DE FUERZA
Kpa	KILO PASCALES
mm	MILIMETROS
O.I.	OSMOSIS INVERSA
PVC	CLORURO DE POLIVINILO
psi	LIBRAS/PULGADAS²
STD	SOLIDOS TOTALES DISUELTOS
UE/ml	UNIDADES DE ENDOTOXINAS POR MILILITRO
UF	ULTRAFILTRACION
UFC/ml	UNIDADES FORMADORAS DE COLONIA
USP	UNITED STATES PHARMACOPEIAL (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS)
U.V.	ULTRA VIOLETA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El siguiente trabajo de tesis formó parte de un proyecto entre la empresa Farmacéutica Importadora y Manufacturera Bruluart y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

La empresa tomo la decisión de renovar todas sus instalaciones; entre las mejoras a realizar en la planta se encontraba la modernización y renovación de su sistema de agua.

La planta, antes de dicha renovación contaba con 2 subsistemas de agua (un sistema de agua desionizada y el otro de agua desionizada y de ósmosis inversa) de los cuales el sistema que comprendía únicamente la desionización se encontraba sin funcionar. Pensando en el aumento de las necesidades de agua por crecimiento productivo de la planta se planeó que los dos subsistemas de agua funcionaran de tal manera que se tuviera mayor volumen de agua disponible.

El nuevo diseño del sistema de agua involucra la utilización de tuberías y tanques de acero inoxidable, la utilización de lámparas de luz U.V. y la compra de un equipo de ósmosis inversa entre otras modificaciones. El presente trabajo surge como una necesidad por parte de la empresa Importadora y Manufacturera Bruluart de asegurar que el nuevo sistema de agua esta diseñado para obtener la calidad y cantidad de agua requerida en la empresa, bajo una correcta operación.

Uno de los puntos importantes previo al estudio de la evaluación de los sistemas de agua consistió en definir el alcance y objetivos del presente trabajo para definir posteriormente el plan de trabajo.

El plan a seguir durante el proyecto es mostrado en la figura No. 1, el presente trabajo está constituido por una etapa de:

- I. Investigación bibliográfica.
- II. Descripción del sistema, instalación y consideraciones en el funcionamiento del sistema.
- III. Calificación de la instalación.
- IV. Calificación operacional.
- V. Evaluación del sistema y colecta de resultados.
- VI. Identificación de los parámetros críticos del sistema de suministro de agua.

Durante el proyecto se menciona más el control microbiológico debido a que los mayores problemas en los sistemas de agua es la contaminación microbiana mientras que por otra parte el control químico del agua no presenta problemas serios.

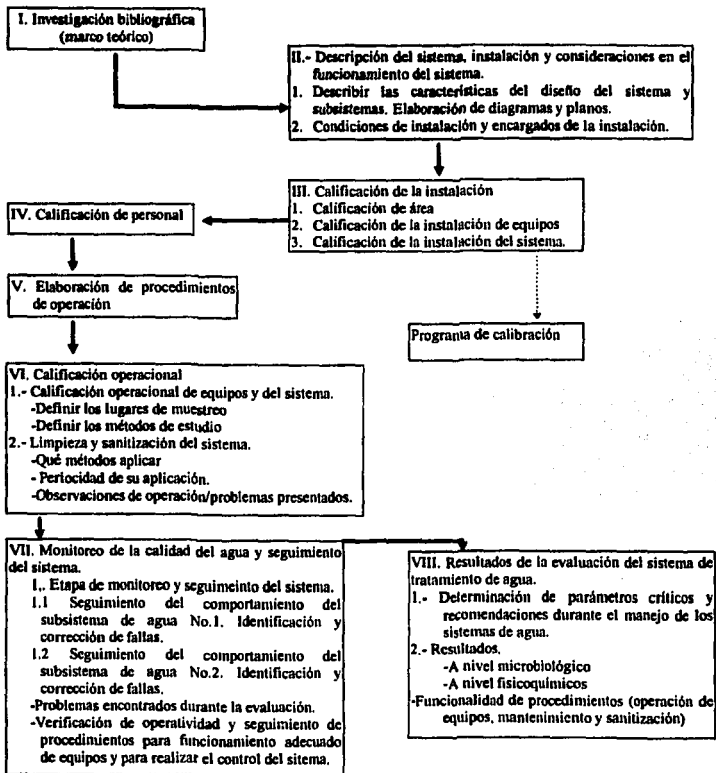
Planteamiento del problema**Definición de objetivos (alcance del trabajo)****Plan de trabajo**

Figura 1. Evaluación del sistema de suministro de agua.

OBJETIVOS

- 1.- DETECTAR Y CORREGIR LAS FALLAS QUE PRESENTE EL SISTEMA DE AGUA DURANTE SU INSTALACION Y OPERACION NORMAL.**
- 2.- ESTABLECER Y CALIFICAR LOS PROCEDIMIENTOS DE OPERACION, SANTIZACION Y MANTENIMIENTO DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AGUA.**
- 3.- CALIFICAR EL SISTEMA DE AGUA EN SUS DIFERENTES ETAPAS DE TRATAMIENTO PARA OBTENER AGUA DE OSMOSIS INVERSA Y AGUA PURIFICADA.**
- 4.- ENCONTRAR LOS PARAMETROS CRITICOS QUE PUDIERAN AFECTAR EL COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA.**

PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo propuesto para cubrir los objetivos planteados se describen en la figura No. 1.

- La investigación bibliográfica tuvo como objetivo determinar las normas y procedimientos para la instalación, operación y evaluación del sistema de suministro de agua en la industria farmacéutica.
- La descripción del sistema tiene como objetivo conocer detalladamente el sistema y los subsistemas que serán estudiados durante la evaluación del sistema.
- La calificación de la instalación tiene por objetivo verificar que los sistemas (equipos y el sistema completo) instalados cumplen con las especificaciones del proyecto y de proveedores.
- La calificación del operador es fundamental ya que un operador calificado esta entrenado en todos los aspectos de su trabajo, técnica, productividad, BPM, etc.
- La elaboración de los procedimientos estándar de operación tiene por objetivo estandarizar todas las operaciones realizadas en el sistema de agua.
- La calificación operacional tiene por objetivo verificar mediante pruebas y programas experimentales que los componentes del sistema cumplen con las especificaciones funcionales.
- El monitoreo constante de la calidad del agua tiene por objetivo verificar la operación en cada componente del sistema por un período de tiempo determinado, de tal manera que se demuestre que los sistemas de tratamiento de agua son mantenidos dentro de especificaciones.
- La determinación de los parámetros críticos tiene por objetivo detectar aquellos puntos en los que se deberá poner mayor atención, ya que fallas en estos puntos puede traer consigo que la calidad final del agua se encuentre fuera de especificaciones.

I. GENERALIDADES

1 CALIDAD E IMPORTANCIA DEL AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

Sin lugar a duda en la industria farmacéutica el agua es de gran importancia por muchas razones, algunas de éstas son:

- 1.- El agua está presente en casi todos los productos farmacéuticos (6).
- 2.- Es el ingrediente que generalmente, se encuentra en mayor cantidad en los productos farmacéuticos (6).
- 3.- Es utilizada en la limpieza de los equipos que intervienen en la manufactura de los productos farmacéuticos (6).

El agua es la materia prima más comúnmente utilizada dentro de la industria farmacéutica, la cual debe ser purificada previo a su uso dentro de los procesos de manufactura, ya sea dentro de la formulación o para enjuague de los equipos que entran en contacto con los productos farmacéuticos (46).

Debido a la gran importancia que representan los sistemas de agua dentro de la empresa farmacéutica, es necesario que todo nuevo sistema de agua sea estudiado, con la finalidad de asegurar que el sistema esté produciendo agua con la calidad requerida (6, 23).

El agua químicamente pura es un líquido extremadamente escaso y difícil de obtener, debido precisamente a que es un solvente casi universal en el que prácticamente todas las sustancias son solubles hasta cierto grado (23).

A causa de esta propiedad, el agua se contamina frecuentemente por las sustancias con las que entra en contacto (23).

Los tipos básicos de contaminantes que se pueden encontrar en el agua sin tratamiento son: partículas, compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, bacterias y pirógenos (43).

Entre las partículas que pueden encontrarse presentes en el agua de origen, tenemos materiales como polvos, sedimentos, costras de la tubería, minerales disueltos y materiales orgánicos (6, 43).

Los Materiales inorgánicos incluyen calcio, magnesio, zinc, fierro y otras sales, además, de metales pesados, los cuales forman iones en el agua. Entre los gases disueltos importantes, tenemos al bióxido de carbono, el cual es de interés desde el punto de vista de que se puede formar ácido carbónico en el agua, provocando por consiguiente una disminución en el pH (6, 43).

Entre los contaminantes orgánicos podemos encontrar productos vegetales en descomposición para formar humus y ácido fúlvico. (6, 43).

Otros tipos de contaminantes son las bacterias y sus productos, como son las endotoxinas o pirógenos. Estos contaminantes pueden causar problemas serios en ciertas aplicaciones del agua. En muy pequeñas cantidades, los pirógenos al ser inyectados pueden causar fiebre en humanos, por lo que son de gran interés en la industria farmacéutica (6, 43).

La purificación del agua que resulta satisfactoria para usos municipales es inadecuada para muchos procesos industriales. Todas las industrias que dependen del suministro público de agua, deben esperar que el agua cruda suministrada se encuentre entre márgenes de especificaciones apropiadas, el tratamiento complementario de purificación, para destinarla a usos específicos es una operación que corresponde a la iniciativa privada (23, 43).

En los Estados Unidos, los procesos de manufactura usan aproximadamente 10 billones de galones de agua todos los días, de esta cantidad de agua, aproximadamente 1.5 billones de galones es agua de alta pureza (usada en aplicaciones de procesos críticos, tales como la manufactura de químicos, semiconductores y farmacéuticos) (20).

Para llevar a cabo el proceso de purificación del agua, muchos métodos son buenos en la remoción de uno o más tipos de impurezas, sin embargo, ninguno puede ser seguro sobre la remoción de todos los niveles de contaminantes. Es necesario utilizar los métodos de purificación en combinación para obtener al final, agua que cumpla con la calidad requerida para su uso en la industria (43).

La figura No. 2 muestra el rango de tamaño de algunas partículas contaminantes comúnmente encontradas en el agua cruda, así como algunos de los métodos que pueden eliminarlas (57).

Al conjunto de componentes que nos ayudarán en el tratamiento del agua de alimentación, para llevarla a un grado de calidad deseada le llamaremos "Sistema de agua".

Posibles contaminantes:

1. Materias inorgánicas disueltas
2. Materias orgánicas disueltas
3. Microorganismos
4. Partículas

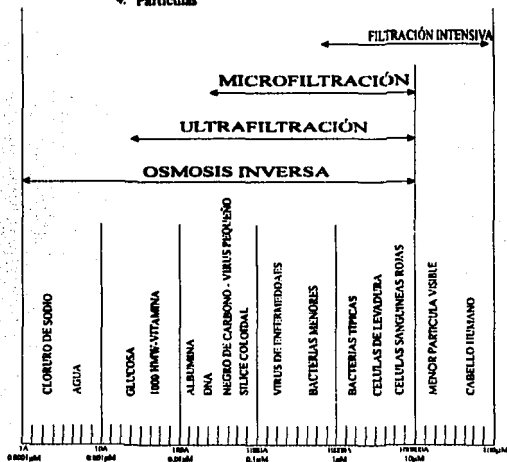


Figura 2. Partículas contaminantes presentes en el agua y tratamientos de purificación.

2. TIPOS DE AGUA.

El agua empleada dentro de la industria farmacéutica se clasifica de acuerdo a su calidad fisicoquímica y microbiológica en tres tipos diferentes, siendo: (33)

- Agua potable
- Agua purificada
- Agua grado inyectable

2.1 AGUA POTABLE.

El agua potable es agua tratada para uso humano (agua para beber), proveniente de la red municipal de una ciudad o un poblado, que debe cumplir con especificaciones de acuerdo a la "Environmental Protection Agency (EPA)" (21, 33, 42).

Las aguas para potabilizar son obtenidas de fuentes de agua superficial, tales como ríos, lagos, y presas; además, puede ser obtenida de aguas subterráneas y de pozos (21, 33, 42). El agua potable debe ser limpia, transparente e inodora, esta debe estar libre de sustancias tóxicas y de microorganismos patógenos. Como protección contra la contaminación microbiana, el agua debe contener cierta concentración de cloro libre (21, 33, 42).

Esta agua puede ser utilizada como: alimentación a los sistemas de tratamiento de agua, sanitarios, uso en la cocina, agua para beber, etc. (33).

2.2 AGUA PURIFICADA.

El agua purificada es agua preparada generalmente a partir de agua potable. Esta es agua que ha sufrido algún tratamiento de desionización (eliminación de iones químicos contaminantes) con la finalidad de ser usada dentro de la industria. En la industria farmacéutica es empleada comúnmente en la fabricación de productos de formulación no parenteral, preparación de reactivos y enjuague final de los equipos que entran en contacto con los productos farmacéuticos (33).

Los métodos más comunes para obtener este tipo de agua son: uso de desionizadores, ósmosis inversa o destilación.

2.3 AGUA GRADO INYECTABLE.

El agua grado inyectable, es agua preparada generalmente a partir de agua purificada, por destilación u ósmosis inversa. Este tipo de agua debe ser libre de pirógenos (32, 33, 42).

Es el más crítico nivel de calidad del agua. Su tratamiento y manejo es más complejo ya que las especificaciones de calidad son más estrictas que para el agua purificada. La principal diferencia con el agua purificada es la calidad microbiológica (33).

El agua grado inyectable, es empleada principalmente en la fabricación de medicamentos inyectables y para el enjuague final de equipos o materiales que entran en contacto con el producto farmacéutico (33, 42).

3. SISTEMAS DE TRATAMIENTO DE AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

Los dos sistemas básicos de tratamiento de agua que se encuentran dentro de la Industria Farmacéutica son:

- Sistema de tratamiento para obtención de agua purificada (24, 33).
- Sistema de tratamiento para obtención de agua grado inyectable (24, 33).

En las figuras No. 3 y No. 4 se muestran los métodos para obtención de agua purificada y agua grado inyectable. El agua purificada puede ser obtenida por varios métodos como son la desionización por intercambio iónico, la ósmosis inversa y la destilación; mientras que el agua grado inyectable es obtenida únicamente por destilación o por ósmosis inversa. Es importante notar que los equipos de tratamiento final (ósmosis inversa o destilador) son alimentados con agua purificada lo cual nos habla de la calidad del agua grado inyectable (24, 33).

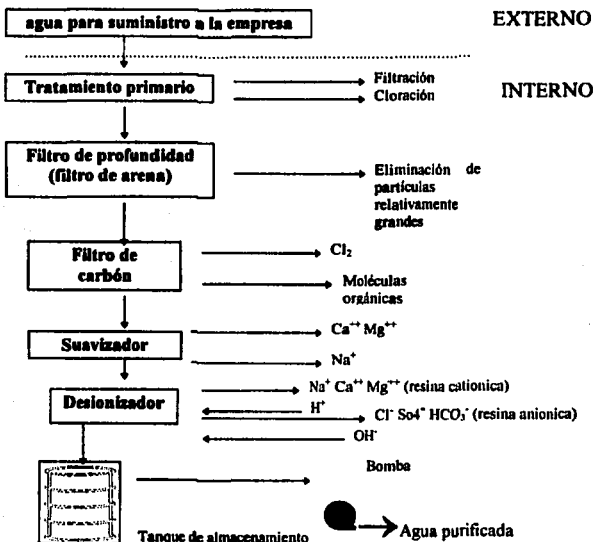


Figura 3. Sistema de tratamiento para producción de agua purificada.

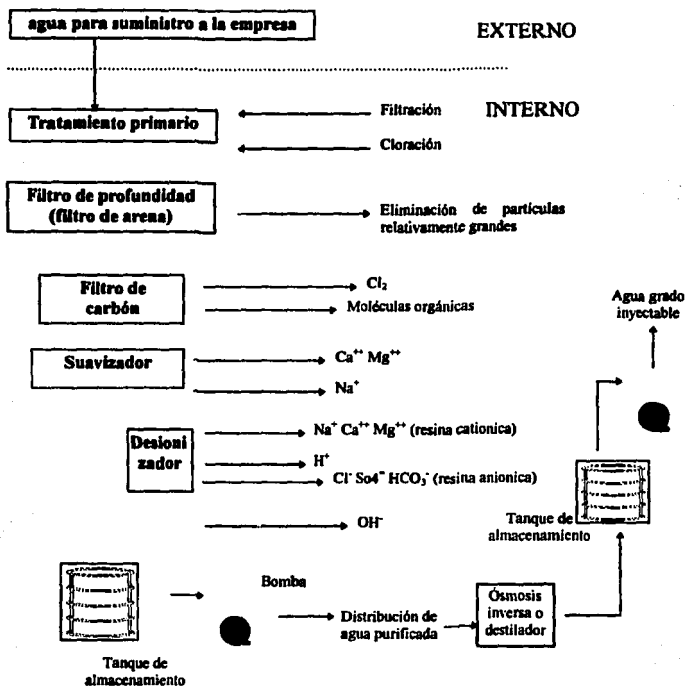


Figura 4. Sistema de tratamiento para producción de agua grado inyectable.

4. CRITERIOS DE ACEPTACION DEL AGUA PARA USO FARMACEUTICO.

Las especificaciones de calidad química para el agua purificada y el agua grado inyectable están bien definidas, mientras que las especificaciones microbiológicas para estos tipos de agua, no han podido ser bien establecidas (20, 51, 60).

La USP XXII (55) describe cada tipo de agua, define los requerimientos de calidad atribuibles a cada una de estas y detalla los métodos analíticos usados en las determinaciones de acuerdo a sus especificaciones correspondientes. Con respecto a las especificaciones químicas no hay diferencias para el agua purificada y el agua grado inyectable, mientras que con respecto a las especificaciones microbiológicas sí se encuentran diferencias, el agua grado inyectable tiene especificaciones para límites máximos de endotoxinas (sustancias pirogénicas) mientras que para el agua purificada no se especifican límites de pirógenos, además de que los límites microbianos son más estrictos para el agua grado inyectable que para el agua purificada (20, 26, 51).

En la tabla No. 1 se muestran las especificaciones químicas del agua purificada y agua grado inyectable de acuerdo a la USP XXII (55). En la tabla podemos observar que no existen diferencias en cuanto a las especificaciones químicas para estos dos tipos de agua (6, 55).

TABLA 1. Especificaciones químicas para agua purificada y agua grado inyectable (6, 47, 55, 60).

DETERMINACION	AGUA PURIFICADA(ppm)	AGUA GRADO INY(ppm):
pH	5,0-7,0	5,0 - 7,0
Cloruros	menor 0,5	menor 0,5
Sulfatos	menor 5,0	menor 5,0
Amoniaco	menor 0,3	menor 0,3
Calcio	menor 1,0	menor 1,0
Metales Pesados	menor 0,4	menor 0,4
Sustancias Ox.	3,0-4,0	3,0 - 4,0
CO ₂	menor 5,0	menor 5,0
Sólidos Totales	menor 10,0	menor 10,0

En la tabla No. 2 se muestran las especificaciones para agua potable.

TABLA 2. Especificaciones químicas para agua potable (42).

DETERMINACION	AGUA POTABLE(ppm)
pH	7,0-8,5
Cloruros	menor 200
Sulfatos	menor 200
Cobre	menor 0,05
Calcio	menor 75
Metales Pesados	menor 0,4
Magnesio	menor 200
hierro	menor 0,1
Sólidos Totales	menor 500
Dureza total	menor 100CaCO ₃

La cantidad total de microorganismos es expresada en términos de unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/ml), algunos autores mencionan que cuando se trata de agua grado inyectable esta cantidad por mililitro debe ser de cero. Este criterio ha sido un punto de discrepancia entre los autores. Antes de 1982 se reportaban límites microbiológicos que iban desde 1 UFC/ml hasta 10 UFC/ml para agua grado inyectable y 10 UFC/ml hasta 1000 UFC/ml para agua purificada. En 1983 un suplemento de la USP, propone límites de acción contra microorganismos que es de 100 UFC/ml para agua purificada y 50 UFC/ml para agua inyectable y 500 UFC/ml para agua potable (14, 20, 28, 46).

Actualmente la posición de la Federal Drug Administration (FDA) ante los límites microbiológicos del agua es de 100 UFC/ml para agua purificada y 10 UFC/100 ml para agua grado inyectable, así como la ausencia de microorganismos patógenos en ambos casos (20,46).

Como se puede observar el tema de niveles de microorganismos en agua purificada y agua grado inyectable es considerablemente controversial. Las buenas prácticas de manufactura para sueros de gran volumen (LVP - BPM sección 212 del registro federal de los Estados Unidos) insisten en niveles menores a 10 colonias por 100 ml de muestra. Este nivel es alcanzable, pero la industria se ha quejado de que es innecesariamente estrecho, sobre todo para manufactura de productos de uso oral y para enjuague de equipos de producción o lavado de envases y tapones que experimentan un ciclo de secado antes de entrar en contacto con el producto. Desafortunadamente la solución a esta controversia está en manos del inspector de la FDA (20, 46).

En la tabla No. 3 son mostrados los niveles de alerta más aceptados actualmente por la FDA y reportado en el CFR 141.14, 141.21, observando que estos son de 100 UFC/ml para agua purificada y 10 UFC/100 ml para agua grado inyectable. Como podemos observar en la tabla los límites microbianos para el agua grado inyectable son mucho más estrictos que en el caso del agua purificada (6, 20, 55).

TABLA 3. Especificaciones microbiológicas para agua purificada y agua grado inyectable (6, 33, 55).

DETERMINACION	AGUA PURIFICADA	AGUA GRADO INY
Cuenta total microbiana	100 UFC/ml	10 UFC/100ml
Coliformes	Ausencia	Ausencia
Ps. aeruginosa	Ausencia	Ausencia
Pirógenos	-	0.25 UE/ml
Método de preparación	intercambio iónico, destilación	destilación ósmosis inversa

El agua de alimentación a los sistemas, de preferencia debe ser agua que cumpla con las especificaciones para agua potable de acuerdo a la Environmental Protection Agency (EPA). La EPA establece límites de 500 UFC/ml además de la ausencia de coliformes y Pseudomonas para el agua de suministro (agua potable). Esta agua debe traer concentraciones adecuadas de cloro libre como protección contra microorganismos. Las especificaciones microbiológicas para el agua potable son mostradas en la tabla No. 4 (20, 26, 51).

TABLA 4. Especificaciones microbiológicas para agua potable (20, 26, 51).

DETERMINACION	AGUA DE ALIMENTACION A SISTEMAS
Cuenta total microbiana	Menor a 500 UFC/ml
Coliformes	Ausencia
Ps. aeruginosa	Ausencia
Pirógenos	-
Método de preparación	Tratamiento municipal o agua de pozo que cumple con especificaciones para agua potable.

Un método muy común utilizado para evaluar la calidad química del agua, es a través de la conductancia, usando para esto un medidor de conductividad (Conductímetro). El sensor del conductímetro puede ser colocado dentro de la tubería para monitoreo constante de la calidad del agua. (6, 21).

Por ser la conductividad una medida de la cantidad de sales disueltas presentes en una muestra de agua, podemos decir por lo tanto, que una muestra de agua con una baja conductividad, contiene bajas

cantidades de sales disueltas y por el contrario, una muestra de agua con alta conductividad contiene una cantidad muy alta de sales (6, 21).

La conductividad se expresa en micromhos, o en micro-Siemens por centímetro (6, 21).

1 micro-Siemens = 1 micromhos

Otro método de evaluar la calidad química del agua es la medida de resistividad, medida opuesta a la conductividad, ya que la resistividad es la resistencia para conducir la corriente eléctrica (6, 37).

Cuando el agua desmineralizada se encuentra con la calidad adecuada presenta una conductividad menor a 1.0 micro-Siemens. La conductividad después de haber regenerado el desionizador (lecho mixto) debe presentar una conductividad de aproximadamente 0.5 micro-Siemens por cm. El equipo desionizador debe ser regenerado cuando el valor de conductividad indique 1 micro-Siemens por centímetro (37).

Los sólidos totales disueltos (STD) es otra unidad para medir la concentración de sólidos disueltos en una muestra de agua (o la cantidad total de sólidos con sales). Los sólidos disueltos en agua no son típicamente sales, ya que generalmente la concentración de estas no son mayores al 5% del total de sólidos disueltos. Los STD se expresan en partes por millón (ppm) (6).

5.- PROBLEMAS MICROBIOLÓGICOS EN LOS SISTEMAS DE AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

5.1 MICROORGANISMOS CONTAMINANTES COMUNMENTE ENCONTRADOS EN EL AGUA.

El agua es un medio de transporte para un sinnúmero de contaminantes microbianos, bacterias como *Pseudomonas*, *Flavobacter sp.*, *Chromobacter sp.* y *Serratia sp.* se encuentran frecuentemente en el agua potable (9).

Desde el punto de vista bacteriológico, en la industria farmacéutica la importancia sanitaria se refiere a la presencia de aquellos microorganismos patógenos que utilizan el agua como vehículo de diseminación; estas son principalmente bacterias intestinales. Este grupo de bacterias que pueden contaminar el agua, es el grupo de las bacterias denominadas coliformes (*E. coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Klebsiella*), estas bacterias son bacilos gram-negativos fermentadoras de lactosa a 37 °C y productoras de gas (3, 9).

El agua puede contener también microorganismos patógenos de asiento no intestinal (flora de la piel por ejemplo), tales microorganismos son destruidos por los mecanismos y medios que suelen utilizarse cuando se tratan las aguas por el proceso ordinario de potabilización. Por esta razón, el problema del control microbiológico del agua se realiza en función a las bacterias intestinales (3, 43).

Otro grupo de bacterias importante de estudiar son el género *Pseudomonas* ya que estos microorganismos en forma natural se encuentran y reproducen en el agua. Este microorganismo es un patógeno oportunista que puede desarrollarse aún en la presencia de pequeñas concentraciones de sustancias orgánicas. Además de ser una fuente importante de pirógenos (3, 43).

5.2 ANALISIS RUTINARIO PARA LA DETECCION DE MICROORGANISMOS PATOGENOS.

El análisis rutinario del agua utilizada en la industria Farmacéutica incluye los siguientes estudios:

- Determinación de la cuenta total de bacterias aerobias.

- Investigación de coliformes: (E. Coli)
- Investigación de Pseudomonas aeruginosa.
- Prueba de pirógenos (agua grado inyectable) (3, 9, 43).

Para la investigación de coliformes fecales es suficiente con detectar la presencia de E. coli, ya que este microorganismo se emplea como indicador de contaminación fecal. El grupo de enterococcus (estreptococcus del grupo D de Lancefield) sirve como un indicador de contaminación fecal gram-positivo, aunque este microorganismo no se busca como rutina (3, 9, 43).

El agua contaminada con materia fecal es objetable, debido a que presenta el riesgo de contener microorganismos patógenos entéricos, como es el caso de Salmonella y Vibrio cólera. Por lo tanto demostrándose la presencia de dicha materia fecal a través de un microorganismo indicador (E. coli) es suficiente para calificar el agua como no segura (3, 15, 20, 33, 42).

5.3 PROBLEMAS DETECTADOS A NIVEL DE CONDICIONES DE DISEÑO Y OPERACION DE LOS SISTEMAS.

El problema más comúnmente encontrado en los sistemas de agua es el control de la contaminación microbiológica. Alcanzar la pureza química puede ser relativamente fácil, siempre y cuando el sistema incluya los equipos apropiados de tratamiento. La calidad microbiológica presenta mayor problema para un buen control. Muchos de los componentes de los sistemas de agua, contribuyen al sustancial incremento en la contaminación microbiana proveniente del agua de alimentación, debido esto a que algunos equipos, presentan sustancias nutritivas para el desarrollo microbiano. Por ejemplo, el filtro de carbón puede contaminarse fácilmente ya que los componentes orgánicos adsorbidos en el carbón activado proveen una excelente fuente de nutrientes que ayudan al desarrollo microbiano, siendo de esta manera el filtro de carbón uno de los equipos de mayor importancia en cuanto a contaminación bacteriana. Si los sistemas no están bien diseñados o no son bien manejados, pueden producir agua que no este cumpliendo con la calidad microbiológica requerida (6, 41, 15, 25, 26, 27).

A grandes rasgos podemos clasificar los problemas microbiológicos dentro de dos grupos, siendo estos:

- a) Problemas microbianos, por un sistema de agua mal diseñado.
- b) Problemas microbianos, por un sistema de agua operado inadecuadamente (5, 13, 21, 25, 26, 23, 44, 60).

Un sistema de agua mal diseñado puede traer consigo la contaminación de tuberías y tanques de almacenamiento, debido a la presencia de piernas muertas en el diseño, o por no ser el material de construcción el especificado. Una mala operación del sistema como sería la falta de sanitización y mantenimiento a las tuberías, tanques de almacenamiento, filtros etc. puede llevar también a la presencia de problemas microbianos. Los sistemas de intercambio iónico han sido reconocidos por la USP como una fuente importante de contaminación microbiana, por ejemplo si las resinas de intercambio iónico no son regeneradas o sanitizadas regularmente, los microorganismos pueden establecerse y proliferar en grandes poblaciones, que además produzcan metabolitos que ayuden al desarrollo de otras especies. Las bacterias retenidas por las membranas de los filtros pueden vivir y desarrollarse a través de la membrana y depositar contaminantes en el agua. La importancia de esto es que ciertas bacterias son fuente potencial de pirógenos (21, 23, 25, 26, 27, 29).

Es importante que en todos los sistemas de agua, se tenga cuidado sobre todos en aquellos puntos que pudieran ser una fuente de entrada para una contaminación microbiana. Los puntos de contaminación de microorganismos del medio ambiente pueden ser, la falta del filtro de aire en los tanques de almacenamiento (o tanque de balance), en los puntos de muestreo, en los sellos de las bombas o tanques, compresor de aire y en los puntos en los cuales los regenerantes son introducidos (9, 16, 25, 26, 27, 28).

Otra fuente de contaminación a los sistemas de agua, es la introducción de compuestos que pudieran venir contaminados. Estos pueden ser microorganismos que vengán en el carbón activado, en las resinas de

intercambio iónico, en la sal utilizada para la regeneración del suavizador etc. (8, 5, 8, 14, 18, 23, 25, 26, 27, 28, 44).

Las medidas fundamentales de prevención incluyen: sanitización antes de su uso, combinado con apropiados y prolongados enjuagues, esto puede ser posible en algunos casos, por ejemplo cuando van a ser cambiadas las resinas o el carbón activado, etc. (18, 25, 26, 27, 28, 30, 46).

Una mala manipulación de los sistemas de agua, es otra fuente de contaminación microbiana, el operador es una parte fundamental en el cuidado y manejo de los sistemas, si este no maneja los componentes del sistema de una manera adecuada puede causar con esto una contaminación del sistema, lo cual puede prevenirse por medio de la capacitación del personal (18, 25, 26, 27, 28).

La invasión microbiológica conduce a fallas en los sistemas, que incluyen contaminación de los equipos y/o corrosión. Por otra parte el agua con mala calidad microbiológica usada en la fabricación de productos farmacéuticos causa serios problemas en la calidad del producto, causando con esto rechazos (18, 25, 26, 27, 28).

De esta manera, es importante el análisis en las primeras etapas de tratamiento del sistema, para identificar el principal foco de contaminación y la calidad final del agua (18, 25, 26).

Las condiciones, que usualmente agravan los problemas de contaminación microbiana, incluyen:

- Condiciones de estancamiento y áreas de baja velocidad de flujo.
 - Temperatura ambiente.
 - Altos niveles de nutrientes.
 - Mala calidad del agua de suministro
 - Diseño inapropiado del sistema o mala operación (6, 8, 14, 18, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 30, 44, 46, 57, 60).
- Algunas medidas básicas que pueden ser empleadas para resolver estos problemas son:
- Velocidad de flujo alto y continuo.
 - Temperatura elevada.
 - Superficies lisas y limpias que minimicen acumulación de nutrientes.
 - Frecuente drenado, enjuague y sanitización.
 - Uso de sistemas de recirculación.
 - Ausencia de piernas muertas.
 - En caso de ser necesario corregir el material de la tubería. (el acero inoxidable es el más adecuado)
 - Correcciones en el diseño del sistema e inspección (6, 8, 14, 18, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 30, 44, 46, 57, 60).

Afortunadamente, la más reciente tecnología permite el diseño de nuevos sistemas libres de problemas microbianos, siempre y cuando estos sean operados apropiadamente. Existen además innovaciones tecnológicas que sirven de apoyo a sistemas de agua ya existentes para combatir estos problemas (21).

6. SISTEMAS DE TRATAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS.

Una vez que se haya fijado el nivel deseado de calidad del agua que se pretende alcanzar y que se hayan establecido los volúmenes requeridos de agua por la empresa, se procederá a seleccionar el tipo de tratamiento y los equipos que integrarán el sistema de agua, siendo necesario para esto considerar la calidad del agua de alimentación. Es necesario tomar en cuenta que la conservación de la calidad del agua tratada, dependerá de los equipos de distribución y almacenaje que constituyen el sistema. Por lo tanto, es muy importante la selección apropiada de los equipos, del tipo de material y de los componentes que integrarán los sistemas de agua (5, 6, 10, 14, 28, 44, 57).

Independientemente de lo que se quiera lograr, los criterios generales en la selección de equipos incluyen: (5, 6, 14, 28, 44, 57).

- Capacidad de lograr y mantener los requisitos de pureza.
- Capacidad de lograr satisfacer necesidades de cantidad.
- Instrumentación adecuada / validabilidad.
- Construcción
- Material y diseño.
- Espacio ocupado.
- Economía del proceso.
- Experiencia y recomendaciones.
- Protección contra la contaminación del producto (5, 6, 14, 28, 44, 57).

Los modernos sistemas de purificación de agua para uso farmacéutico utilizan combinaciones de métodos de tratamientos dentro de los sistemas.

Los 2 sistemas básicos de agua que podemos encontrar dentro de la industria farmacéutica son:

- Sistema para producción de agua purificada.
- Sistema para producción de agua grado inyectable (5, 6, 23, 44).

La mayoría de los sistemas de tratamiento presentan caminos comunes para la producción de agua purificada o agua grado inyectable, utilizando como componentes normales de tratamiento combinaciones de prefiltrros, filtro de carbón, suavizador y desionizadores (26, 25).

En las figuras No. 3 y 4 se muestran los sistemas típicos para la producción de agua purificada y agua grado inyectable. En los procesos de purificación del agua podemos hablar de dos etapas: La primera es la etapa de pretratamiento, que es la que precede a cualquier proceso de purificación del agua cruda suministrada a una planta con el fin de lograr el nivel básico de agua potable de uso ordinario; y la segunda etapa que vamos a llamar de tratamiento en la cual se implementarán sistemas que nos permitan obtener agua purificada o agua grado inyectable. A continuación se describirá con más detalle cada una de estas etapas.

6.1 PRETRATAMIENTO.

La complejidad del pretratamiento requerido dependerá del nivel de la calidad de agua cruda. Si se trata de agua municipal de nivel de calidad aceptable puede ser que el pretratamiento sea mínimo, como una simple filtración, o nulo. Si el origen del agua es de pozo profundo o de superficie el pretratamiento se dirigirá a los contaminantes existentes, para llevar el agua cruda a un nivel "potable" comparable al del agua municipal. Ya sean ejecutables por el municipio o por la empresa, el pretratamiento de agua generalmente incluye uno o varios de los siguientes pasos: (5, 6, 21, 23, 36, 44, 57, 60).

TABLA 5. Ejemplos de pretratamientos (5)

PROCESO	OBJETIVO
Cloración	Control microbiano
Tratamientos químicos	Floculación, sedimentación de depósitos no disueltos, ajuste de pH.
Filtración	Control de partículas
Lecho de carbón	Control de impurezas orgánicas y de cloración.

6.1.1 CLORACION DEL AGUA DE SUMINISTRO.

Comúnmente el agua de suministro a la empresa farmacéutica, puede ser agua proveniente de pozo, río, o alguna otra fuente. Esta agua puede no presentar cloro libre, de tal manera que la contaminación microbiana pueda presentarse fácilmente por no encontrarse protegida (5, 6, 60).

Debido a lo mencionado anteriormente, en muchos sistemas una de las primeras etapas es la cloración del agua, para protección contra la contaminación microbiana. La cloración puede ser llevada a cabo en la cisterna o directamente en la tubería que lleva el agua hacia los equipos de tratamiento de agua (5, 6, 60).

6.1.2 FILTRACION DE PROFUNDIDAD (FILTRO DE ARENA).

Para este proceso puede ser utilizado un filtro de arena que remueva partículas relativamente grandes presentes en el agua de alimentación (14, 21, 23, 44, 53, 60).

6.2 TRATAMIENTO.

Actualmente los procesos de purificación del agua son llevados a cabo por métodos de remoción de uno o más tipos de impurezas, sin embargo, ninguno puede ser seguro sobre la remoción de todos los niveles de contaminantes, esto puede ser observado en la tabla No. 6. Como se puede observar, es necesario utilizar los métodos de purificación en combinación para obtener al final agua que cumpla con la calidad requerida para su uso en la industria farmacéutica. A continuación vamos a describir en forma general los métodos principales usados en la etapa de tratamiento (44).

TABLA 6. Comparación entre diferentes métodos de purificación de agua (44).

Contaminante Procesos	1	2	3	4	5	6
	Destilación	E	M	B	E	E
Desionización	E	E	M	M	M	M
Ósmosis inversa	B	M	B	E	E	E
Carbón activado	M	M	B	M	M	M
Filtración	M	M	M	E	E	M
Ultrafiltración	M	M	B	E	E	E
Oxidación por luz ultravioleta	M	M	B	M	B	M

- Sólidos ionizados disueltos
- Gases ionizados disueltos
- Materias orgánicas disueltas
- Partículas
- Bacterias
- Pirógenos

E=excelente (capacidad de purificación total o casi total)

B=buena (capacidad de purificación en alto grado)

M=malas (poco o nada de purificación)

6.2.1 FILTRO DE CARBÓN.

El equipo llevará a cabo la eliminación de cloro libre y eliminará contaminantes orgánicos que pueden dañar o ensuciar las resinas de intercambio iónico del desionizador (10, 21, 23, 44, 53, 60).

6.2.2 SUAVIZADOR.

El equipo llevará a cabo la eliminación de la dureza del agua (10, 21, 23, 44, 53, 60).

6.2.3 EQUIPO DE DESIONIZACIÓN DEL AGUA.

Este puede ser un equipo de dos lechos de desionización (resina catiónica y aniónica) o puede ser un lecho mixto que contiene los dos tipos de resinas mezcladas (10, 21, 23, 44, 53, 60).

El equipo llevará a cabo la última etapa de tratamiento para la obtención de agua purificada, que consiste en la eliminación de los iones disueltos presentes en el agua. El agua proveniente del desionizador estará lista para ser distribuida a los diferentes puntos de uso para la fabricación de productos no parenterales (10, 21, 23, 44, 53, 60).

6.2.4 DESTILADOR O EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA.

Si es requerida agua grado inyectable para la fabricación de medicamentos parenterales será necesario que el agua purificada pase a través de un tratamiento por destilación u ósmosis inversa. Estos equipos son muy eficientes en la remoción de microorganismos y pirógenos (10, 21, 23, 44, 53, 60).

Los sistemas de tratamiento de agua, pueden incluir además, la utilización de lámparas de luz U.V., intercambiadores de calor, filtros de cartucho, etc (10, 21, 23, 44, 53, 60).

En las tablas No. 7 y 8 son mostrados algunos métodos de purificación, el principio del método, sus ventajas y desventajas. En dichas tablas podemos observar claramente que los métodos más efectivos son la desionización, la destilación o la ósmosis inversa para la producción de agua purificada y la destilación u ósmosis inversa para la producción de agua grado inyectable (13, 61).

TABLA 7. Principio de los diferentes métodos de purificación del agua (13, 61).

Procedimiento	Principio
Desionización	El agua es pasada a través de camas o lechos, separadores o mixtos de resina de intercambio aniónico y catiónico. Las resinas retienen los aniones y cationes y liberan H ⁺ y OH ⁻ .
Ósmosis inversa	El agua es sometida a una presión superior a la presión osmótica, pasa por la membrana, emergiendo como agua de alta pureza, mientras las impurezas se concentran y fluyen como desecho.
Membranas filtrantes microporosas	El agua es forzada a pasar a través de la membrana filtrante, con poros de diámetro definido, reteniendo las partículas de mayor tamaño con respecto a los poros, en la superficie de la membrana, contribuyendo a la retención de algunas de menor tamaño. Los poros tradicionales tienen un tamaño de 0.22 a 0.45 µm.
Ultrafiltración	El agua fluye tangencialmente a través de la membrana que tiene una alta simetría en la estructura de los poros. La membrana es lo suficientemente hermética para retener los contaminantes y macromoléculas en su superficie. El tamaño típico de los poros es de 1 a 5 nanómetros.
Destilación	El agua 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.

TABLA 8. Ventajas y desventajas de los métodos de purificación de agua más empleados (13, 61).

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
Desionización	Retiene con efectividad los elementos inorgánicos disueltos; operatividad económica. Las resinas son regenerables.	No. es efectiva para la remoción de partículas, pirógenos y bacterias. Puede generarse contaminación en las resinas.
Ósmosis inversa	Retiene con efectividad la mayoría de las partículas, pirógenos, microorganismos coloides y sales inorgánicas disueltas	No regenerable. Regeneración limitada. No. retiene sales inorgánicas disueltas y coloides.
Membranas filtrantes microporosas	Retención absoluta de partículas y microorganismos de mayor tamaño que los poros del filtro. Requiere mínimo mantenimiento.	No retiene sales inorgánicas disueltas, pirógenos y coloides.
Ultrafiltración	Retiene con efectividad la mayoría de las partículas, pirógenos, microorganismos y coloides. Produce agua de alta calidad con el mínimo consumo de energía. Es regenerable.	No. retiene sales inorgánicas disueltas
Destilación	Elimina todo tipo de contaminantes. Requiere solo una inversión de capital inicial. Es de uso continuo.	Algunos contaminantes pueden ser arrastrados en el condensado. Requiere un mantenimiento cuidadoso para preservar la pureza. Consume gran cantidad de energía.

6.3 SISTEMA DE DISTRIBUCION.

El sistema de distribución comprenderá tanques, bombas y tuberías generalmente de acero inoxidable(10, 21, 23, 44, 53, 60).

7. EQUIPOS DE PRETRATAMIENTO.

7.1 CISTERNA.

7.1.1. TIPOS DE CISTERNAS.

El agua puede recibirse de la red municipal, de pozos o de ríos. Muchas empresas farmacéuticas enfrentan el problema de la escases del servicio municipal o la velocidad del suministro de agua no es suficiente para las necesidades de la empresa. Debido a esto, muchas empresas utilizan el servicio de agua privada. Esta agua generalmente es traída de pozo o de alguna fuente natural como son los ríos (5, 6, 25, 26, 36, 44).

Es muy conveniente que esta agua sea almacenada en cisternas, las cuales son de dos tipos:

- a) Cisterna bajo tierra.
- b) Cisterna elevada o tanque elevado (8).

En el caso de cisternas subterráneas, la presión necesaria para la distribución del agua se logra mediante bombas centrifugas con reguladores de presión. Se deberá de mantener por lo menos 1 bomba de reserva (8).

En los tanques elevados, la presión generalmente la da la diferencia de altura, siendo sólo necesario mantener una motobomba accionada con motor de combustión interna para presurizar la línea del hidrante para incendio. Es práctica común tener una fuente de abastecimiento que cubra el promedio de uso y una cisterna de almacenamiento para hacer frente a la demanda. En cualquier caso, es imprescindible vigilar la calidad bacteriológica del agua (8).

Existen reglamentos con relación al agua necesaria para cubrir cualquier accidentes de incendio, es norma general que el depósito de almacenamiento o cisterna tenga una capacidad tal que permita el ataque al fuego durante por lo menos 1 hora. Para plantas medianas es común almacenar de 80,000 a 100,000 lt. Estas cisternas deben ser lisas y estar revestidas con alguna pintura especial que impida el establecimiento y multiplicación de microorganismos (8).

7.1.2. CLORACION DE LA CISTERNA.

Debido a que muchas empresas no reciben el agua de la red municipal, es importante llevar a cabo un análisis de la calidad del agua recibida. Frecuentemente el agua que llega a la empresa no viene clorada, por lo tanto se deberá efectuar la cloración de la cisterna (5, 6, 25, 26, 36, 44).

Muchas empresas, para llevar a cabo la cloración, realizan los cálculos de la cantidad de hipoclorito que deberá ser agregado a la cisterna en base a la capacidad de esta. Pero para poder llevar a cabo este tipo de cloración se deberá tomar en consideración, si contamos con un apropiado sistema de agitación del agua, para homogeneizar correctamente el contenido de cloro. Si no contamos con un sistema de agitación será muy difícil poder homogeneizar el contenido de cloro y los resultados del control microbiológico no serán los esperados, además, de que la concentración de cloro libre no será la real (5, 6, 8, 36, 44).

La cloración más adecuada es a través de la inyección de hipoclorito directamente sobre la tubería, esto puede realizarse con la ayuda de una bomba dosificadora, que puede ser regulada para inyectar el contenido deseado de cloro y poder alcanzar la concentración necesaria, que logre un buen control de las cuentas microbianas (8).

La concentración de cloro libre que se ha encontrado adecuado mantener en el agua de alimentación va de 0.5 a 1.0 ppm (6, 8).

La cisterna y/o tanque elevado deberá contar con un programa de mantenimiento y limpieza. La periodicidad recomendada es cada 6 meses (8).

7.2 FILTRO DE MULTIMEDIA (FILTRO DE ARENA).

7.2.1 CLASIFICACION DE LOS FILTROS DE ARENA.

La filtración es el proceso en el cual se hace pasar una corriente de agua que presente turbidez y materia suspendida a través de un material poroso acondicionado de tal manera que sea eliminada la materia suspendida así como la turbidez (30).

La filtración de profundidad es muy empleada en el tratamiento del agua dentro de la industria. Ejemplos de filtros de profundidad tenemos: el filtro de arena y los prefiltros de cartucho (típicamente hechos de material fibroso formando enjambres) éstos son utilizados regularmente antes de algún equipo de tratamiento, como son los sistemas de desionización y de ósmosis inversa.

Los filtros de arena pueden ser divididos en tres tipos diferentes (17, 48):

- 1) Filtro de capa sencilla (arena).
- 2) Filtro de capa doble (capa superior de antracita y capa inferior de arena).
- 3) Filtro multimedia o multicapa (consistente de tres capas formadas por antracita, arena y granate hasta el fondo).

7.2.2. FILTROS DE CAPA SENCILLA Y CAPA DOBLE.

Un filtro de capa sencilla es operado generalmente a un flujo bajo de 3-4 gpm (galones por minuto). Este filtro usa una capa de arena de 18 a 36 pulgadas de profundidad. Generalmente la arena esta sobre una mezcla graduada de grava. La filtración se consigue en una pequeña capa en el fondo de la arena (17, 48).

El filtro de capa doble es operado frecuentemente a 6 gpm, en tanto que los filtros multimedia son operados generalmente entre 6-15 gpm (48).

El retrolavado es una operación requerida en los filtros de arena y otros equipos (como por ejemplo en el filtro de carbón). El retrolavado consiste en introducir un flujo de agua en dirección opuesta a la dirección del flujo cuando el equipo esta operando normalmente, esta acción es realizada con la finalidad de eliminar o enjuagar contaminantes indeseables acumulados en el medio filtrante, los cuales serán arrastrados hacia el drenaje eliminándolos de esta manera(6, 10).

El flujo de retrolavado de los lecho multimedia, es de 10-15 gpm. Mientras que para un lecho sencillo y un lecho doble, es suficiente un pequeño flujo de retrolavado, ya que el grado de filtración ocurrida en el lecho multimedia es mucho mayor al de los filtros de capa sencilla y capa doble(48).

El filtro de arena operado adecuadamente es capaz de remover materia particulada mayor a 10 micrómetros de tamaño (17, 48).

El filtro de capa doble y el filtro multimedia es capaz de remover partículas grandes presentes en el agua, las partículas de mayor tamaño son retenidas en la parte superior, mientras que las partículas pequeñas son retenidas en la parte inferior, como resultado la filtración de profundidad es alcanzada. La eliminación de partículas en estos filtros es mayor que en el filtro de capa sencilla de arena (17, 48).

7.2.3. FILTROS MULTIMEDIA.

Los filtros multimedia incorporan diversos grados de capas, la gravedad específica y el tamaño de partícula de las capas tiene que ser seleccionado para lograr la reestratificación. Las diversas capas no están mezcladas, pero están ordenadas estratégicamente para que la filtración se produzca en la profundidad del lecho. Un típico lecho multimedia tiene una capa superior de antracita con un tamaño promedio de 1.1 mm y una gravedad específica de 1.5, una capa media de arena con un tamaño de partícula de 0.5 mm y una gravedad específica de 2.6 y una capa profunda de granate con tamaño de partícula de 0.2 mm y una gravedad específica de 4.2. En muchos casos puede ser incluida además, una capa de carbón activado para adsorción de compuestos orgánicos. Si el flujo de agua es rico en hierro, un lecho de dióxido de manganeso catalizado en el filtro, promoverá la conversión de hierro ferroso a sales férricas, estos forman precipitados insolubles que pueden ser removidos del filtro a través de retrolavados (21, 44, 48, 59, 60).

Los filtros multimedia se dividen en (10):

- a) Filtros de gravedad.
- b) Filtros a presión.

De estos los más utilizados a nivel industrial son los filtros a presión debido al poco espacio que ocupan, además, casi no tienen caída de presión por lo cual no necesitan de la instalación de bombas al final del filtro(10).

7.2.3.1. FILTROS POR GRAVEDAD.

Estos son recipientes abiertos a la atmósfera, construidos por lo general de concreto, sus dimensiones varían de acuerdo a la capacidad requerida(10).

Las desventajas de estos filtros son (10) :

- a) Ocupan una área considerable.
- b) Se pierde presión en la línea antes del filtro, por lo que tienen que emplearse bombas a la salida del mismo.

La ventaja principal es que su inspección es fácil.

7.2.3.2. FILTRO A PRESION.

Son recipientes cerrados construidos de lámina de acero y pueden ser de dos tipos:

Horizontales y verticales.

Las ventajas que presentan son (10) :

- a) Ocupan un mínimo de espacio.
- b) tienen poca caída de presión.

En ocasiones pueden ser utilizados filtros de cartucho como sustitutos de los filtros multimedia, en la remoción de partículas y sólidos presentes en el agua de alimentación. La desventaja es que estos filtros de cartucho rápidamente se pueden ensuciar requiriendo con esto el reemplazo del filtro. El costo del reemplazo del filtro es usualmente antieconómico comparado con el uso de un filtro multimedia retrolavable(44).

7.2.4. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS FILTROS DE ARENA.

Debido a que el agua de alimentación generalmente viene clorada los filtros multimedia no presentan problemas serios de contaminación microbiana. Sin embargo, si el agua que penetra en el filtro multimedia no viene clorada o deja de funcionar por tiempo prolongado, puede presentarse desarrollo microbiano de manera rápida y conducir a la invasión del resto del sistema. Las medidas correctivas incluyen: periódica sanitización con calor (vapor o agua caliente) o tratamiento químico (26).

8. EQUIPOS DE TRATAMIENTO

8.1 FILTRO DE CARBON

8.1.1. FUNCION DEL FILTRO DE CARBON.

Posterior al filtro multimedia, es colocado frecuentemente un filtro de carbón activado. El filtro de carbón presenta dos funciones básicas que son: La remoción de desinfectantes residuales que pueden presentarse en el agua de suministro público (cloro residual) y la remoción de contaminantes orgánicos(25, 26, 44).

El filtro de carbón además de remover cloro, es capaz de eliminar colorantes, gases parcialmente disueltos, aceites, fenoles, pesticidas y surfactantes. Muchos contaminantes orgánicos presentes en el agua de alimentación se deben a la descomposición de vegetales y biodescomposición que entra en contacto con el agua de suministro(6, 26, 39).

Si el cloro residual no es eliminado del agua de alimentación, este podría causar daño a las resinas de intercambio iónico (particularmente las resinas aniónicas) provocando de esta manera una disminución en la capacidad de intercambio iónico. La materia orgánica si no es removida, ensuciará gradualmente la porción aniónica de las resinas del desionizador, causando con esto disminución en la capacidad de intercambio de las resinas(6, 17, 23, 44, 48, 59).

El cloro libre puede también dañar las membranas de muchos sistemas de ósmosis inversa, principalmente aquellas que presentan membranas de película fina de acetato de celulosa, la cual es sensible al cloro. Además, todas las membranas de los equipos de ósmosis inversa pueden ensuciarse con materia orgánica encontrada en el agua de suministro(17, 23, 48).

La capacidad de remoción orgánica del carbón activado depende del área superficial, del tamaño del poro y la fuente o el método de manufactura del carbón adsorbente. Las características de los compuestos orgánicos (tales como moléculas pesadas, polaridad, concentración, pH, temperatura y tipos de sales) juegan un papel muy importante en los procesos de adsorción. Por ejemplo, moléculas de alto peso molecular (orgánicas) con elevada polaridad no son bien adsorbidas(6, 23, 48, 59).

Un pie cúbico de carbón activado puede tratar aproximadamente 5 millones de galones de agua que contenga 1.0 ppm (parte por millón) de cloro libre. Cuando la capacidad de adsorción del carbón activado es agotada, se requiere cambiar el carbón activado o reactivar la capacidad de adsorción, por medio de la exposición a una temperatura de 1600 °F a 1800 °F(48).

El hipoclorito puede afectar el pH del agua de suministro y reaccionar con contaminantes orgánicos presentes en el agua para producir trihalometanos (THMs), siendo el cloroformo el más común THM encontrado en el agua potable. Debido a que algunos THMs son carcinógenos (ejemplo el cloroformo) el 29 de noviembre de 1979 la EPA establece un límite de 0.1 mg/lit de THMs en el agua potable (17).

Se ha visto que el empleo de bióxido de cloro, es muy efectivo en el control microbiano, además, de no producir THM (17).

8.1.2. QUIMICA DE LA REACCION DE CLORO CON EL CARBON ACTIVADO.

Un filtro de carbón remueve el cloro residual del agua de suministro por formación de óxidos superficiales en el carbón activado, la reacción química del proceso es la siguiente(17, 54) :



Donde: $\overset{\cdot}{\text{C}}$, representa un sitio reactivo sobre la superficie, del carbón activado y $\overset{\cdot}{\text{CO}}$ Representa la superficie oxidada del carbón activado.

La velocidad de reacción química es muy rápida. La velocidad de reacción del hipoclorito con el carbón activado es óptimo a un pH aproximado de 5 a 6, esta velocidad de reacción disminuye con el incremento del pH, ya que conforme el pH incrementa, la relativa concentración de HOCl decrece y la concentración de OCl se incrementa de acuerdo a la siguiente reacción (17, 54) :



La velocidad se incrementa además, conforme es aumentada la temperatura(17, 54).

8.1.3. REACCION DE CLORAMINAS CON EL CARBON ACTIVADO.

La reacción de cloraminas con el carbón activado es mostrada por medio de la siguiente reacción:



La remoción de cloraminas por el carbón activado no es tan rápida como la remoción del ion hipoclorito (cloro residual) por el carbón activado. Las cloraminas pueden existir como mono- di- o tricloraminas, la cantidad de cada una de estas está en función del pH(17).

El tipo de agente oxidante presente en el agua de alimentación podría afectar el diseño y la operación de algunos filtros de carbón activado. Por ejemplo, es requerido un lecho de carbón activado profundo para la remoción de THMs y cloraminas, no así para la remoción de cloro residual solo(17).

La remoción de compuestos orgánicos es el segundo punto que debe ser considerado en la selección de un filtro de carbón. Algunos datos de operación indican que el filtro de carbón es capaz de eliminar concentraciones de carbón orgánico total de aproximadamente 0.75 a 1.25 ppm, basado en un típico suministro de agua al noroeste de los Estados Unidos(17).

8.1.4. CONSIDERACIONES EN LOS FILTROS DE CARBÓN ACTIVADO.

Algunas consideraciones en la selección y operación de un filtro de carbón activado incluyen (17) :

- El filtro de carbón debe estar diseñado para proveer un flujo de 2-5 gpm por pie cúbico de área transversal.
- El filtro de carbón activado debe estar revestido con algún material que permita sanitización periódica con agua caliente a 90 °C o vapor para el control bacteriano del lecho.
- Los niveles de contaminantes orgánicos y la eliminación de cloro debe ser monitoreada periódicamente con la finalidad de determinar el momento en que el carbón debe ser cambiado o reactivado (temperatura de 180 °F a 200 °F).
- Debido a que podrían llegar a pasar algunos gránulos de carbón activado al siguiente equipo de tratamiento, es recomendable el uso de filtros de cartucho posterior al filtro de carbón (5 micras).
- El filtro de carbón requiere de procesos de retrolavado cuando la diferencia de presión es excesiva o cuando se reemplaza o reactiva el carbón activado.

8.1.5. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS FILTROS DE CARBÓN.

El filtro de carbón representa uno de los puntos más vulnerables para la proliferación microbiana, ya que el carbón provee una rica fuente de nutrientes (26).

Las medidas para el control de la proliferación microbiana son dificultosas y costosas. Afortunadamente la filtración por carbón activado, es una de las unidades tempranas de operación, proporcionando a la compañía la oportunidad de un contraataque en este punto o en los puntos posteriores a este sistema. Por ejemplo, la utilización de una lámpara de luz U.V posterior al filtro de carbón puede disminuir las cuentas microbianas provenientes de este equipo. Un sistema de recirculación del agua del filtro de carbón a través de lámparas de luz U.V. es mostrado en la figura No. 5(18, 26).

La sanitización del filtro de carbón puede ser llevada a cabo empleando vapor (el método más adecuado de sanitización) o agua caliente a (90 °C), para estos procesos de sanitización es adecuado que el equipo y la tubería sean de lamina de acero, la tubería puede ser también de cobre no así de PVC ya que este material no resiste temperaturas mayores a los 50 °C(18, 26).

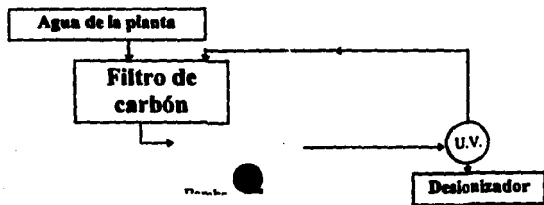


Figura 5. Lámpara de luz U.V. posterior al filtro de carbón (10, 26).

8.2 SUAVIZADOR.

8.2.1. DUREZA DEL AGUA.

Todas las aguas naturales contienen diversas concentraciones de sales disueltas, las cuales se disocian en el agua formando partículas cargadas llamadas iones (10, 50).

Existen materiales que tienen la propiedad de intercambiar un ión por otro y que al ser sometidos a una regeneración pueden regresar a sus condiciones originales. Estos compuestos son ampliamente usados en el tratamiento del agua cruda, de tal manera que el agua adquiere una calidad que le permita su uso dentro de la industria. A este proceso se le conoce como intercambio iónico y los materiales que más se utilizan para el intercambio son conocidos como zeolitas. Estas zeolitas pueden ser naturales o sintéticas. En la actualidad las sintéticas son las más empleadas (10, 50).

El calcio y el magnesio son dos elementos que se encuentran comúnmente en el agua de suministro. Estos elementos disueltos contribuyen a lo que llamamos dureza del agua. La dureza total es expresada en ppm de carbonato de calcio (CaCO_3) o como granos por galón (1 grano es igual a 17.1 ppm) (6, 26, 44).

El intercambio del ión sodio, generalmente descrito como ablandamiento por zeolita de sodio, consiste en eliminar la dureza de calcio y magnesio del agua cruda, de tal forma que sirva como agua de alimentación a calderas, agua de proceso, etc. (10, 50).

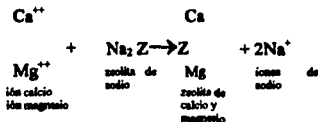
El equipo utilizado para llevar a cabo la eliminación de la dureza del agua, es llamado suavizador, el cual se utiliza comúnmente después de la filtración por carbón activado (44).

8.2.2. SUAVIZACION MEDIANTE ZEOLITA DE SODIO.

La suavización por zeolita de sodio (resina de intercambio iónico catiónica) consiste en pasar el agua cruda a través de un lecho (resina) que posee la propiedad de remover los iones calcio y magnesio y reemplazarlos por iones sodio o potasio. El intercambio tiene lugar rápidamente, de tal manera que el agua cruda a su paso por la resina puede ser ablandada casi completamente, independientemente de las variaciones de dureza (6, 10, 50).

El calcio y el magnesio serán removidos de cualquiera de sus sales en solución como bicarbonato, sulfatos, cloruros etc. (50).

El proceso de suavización puede ser representado de la siguiente manera (10, 50) :



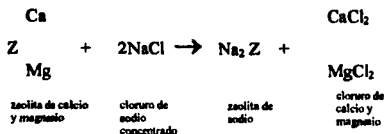
La concentración de calcio y magnesio que será removido dependerá básicamente de:

- Dureza del agua cruda.
- Concentración de sodio en las resinas.
- Nivel de regeneración.

8.2.3. REGENERACION DEL SUAVIZADOR.

La regeneración del suavizador se efectúa tratando la resina con una solución saturada de cloruro de sodio (sal industrial). Con lo cual ocurre una reacción química inversa, es decir los iones calcio y magnesio que se encuentran en la zeolita son reemplazados por iones sodio, con esta operación la unidad nuevamente esta lista para ablandar el agua (6, 10, 50).

La reacción química que ocurre durante la regeneración puede expresarse de la siguiente manera (6, 10, 50):



8.2.4. PROBLEMAS PRESENTADOS POR LOS SUAVIZADORES.

En la tabla No. 9 se muestran algunas causas de mala operación en los suavizadores, además de sugerirse algunas maneras para solucionar estos problemas (10).

Los suavizadores son empleados en aquellos casos en que el agua de suministro presente dureza alta. Cuando la dureza del agua es moderada, el suavizador puede ser empleado únicamente durante el proceso de regeneración del desionizador (25).

Los suavizadores son equipos que fácilmente pueden ser contaminados y presentar desarrollo de una gran cantidad de microorganismos. En aquellas industrias que utilizan únicamente los suavizadores durante la regeneración del desionizador, pueden presentarse problemas muy serios de contaminación microbiana, debido a las condiciones de estancamiento que se presentan por su uso limitado (18, 26).

Una gran cantidad de microorganismos pueden ser eliminados durante los procesos de retrolavado o enjuague, que son llevados a cabo durante la regeneración. Sin embargo, la mayoría de los suavizadores están diseñados con bajo flujo de retrolavado y enjuague (18, 26).

Para los suavizadores no se tienen buenos métodos de sanitización, lo que implica que este equipo sea un punto importante de contaminación microbiana. Una opción para resolver estos problemas podría ser la recirculación del agua a través del equipo o un uso muy frecuente de este (25).

TABLA 9. Causas de mala operación en los suavizadores y sus remedios (10).

	CAUSAS						
	Sobre agotado	Flujo operación excesivo	Retrolavado flujo excesivo	Sal impura	Tierras, algas, bacterianas, fierro precip., CaCO ₃	Aire en el agua	Cama soporte revuelta
Perdida de resina			X			X	X
Perdida de capacidad	X	X		X	X		
Fuga de dureza	X	X		X	X	X	X
Perdida de presión		X		X	X		
Cama sucia				X	X	X	
Remedios	1, 2	3	4	5	6,7,8	9	10

- Clave: 1 Regenerar nuevamente 5 Emplear sal de mayor pureza 9 Checar posible entrada de aire
- 2 Agotar al 95% de capacidad 6 Filtrar mecánicamente para remover impurezas 10 Sacar resina y grava para reacondar
- 3 Ajustar flujo de acuerdo a especificaciones 7 Retrolavar por mayor tiempo
- 4 Ajustar el flujo a valores correctos de acuerdo especificaciones (proveedor) 8 Clorar para destruir bacterias y algas

8.3 DESINOIZADOR (INTERCAMBIO IONICO).

En la terminología técnica se denomina "Intercambio iónico" a la reacción que se produce entre iones móviles que integran un sólido y los iones de igual signo que se hayan en solución (38, 50).

8.3.1. RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.

Los primeros intercambiadores iónicos fueron polímeros de silicatos inorgánicos de tipo microcristalino; zeolitas o arenas verdes que se relacionan con los tamices moleculares. A estos siguieron los carbones oxidados (carboxilados) o sulfonados. La mayoría de los intercambiadores iónicos en uso hoy en día se basan en resinas sintéticas, casi siempre poliestireno copolimerizado con divinil benceno. Estas resinas son permeables sólo a dimensiones moleculares, para el intercambio catiónico, contienen por lo general grupos enlazados de ácido sulfónico, en un grado menor estos grupos pueden ser de tipo carboxílico, fosfórico etc. Las resinas aniónicas comprenden grupos de amonio cuaternario fuertemente básicos) u otros grupos amino (débilmente básicos) (38, 50).

Las resinas de intercambio iónico, actualmente son producto de síntesis, son insolubles, se presentan en forma de gránulos de 0.5 a 1.5 mm. y tienen la propiedad de intercambiar algunos de sus iones con los iones de las sales disueltas en solución o en el agua con las que entran en contacto. Esto implica una remoción de iones del agua, los cuales son fijados por la resina, liberando sus propios iones, sin que se altere la neutralidad del sistema (6, 38).

Las resinas de intercambio iónico son macromoléculas del tipo de polímeros tridimensionales (entrecruzados) que contienen grupos ionizables como parte integral de la estructura polimérica (38).

Las resinas de intercambio iónico cargadas positivamente son llamadas resinas catiónicas, mientras que las resinas cargadas negativamente son llamadas resinas aniónicas (6).

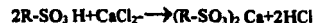
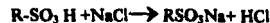
8.3.2. RESINAS DE INTERCAMBIO CATIONICA.

Las 2 resinas más comunes de intercambio catiónico son:

- a) Resinas catiónicas de ácido fuerte, con grupos de ácido sulfónico $-SO_3H$.
- b) Resinas catiónicas de ácido débil con grupos carboxilos, $-COOH$ (38, 48).

Una sal en solución acuosa, al ponerse en contacto con la resina ácido fuerte, produce la siguiente reacción:

8.3.2.1 REACCION DE INTERCAMBIO CATIONICO (ACIDO FUERTE).



Donde R= resina

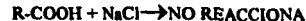
Las resinas de intercambio catiónico fuerte remueve todos los cationes sin tomar en consideración los aniones con los que entra en contacto, tales resinas tienen una moderada capacidad de intercambio y requieren un regenerante ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico (48).

8.3.2.2. REGENERACION CATIONICA (ACIDO FUERTE).



Las resinas de intercambio catiónico débiles disocian únicamente bajo condiciones alcalinas, estas no pueden romper sales neutras tales como bicarbonatos, carbonato o hidróxido. Cloruros o sulfatos por instancia no serán removidos. La reacción típica para estas resinas son:(48)

8.3.2.3. REACCION DE INTERCAMBIO CATIONICO (ACIDO DEBIL) (38, 48).



8.3.3. RESINAS DE INTERCAMBIO ANIONICO.

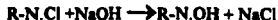
Las resinas de intercambio aniónico tienen grupos de amonio cuaternario, primario ($-NH_2$), secundarios ($-NHR$) y terciario ($-NR_2$) unidos a la matriz de la resina de intercambio aniónico, estas resinas son bases

fuerzas que presentan grupos de amonio cuaternario, denotadas por R-NOH; Las resinas base fuerte están bajo la siguiente reacción reversible (38, 48).

8.3.3.1. REACCION DE INTERCAMBIO ANIONICO (BASE FUERTE).



8.3.3.2. REGENERACION ANIONICA (BASE FUERTE).



Las resinas aniónicas de base fuerte pueden remover todos los aniones disociados, incluyendo bicarbonatos, sulfatos, cloruros y sílica. Su regeneración debe de ser con álcalis fuertes, tales como hidróxido de sodio. Estos tipos de resinas son usadas para remoción de CO y sílica (38, 48).

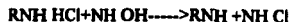
Las resinas de intercambio aniónico débil no pueden romper e intercambiar sales neutras tales como NaCl y CaCl₂. Pero estas son capaces de romper sales básicas tales como NH₄Cl y remover aniones asociados con ácidos libres. No es posible el intercambio aniónico débil con dióxido de carbono o sílica (38, 48).

Estas resinas son regeneradas con hidróxido de sodio, carbonato de sodio y amonía. Las reacciones típicas para las resinas bases débiles son (38, 48).

8.3.3.3. REACCION DE INTERCAMBIO ANIONICO (BASE DEBIL).



8.3.3.4. REGENERACION BASE DEBIL.



8.3.4. CONSIDERACIONES EN EL INTERCAMBIO IONICO.

El aumento gradual de la capacidad de intercambio y la mejor estabilidad de las resinas durante las últimas dos décadas ha ampliado mucho la utilidad de las resinas de intercambio iónico. Este desarrollo continúa con intensidad y hoy en día se sintetizan resinas de intercambio iónico específicas y de gran estabilidad, a todos los valores de pH y a temperaturas de hasta 100 °C o más (48).

Algunos puntos a considerar en los intercambiadores iónicos son los siguientes:

- El aspecto importante de los intercambiadores iónicos es su capacidad de diferenciación entre iones distintos, esto es, que muestran preferencia por la fijación de unos con respecto a otros.

- En soluciones acuosas, a concentraciones bajas y temperaturas ordinarias, el grado de intercambio aumenta con el aumento de la valencia del ion que permuta; por ejemplo.



- Con iones de igual valencia el intercambio aumenta con el número atómico, con el volumen creciente del ion no hidratado o con el radio decreciente del ion hidratado. Así, en el caso de los iones divalentes, la selectividad tiene el siguiente orden (48):



y en el caso de los monovalentes



8.3.5. PROBLEMAS DE LAS RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO.

Algunos de los principales problemas encontrados en las resinas de intercambio iónico son:

- Envejecimiento.
- Envenenamiento.

8.3.5.1. ENVEJECIMIENTO.

Con el tiempo, el rendimiento de las resinas baja y su capacidad de intercambio disminuye, las resinas catiónicas tienen una vida útil más prolongada que las resinas aniónicas. Estas tienen un deterioro más pronunciado cuando la temperatura excede los 40 °C, por presencia en el agua de cantidades exageradas de materia orgánica, soluciones básicas demasiado concentradas o por fermentaciones. Pero ambas pierden eficacia si el líquido influente tiene una carga grande de partículas que con el tiempo pueden cubrir la superficie de los gránulos de las resinas. En la mayor parte de los casos el envejecimiento se presenta como antes se dijo, cuando por fricción se forman partículas muy pequeñas o por fallas del entrecruzamiento, lo que cambia la apariencia física del intercambiador por gelificación (48).

8.3.5.2. ENVENENAMIENTO.

Se dice que una resina se ha envenenado cuando se produce el intercambio irreversible con ciertas especies iónicas. Esto ocurre sobre todo con las resinas aniónicas y muy en particular con las fuertemente básicas cuyo ion fijo es un amonio cuaternario. Pocas veces se producen con las resinas catiónicas (48).

Se señalan a continuación varios casos de envenenamiento de las resinas:

- Por fijación de complejos metálicos aniónicos como los cobalticianuros y polionatos.
- Por fijación irreversible de sustancias húmicas ácidas en el tratamiento de agua.
- Por fijación de complejos coloridos naturales.
- Por degradación de resinas sulfónicas que forman productos solubles que envenenan a las resinas aniónicas (48).

8.3.6. DESIONIZADORES.

Los equipos encargados en llevar a cabo el proceso de intercambio iónico son llamados desmineralizadores o desionizadores. Los cuales están presentes generalmente después del filtro de carbón o suavizador (12).

Los desionizadores, son extensivamente usados en una gran cantidad de industrias y procesos aplicados a la producción de agua desionizada (12).

Estos desionizadores pueden ser manuales, semiautomáticos o automáticos. Estos equipos pueden estar adaptados con instrumentos de conductividad que indiquen la calidad del agua obtenida y eventualmente el momento en que se haya saturado la capacidad de los intercambiadores (23, 44, 48).

Muchos iones, minerales y sales disueltas que existen en el suministro del agua son actualmente contaminantes que deberán ser removidos antes de que el agua sea realmente pura. La mayoría de estos contaminantes pueden ser removidos a través de la desionización (6).

En la figura No. 6 es esquematizado el proceso de intercambio iónico en donde se muestran las siguientes etapas:

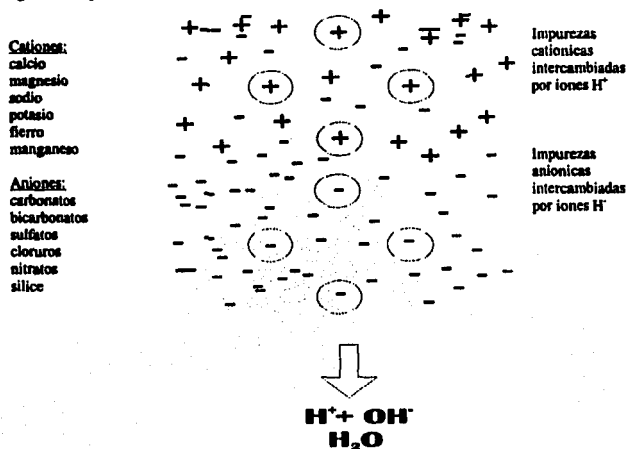


Figura 6. Proceso de intercambio ionico (6,38).

-Primero. Los iones cargados positivamente, o cationes (calcio, magnesio, sodio, potasio, etc) son removidos por resinas de intercambio catiónico y reemplazados por ión hidrógeno (H⁺)(6, 38).

-Segundo. Los iones cargados negativamente o aniones (carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, cloruros, etc.) son removidos por resinas de intercambio aniónico y reemplazadas por iones hidroxilo (OH⁻). Los iones hidrógeno e hidroxilo se unen entonces para formar moléculas de agua(6, 48).

Ejemplo:

El cloruro de sodio (Na⁺Cl⁻) es un contaminante típico encontrado en el agua. Cuando las moléculas de NaCl entran en contacto con las resinas catiónicas, el sodio (Na⁺) es atraído y tomado por las resinas catiónicas, la cual intercambia un ion hidrógeno (H⁺) por cada sodio que es removido del agua. El anión Cloruro (Cl⁻), no es removido por las resinas catiónicas, combinándose con el ion hidrógeno intercambiado para formar HCl (ácido clorhídrico), o H⁺ Cl⁻(6, 48).

Cuando las moléculas de HCl entran en contacto con las resinas aniónicas, el anión cloruro (Cl⁻) es atraído y tomado por la resina aniónica, intercambiándose un ion hidroxilo (OH⁻) por cada ion cloruro que

sea removido del agua. Los iones hidrógeno e hidroxilo se combinan entonces para formar agua molecular, como puede ser observado en la figura No. 7(6, 48).

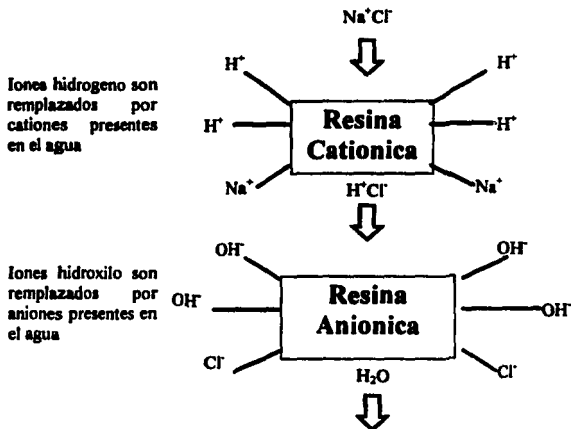


Figura 7. Desionización (6,40).

8.3.7. TIPOS DE DESIONIZADORES.

En la industria farmacéutica la desionización puede llevarse a cabo de dos maneras:

- Desionización por lechos separados.
- Desionización por lecho mixto.

8.3.7.1. DESIONIZACION POR LECHOS SEPARADOS.

En la figura No. 8, se esquematiza la desionización por lechos separados. En este caso las resinas aniónica y catiónica se encuentran en diferentes recipientes (desionizadores). Durante el proceso el agua a ser purificada se hace pasar primeramente a través del desionizador que contiene la resina catiónica para posteriormente hacerse pasar a través del desionizador que contiene la resina aniónica logrando con esto la desionización completa del agua (6, 17, 26, 44).

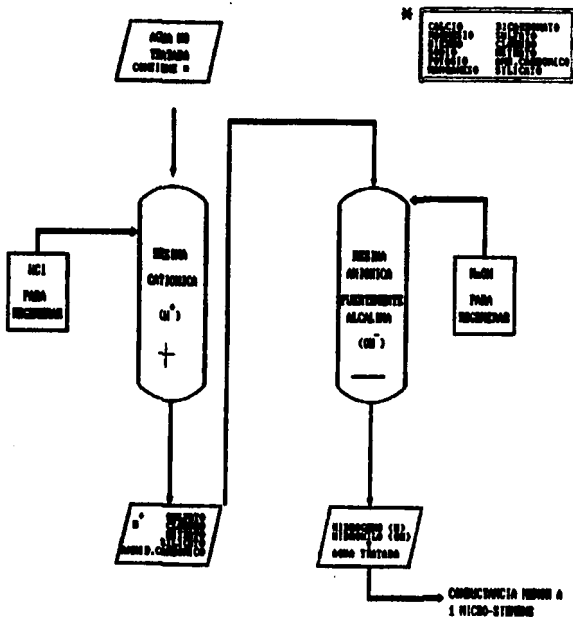


Figura 8. Desionizador de lecho separado (6, 17, 26, 44).

8.3.7.2. DESIONIZACIÓN POR LECHO MIXTO.

El lecho mixto es un tanque solo que contiene mezcladas ambas resinas (40% de resina catiónica y 60 % de resina aniónica). En este tipo de desionizador el intercambio iónico se lleva de manera simultánea (6, 44).

8.3.8. AGOTAMIENTO Y REGENERACION DE LOS DESIONIZADORES.

Cuando las resinas del desionizador ya no tienen la capacidad de intercambio iónico se dice que están agotadas. El punto de agotamiento es usualmente determinado por la reducción de la calidad del agua que es pasada por el desionizador (determinada por la resistencia eléctrica del agua, medida en megamhos por centímetro). Cuando la calidad del agua no es aceptable para su uso, se dice que el desionizador está "agotado" (6, 26).

Cuando las resinas se agotan estas pueden ser químicamente restauradas recuperando su potencia original. Esta restauración química es llamada regeneración(6, 26).

Durante la regeneración los iones contaminantes son reemplazados por iones hidrógeno o iones hidróxido. En la regeneración la resina catiónica es saturada con iones hidrógeno y las aniónicas por iones hidróxido por tratamiento con HCl e hidróxido de sodio. Las soluciones usadas para restaurar las resinas son llamadas regenerantes. Este proceso es esquematizado en la figura No. 9(6, 26).

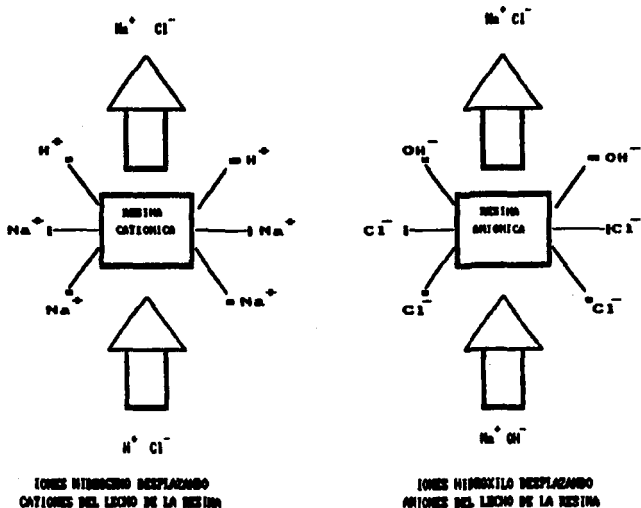


Figura 9. Proceso de regeneración (6,26).

En la figura No. 10, se ilustra una típica secuencia de regeneración para un lecho mixto, siendo la primera etapa de la regeneración, la separación de resinas a través de un retrolavado (la separación de las resinas se lleva a cabo por diferencia de densidades entre la resina aniónica y catiónica) (6, 26, 38).

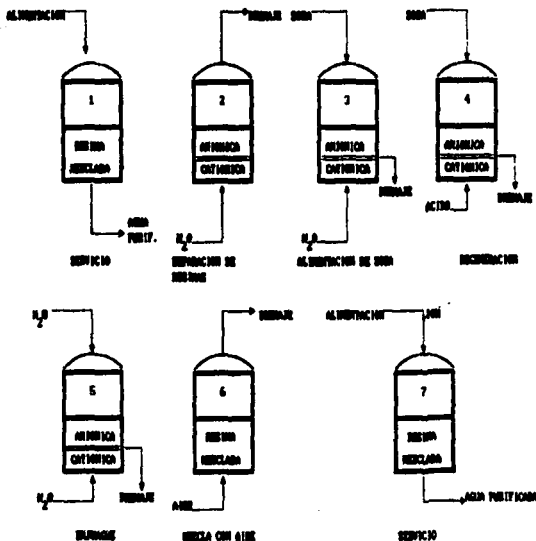


Figura 10. Etapas de regeneración del lecho mixto (6, 26, 38).

La regeneración aniónica es comenzada (NaOH) primeramente, posteriormente comienza la regeneración de la resina catiónica (HCl) mientras la regeneración de la resina aniónica continúa.

Durante la regeneración el pH del agua de descarga pasa a un estado neutral. Terminada la regeneración de las resinas, el equipo es enjuagado y las resinas son mezcladas con aire comprimido. Para comprobar que la regeneración se efectuó correctamente, deberá hacerse un análisis del agua purificada por el desionizador, para asegurar que esta cumpla con la calidad requerida. Podemos también basarnos en la conductividad o resistividad como criterio de calidad del agua (6, 26, 38).

8.3.9. PROBLEMAS MICROBIANOS EN LOS DESIONIZADORES.

El principal problema de los desionizadores es la susceptibilidad para ser invadidos por contaminantes microbianos que pueden proliferar fácilmente. El interés principal de esta posible contaminación es evitar una mala calidad microbiológica en los productos fabricados con esta agua. Además es importante considerar que algunas fallas en los desionizadores pueden ser el resultado de la destrucción microbiana de las resinas del equipo.

Aunque generalmente los desionizadores son equipos que presentan menos problemas bacterianos que otros componentes del sistema (20, 25).

La ventaja que presentan los desionizadores, para mantener un buen control microbiológico, es que estos equipos son regenerados con ácidos y bases fuertes, los cuales tienen cierto efecto sanitizante (20, 25).

Sin embargo, cuando los periodos de regeneración o inactividad del equipo son prolongados, puede facilitarse el desarrollo microbiano de manera muy rápida, llegando a presentarse problemas muy graves (25).

Algunas empresas utilizan desionizadores recargables. Esto quiere decir que cuando el desionizador se agota se retira el tanque y es puesto otro tanque regenerado en su lugar. Esto puede traer consigo problemas ya que pueden presentarse estados de estancamiento por periodos de tiempos prolongados antes de ser acoplados sobre la línea para su uso. Un método que podría retardar la proliferación microbiana es el almacenaje en frío de estos tanques (refrigeración) (25, 26).

Los desionizadores, pueden ser invadidos por microorganismos a través de la introducción de resinas nuevas al equipo, pero afortunadamente este servicio es acompañado con la regeneración la cual tiene efectos sanitizantes. Otro punto de contaminación puede ser el aire comprimido utilizado durante la regeneración del lecho mixto (26).

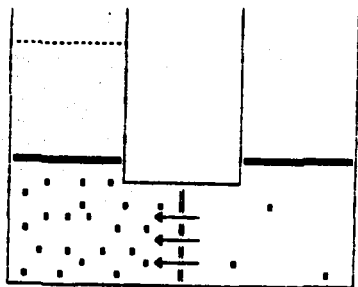
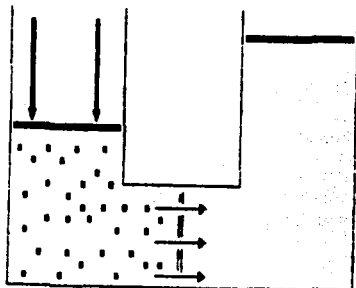
Varios factores que pueden influir en el control de la proliferación microbiana en los desionizadores son:

- Regeneración periódica con un intervalo de tiempo de 1 a 5 días entre regeneraciones (18, 25, 26).
- Condiciones de flujo dinámico. Es conveniente proveer continua recirculación a través del desionizador cuando estas unidades no están en uso (18, 25, 26).
- El tratamiento con agua caliente puede ser considerado si la regeneración es encontrada inadecuada con respecto a la reducción de la carga microbiana de las columnas de intercambio iónico. Para poder llevar a cabo la sanitización con agua caliente hay que tomar en consideración las recomendaciones de manufactura de las resinas y del equipo, ya que no todas las resinas y materiales (PVC) soportan temperaturas elevadas. Hoy en día existen resinas que resisten temperaturas elevadas de hasta 100 °C, mientras otras no soportan temperaturas más altas de 70 o 50 °C (18, 25, 26, 35).
- Tratamiento químico. Esto dependerá del tipo de resina y de la resistencia a los químicos. Por ejemplo, la formalina al 1% (0.4% de formaldehído) pueden ser efectivos en la sanitización del desionizador. La desventaja de este uso incluye toxicidad y la dificultad para eliminar los residuos de formaldehído. El hipoclorito es otro agente químico que puede ser empleado para la sanitización de las resinas de los desionizadores, aquí también interviene la sensibilidad de la resina hacia este agente químico (26).

8.4. OSMOSIS INVERSA.

8.4.1. LA OSMOSIS INVERSA.

El fenómeno natural de difusión de un líquido a través de una membrana semipermeable se denomina ósmosis. Cuando una membrana semipermeable actúa como barrera entre cierta cantidad de agua y una solución salina, parte del agua atraviesa naturalmente la membrana para diluir la solución salina y establecer un equilibrio. En un sistema cerrado, el volumen de la solución salina aumenta y se crea una presión hidrostática, conocida como presión osmótica. La cual es representada esquemáticamente en la figura No. 11 (5, 6, 13, 31, 56).

**OSMOSIS NATURAL****OSMOSIS INVERSA****Figura 11. Proceso de ósmosis natural y ósmosis inversa (5, 6 13, 31).**

La ósmosis inversa se opone a la presión osmótica, a través de una presión externa que fuerza al agua de la solución concentrada, a pasar a través de la membrana hacia la solución de menor concentración, produciendo agua purificada con una muy baja concentración de sales y microorganismos (5, 6, 21, 23, 31, 56).

En la figura No. 12 se muestran los elementos básicos de un aparato de ósmosis inversa, siendo la parte clave la membrana semipermeable que rechaza a las sales disueltas pero que permite el paso del agua pura. Cuando una solución salina y agua pura se encuentran separadas por este tipo de membranas, la presión osmótica empuja el agua pura a través de la membrana, diluyendo de esta manera la solución salina. Cuando se aplica una presión mayor a la presión osmótica, la membrana deja pasar el agua pura de la solución salina mientras rechaza las impurezas disueltas, de aquí el nombre de ósmosis inversa (6, 21, 23, 31).

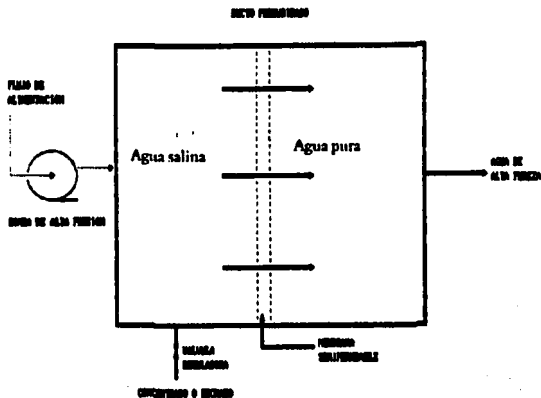


Figura 12. Elementos básicos de un sistema de ósmosis inversa (6, 21,23,31).

8.4.2. LA OSMOSIS INVERSA COMO PROCESO INDUSTRIAL.

La ósmosis inversa es un proceso de desalinización desarrollada durante la década de 1960, llegando a tener mayor auge en la última década. Actualmente la ósmosis inversa proporciona más de 500 millones de galones de agua desalada a partir de aguas salobres o de mar, una cantidad suficiente como para abastecer 3 ciudades del tamaño de San Francisco (USA) (26, 56).

Las plantas de ósmosis inversa (OI) varían en tamaño desde unidades muy pequeñas de 100 galones por día, hasta instalaciones de varios millones de galones por día, para sistemas municipales de abastecimiento de agua o para procesos industriales. Los sistemas de OI son empleados en la industria para proporcionar agua de alimentación de calderas, agua ultrapura para la fabricación de semiconductores, agua para procesos industriales, agua para los procesos de fabricación de pulpa y papel y para productos químicos y farmacéuticos. Estos sistemas de OI mejoran la calidad de los productos fabricados al eliminar contaminantes nocivos del agua de proceso (56).

8.4.3. MEMBRANAS OI.

Los avances en la fabricación de las membranas, buscan producir membranas de OI con un alto flujo y rechazo, excelente resistencia química, amplio rango de pH y resistencia a agentes oxidantes (48).

Las membranas de los sistemas de OI pueden estar construidas de diversos materiales y distinta configuración.

Tipos de materiales empleados en la fabricación de las membranas (6, 44) :

- Acetato de celulosa.
- Poliamida.
- Amidas compuestas de película delgada.
- Sulfonas compuestas de película delgada.

Configuración de las membranas (6, 17, 44) :

- Espiral.
- Fibra hueca.

La tabla No. 10 muestra la comparación entre las diferentes configuraciones de las membranas (21).

TABLA 10. Comparación entre las diferentes configuraciones de las membranas utilizadas en la ósmosis inversa (21).

	Espiral	Fibra hueca
Área de membrana (Ft^2/Ft^2)	100-300	5000-10000
Flujo del producto, GFD	8-25	0.1-2
Velocidad del rechazo ft/sec	0.7	0.04
Sólidos suspendidos	<5	≤3
Filtración de partículas	5-10 μ m	5-10 μ m

El tamaño del poro aumenta de acuerdo a la profundidad por el espesor de la membrana. El rechazo de los solutos disueltos esta en función al tamaño del poro, independientemente del espesor de la membrana (21).

El flujo a través de la membrana (la cantidad de agua que pasa a través de la membrana), está inversamente relacionada con el espesor de la membrana en la superficie de la capa (21).

Las membranas de los equipos de OI son clasificadas como:

- Membranas celulósicas
- Membranas no celulósicas

Las primeras son membranas comerciales OI, muy populares, constituidas de acetato de celulosa o de una mezcla de estas. Presentan costos relativamente bajos, sin embargo, el rechazo no es tan alto como en las membranas más recientes de tipo no celulosa, las membranas de celulosa son relativamente sensibles al cloro y degradación biológica, además, de ser usadas en un rango restringido de pH (17, 21).

Muchas de las membranas usadas en la industria farmacéutica están hechas de poliamida, material no biodegradable y disponible para tolerar un rango amplio de pH. La tabla No. 11 muestra la comparación entre las membranas de celulosa y las membranas de poliamida de diferente configuración. En esta tabla se puede observar la mayor efectividad que presentan las membranas de poliamida sobre las de celulosa que van siendo cada vez menos empleadas (21).

TABLA 11. Comparación entre la membrana de acetato de celulosa y membranas de poliamida de diferente configuración (12).

	% de eficiencia de remoción		
	Forma espiral celulosa	Fibra hueca asimétrica poliamida	Fibra espiral compuesta poliamida
Sólidos suspendidos	100%	100%	100%
Coloides	99.5%	>99.5%	>99.5%
Bacterias			
Virus			
Pirógenos			
Peso molecular	500	250	100
Rechazo de STD (iones inorgánicos)	85-95%	90-95%	96-98%
	Nota 1) Los iones polivalentes son rechazados más eficientemente que los iones monovalente.	2) Bicarbonatos y fluoruros son rechazados más eficientemente a pH altos.	
Rechazo de sílica	82-90%	88-90%	95-98%

8.4.4. LOS EQUIPOS DE OSMOSIS INVERSA EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

El uso de los procesos de membrana para la producción de agua grado inyectable, es permitida en los Estados Unidos, siendo regulada por la USP en la cual se especifica que el agua puede ser preparada por destilación o por ósmosis inversa (53, 55).

Los tres procesos de membrana que son empleados más comúnmente en la purificación del agua para uso farmacéuticos son: La ósmosis inversa, ultrafiltración (UF) y microfiltración. La ósmosis inversa usa membranas extremadamente finas y semipermeables. Estas membranas son similares a las membranas UF pero con tamaño de poro más pequeño (tan pequeño como 0.5 nm). en la tabla No. 12 se muestran las diferencias entre la ósmosis inversa (OI) y la ultrafiltración, observando claramente las ventajas y efectividad que presenta la ósmosis inversa sobre la ultrafiltración (6, 22, 26).

TABLA 12. Diferencias entre ósmosis inversa y ultrafiltración (6, 22, 26).

	Ósmosis inversa	Ultrafiltración
Tamaño de soluto retenido	Peso molecular generalmente menor a 300	Peso molecular generalmente menor a 1000
Presión osmótica de la solución de alimentación	Importante, puede alcanzar varios cientos de psi	Generalmente despreciables
Presión de operación	A 1000 psi (68 atm)	10 a 100 psi (0.7-7 atm)
Naturaleza de la retención de la membrana	Transporte solución-difusión	Tamiz molecular
Naturaleza química de la membrana	Importante ya que afecta las propiedades del transporte	No es importante en las propiedades del transporte. Si en la distribución del tamaño de poro obtenidos

Sin duda el proceso de membrana más importante para purificación del agua uso farmacéutico es la ósmosis inversa (OI). La ósmosis inversa es una buena técnica de purificación capaz de remover un amplio espectro de impurezas encontradas en el agua de suministro, siendo entre otros: Sólidos totales disueltos, materia orgánica, iones inorgánicos, pirógenos, material coloidal y bacterias del agua. La OI es capaz de remover entre el 90-98% de todos los sólidos disueltos, 99% de la materia orgánica incluyendo pirógenos y el 99% de todas las bacterias (13, 21, 44, 47).

El rechazo orgánico por parte de los equipo OI, esta en función al peso molecular.

Peso molecular	% de rechazo
> 300	100%
100-300	50%

Muchas industrias en sus sistemas para producción de agua grado inyectable usan el proceso de destilación (proceso costoso). Las membranas OI son un tanto frágiles, algunas de estas membranas pueden ser dañadas fácilmente por cloro, y están sujetas a ataques microbianos. Además, las unidades OI requieren presión de operación de 200-600 psi y son consecuentemente susceptibles a ruptura (56).

Algunos estudios han demostrado que el proceso de ósmosis inversa es más económico que la destilación múltiple. Debido a que el costo total del agua, tanto en OI como en destilación múltiple, es proporcional a los costos de energía, las ventajas de la OI sobre la destilación múltiple aumenta conforme se incrementan los costos a nivel mundial de los energéticos (6, 31, 48).

A pesar de la fragilidad de las membranas de OI y otros problemas ya mencionados. Los sistemas OI cada vez son más populares en los sistemas de tratamiento tanto en la industria farmacéutica como en la industria de los semiconductores (17, 26).

8.4.5. CALCULOS DE PRESION OSMOTICA Y PORCENTAJES DE RECOBRO.

La presión osmótica de una solución puede ser determinada por:

$$pi = 1.12 (T + 273) Emi$$

Donde pi = presión osmótica, psi.

T = Temperatura en °C

Emi = Sumatoria de molalidades de todos los constituyentes iónicos y no iónicos en la solución.

Una típica agua de suministro con 300 ppm de STD (sólidos totales disueltos) tiene una presión osmótica de aproximadamente 21 KPa(3 psi) con un contenido de 1,500 ppm tendrá una presión osmótica de aproximadamente 104 KPa (15 psi).

En los sistemas de OI, los cartuchos de ósmosis inversa son llamados permeadores, membranas, filtro o cartucho y el agua que es purificada al atravesar las membranas es llamado permeado. La porción del agua de alimentación que no pasa a través de la membrana es llamado rechazo (además llamado también concentrado o residuo). El agua rechazada contiene materia particulada, materia disuelta, y microorganismos que son rechazados por la membrana, esta porción de agua concentrada es eventualmente enviada al drenaje como agua sobrante. El porcentaje de agua de alimentación que no es enviada al drenaje como rechazo, sino que es recuperada como permeado (agua tratada) puede ser determinada a partir de la siguiente ecuación: (6, 43, 48).

$$\frac{\text{Flujo del permeado}}{\text{Flujo de alimentación}} \times 100 = \text{porcentaje de recobro}$$

Para determinar el flujo de alimentación (la velocidad con la cual el agua de alimentación penetra al sistema OI), simplemente bastará con sumar el flujo del permeado (el cual existe en el sistema como producto final) con el flujo de rechazo (el agua enviada al drenaje como residuo) (6, 48).

Ejemplo: El sistema está produciendo 1 l/min de agua permeada y 3 l/min de rechazo.

$$\begin{array}{r} + 1 \text{ l/min(flujo de permeado)} \\ + 3 \text{ l/min(flujo de rechazo)} \\ \hline \end{array}$$

4 l/minde agua de alimentación.

Para determinar el porcentaje de recobro sustituir el valor del flujo de alimentación en la fórmula del cálculo del porcentaje de recobro, obteniendo:

$$\frac{1 \text{ flujo de permeado}}{4 \text{ flujo de alimentación}} \times 100 = 25\% \text{ de recobro}$$

El porcentaje de sales disueltas y otros contaminantes eliminados durante el proceso de la OI es comparado con la concentración de contaminantes que vienen en el agua de alimentación, llamado rechazo de sal (porcentaje de rechazo de sal), debido a que éste es el mejor indicador de que el sistema esta removiendo contaminantes del agua de alimentación (6, 48).

Todas las aguas con excepción del agua desionizada contiene cantidades considerables de sales disueltas, las cuales permiten al agua conducir la electricidad. La conductividad del agua puede ser medida para determinar la cantidad de sales disueltas presentes. La conductividad del agua de alimentación puede ser comparada con la conductividad del permeado (producto o agua purificada que ha pasado a través de la membrana OI) para determinar el porcentaje de sal que fue rechazada por la membrana y enviada al drenaje como agua de rechazo. Para determinar el porcentaje de sal rechazada por la membrana, deberá medirse la conductividad del agua permeada y la del agua de alimentación y ser sustituida en la formula siguiente (6) :

Conductividad de alimentación - Conductividad del permeado

$$\frac{\text{Conductividad de agua de alimentación}}{\text{Conductividad de agua de alimentación}} \times 100 = \% \text{ de sal rechazada}$$

Ejemplo: El agua de alimentación del sistema OI tiene una conductividad de 200 micromhos, y el permeado presenta una conductividad de 10 micromhos (6).

$$\frac{200 - 10}{200} \times 100 = 95\% \text{ de sal de rechazo. (6)}$$

Las ventajas y desventajas que presentan los equipos de OI, son mostrados en la tabla No. 8 (13).

8.4.6. PROBLEMAS PRESENTES EN LOS EQUIPOS DE OSMOSIS INVERSA.

Algunos de los riesgos que pueden presentar los equipos de OI son: el ensuciamiento de las membranas por formación de costras, la precipitación de sales férricas o depósito de partículas o materia coloidal. Para prevenir el ensuciamiento de las membranas, el agua de alimentación de las plantas OI deben pasar a través de una secuencia de unidades de pretratamiento que pueden incluir, filtros de carbón, filtro multimedia, ultrafiltración o desionización (21).

Algunas de las causas de fallas en los equipos de OI y su tratamiento de prevención son mencionadas en la tabla No. 13.

TABLA 13. Fallas y prevención en los equipos de OI (6).

CAUSA DE FALLA OI	TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN
-Insuficiente prefiltración.	Utilización de filtros de arena, Filtro de cartucho, ultrafiltración o desionización.
-Precipitación de sales saturadas.	Agua suavizada.
-Ataque químico.	Adsorción de carbón activado.
-Ataque microbiológico	Sanitización periódica.

9. TRATAMIENTOS ADICIONALES.

Dependiendo del nivel de calidad deseado, a veces es necesario considerar tratamientos adicionales. Por ejemplo, La ultrafiltración, es muy aplicable cuando se requiere controlar el nivel de partículas coloidales, que pueden causar en el producto final problemas como turbidez. La ultrafiltración no rechaza material iónico disuelto, pero puede controlar el nivel de contaminantes orgánicos (por ejemplo pirógenos) dependiendo del peso molecular que se escoja. Los flujos de los sistemas de ultrafiltración son superiores a los de la ósmosis inversa (5).

Para controlar el nivel de contaminación bacteriana, de pirógenos y de otros contaminantes orgánicos, es posible usar agentes oxidantes, entre los que se encuentran la luz ultravioleta, el agua oxigenada y el ozono, siempre y cuando los materiales del sistema sean compatibles. Estos agentes oxidantes no dejan residuos contaminantes ya que forman únicamente agua o bióxido de carbono (5).

Con la finalidad de controlar niveles de partículas pequeñas y de microorganismos, se emplea comúnmente la filtración a nivel microporoso. Para el uso de este tipo de filtración se requiere tomar en consideración los riesgos de contaminación microbiana que pueden presentarse en los filtros si no son manejados adecuadamente (5).

Recientemente han estado apareciendo en el mercado, filtros de flujo tangencial a nivel microporoso. Considerando que en estos la acumulación de bacterias puede ser mínima, es de esperarse que su uso en sistemas de agua traiga consigo ventajas en el control de pirógenos y microorganismos (5).

9.1. FILTRACION (FILTROS DE CARTUCHO).

9.1.1 TIPOS DE FILTRACION.

La filtración es un proceso en el cual se hace pasar un líquido a través de un medio poroso, o medio filtrante, en la cual se quedan retenidas solamente las partículas sólidas, no así el fluido que lo atraviesa (50).

Todos los medios filtrantes pueden pertenecer a una de dos clases, siendo:

- Filtros de profundidad.
- Filtros de "Tamiz".

La filtración comúnmente es utilizada en el tratamiento de agua para uso farmacéutico (6).

Entre los filtros de profundidad empleados en la industria farmacéutica tenemos el filtro de carbón, filtro de arena o prefiltro de cartucho. (hecho típicamente de fibras enmarañadas). Estos prefiltros son generalmente empleados en etapas previas al tratamiento del agua por sistemas de desionización y sistemas de ósmosis inversa (6).

Los filtros de profundidad eliminan las partículas presentes en el agua, al ser estas atrapadas dentro de la matriz del filtro. La filtración de profundidad puede ser también llevada a cabo por procesos de adsorción, en la cual las partículas son atraídas y adheridas a la matriz del filtro (6).

La estructura interna de los filtros de profundidad se encuentra "accidentada" removiendo de esta manera contaminantes presentes en grandes volúmenes de agua (u otro fluido). Estos filtros pueden ser cambiados (en el caso de prefiltros de cartucho), sanitizados o limpiados (retrolavado) como sucede con el filtro de carbón y el filtro de arena (6).

Los filtros de profundidad no son absolutos, ya que estos en general no remueven todos los contaminantes presentes en el agua. Los filtros de profundidad son normalmente eficientes en la remoción de contaminantes en la industria farmacéutica. Los prefiltros de cartucho puede tener tamaño de poro que va desde 10 a 0.22 micrómetros siendo esto únicamente una estimación (nominal) de la eficiencia de los filtros (6).

La filtración microporosa o de "Tamiz" es llamada muchas veces filtración continua o filtración absoluta. Un ejemplo de filtración microporosa son los filtros de membrana de 0.22 micrómetros y de 0.45 micrómetros (6).

Las diferencias básicas entre los filtros de profundidad y los filtros microporosos son mencionadas en la tabla No. 14.

TABLA 14. Diferencias entre los filtros de profundidad y los filtros microporosos (6).

FILTRO DE PROFUNDIDAD	FILTRO MICROPOROSO
Filtro con una estructura de densos poros no uniformes	Filtro con una estructura de poros muy uniforme (malla):
Alta capacidad para detener suciedad, pero incompleta remoción de contaminantes	Muy baja capacidad para detener suciedad, pero provee esencialmente una completa remoción de contaminantes.
Muy raramente se tapan o ensucian, estos pueden ser limpiados, retrolavados o reemplazados.	Se pueden tapar rápidamente si no son protegidos adecuadamente por un equipo de prefiltración (tal como un filtro de profundidad).
Estos pueden filtrar materiales particulados formas de fibras o partículas finas.	Usualmente son utilizados como procesos de pulimento para remover contaminantes que no hayan sido eliminados por la filtración de profundidad.
Filtro nominal	Filtro absoluto.

9.1.2 TIPOS DE FILTROS DE CARTUCHO EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

Dentro de los sistemas de agua son comúnmente utilizados los filtros de cartucho con porosidad nominal desde 10 micrómetros hasta 0.22 micrómetros. Estos filtros pueden ser empleados en tres puntos básicos dentro de los sistemas de agua, los cuales son (25, 26, 36) :

- Como pretratamiento al agua de alimentación.
- Dentro de la línea (sistema de tubería de distribución)
- Como barrera protectora en la ventilación de los tanques de almacenamiento .

En la figura No. 13 se muestran las partes componentes de un filtro de cartucho. Como podemos observar el filtro esta compuesto por una cubierta o porta filtro denominado muy comúnmente housing, en el interior de este porta filtro se colocan los cartuchos que pueden variar en porosidad (10 micrómetros para el agua de alimentación y 0.22 micrómetros para los puntos de uso y tanque de ventilación). El cartucho es acoplado en la base conectada en la tubería de distribución, quedando el filtro cerrado herméticamente (26).

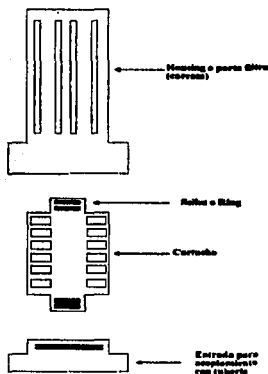


Figura 13. Partes de los filtros de cartucho (26).

Los filtros de cartucho de 0.22 micrómetros son utilizados comúnmente como punto final en los puntos de uso, con el objetivo de cuidar la concentración final microbiana y detener cualquier partícula que pudiera ir presente en el agua (26).

9.1.3. PROBLEMAS DETECTADOS EN LOS FILTROS DE CARTUCHO.

Los filtros mal empleados, pueden ser una fuente potencial de problemas. Algunas agencias están en contra del uso de los filtros dentro de la línea en los sistemas para producción de agua grado inyectable, debido a que estos pueden ser una fuente muy importante de pirógenos (25, 26, 36).

Otros problemas que han podido ser detectados en los filtros de cartucho se encuentran en el porta filtro (carcasa del filtro) ya que este puede representar una línea estática (similar a los problemas causados por presencia de piernas muertas en la tubería), particularmente cuando el agua no es recirculada constantemente a través de esta. En recientes inspecciones a empresas, se ha reportado la presencia de *Pseudomonas sp.* en el agua grado inyectable, usada para el enjuague de viales. Las causas fueron detectadas en los filtros de cartucho de 0.45 micrómetros. Las acciones correctivas consistieron en la remoción del filtro y el reemplazo de este por una tubería recta (26, 36).

Algunos otros problemas que han sido detectados son: filtros con empaques (O'rings) incorrectamente colocados y el uso de porta filtros inadecuados (porta filtro de algún otro filtro hecho por alguna otra compañía). Otra situación por la cual se pueden presentar problemas, es el desarrollo microbiano a través del filtro. Se ha podido demostrar que los microorganismos después de cierto tiempo pueden desarrollarse a través del filtro, especialmente si la contaminación es alta a la entrada del filtro (2, 36, 49).

Entre las medidas disponibles para controlar o disminuir los problemas que pueden causar los filtros, se encuentra el cambio frecuente de los cartuchos del filtro y/o la sanitización (26).

La necesidad de verificar la capacidad de los filtros para remover microorganismos y partículas tiene que ser demostrada, por esta razón el estudio de integridad de los filtros es requerido de tal manera que

obtenemos cierto grado de seguridad y reproducibilidad. Para los filtros absolutos deben ser realizadas una serie de pruebas que incluyen la prueba de integridad y el reto microbiano. Para los filtros de cartucho puede ser empleada como prueba de integridad, el estudio de difusión y el punto de burbuja (36, 61).

En los sistemas donde son filtrados grandes volúmenes de agua a través de filtros terminales, es recomendable realizar la prueba de difusión (5, 45).

9.1.4. PRINCIPIO DE PRUEBA DE DIFUSION.

En un filtro de membrana humedecido, al aplicar una presión de gas, las moléculas de gas migran a través de los poros humedecidos a una presión diferencial menor a la del punto de burbuja del filtro por un proceso de difusión siguiendo la ley de Fick's de difusión. En conjunto el índice de difusión para un filtro es proporcional al área superficial de la membrana en el filtro. En los filtros de membrana este flujo de gas es muy bajo, pero en los filtros de mayor área (filtros de cartucho) empleados en sistemas para volúmenes grandes de agua, este es significativo y puede ser medido para llevar a cabo un estudio de integridad (5, 45).

El estudio de difusión esta basado en el hecho de que el gas difunde a través del poro de un filtro completamente humedecido. Esta velocidad de difusión es proporcional a la presión diferencial y área superficial. Cuando la presión comienza a exceder el punto de burbuja del filtro, el gas como resultado, va a fluir (5, 45).

9.1.4.1 VARIANTES EN EL ESTUDIO DE DIFUSION.

El flujo del gas esta limitado a difundir a través de los poros llenos con agua a una presión del punto de burbuja del filtro en estudio, por lo tanto a una presión del punto de burbuja, el agua presente en los poros será forzada a fluir hacia afuera hasta que el gas fluya libremente a través del filtro (5, 45).

En el estudio de difusión la presión aplicada es la del 80 % de la presión del punto de burbuja del filtro en estudio (la presión de burbuja es proporcionada por el proveedor). Cuando el filtro se encuentra lleno de agua, el volumen del gas fluido es determinado por medición de la velocidad de flujo del agua desplazada. Este proceso es mostrado esquemáticamente en la figura 14, el agua desplazada es colectada en una probeta graduada y con el uso de un cronómetro, se mide la velocidad de difusión en mililitros de agua por minuto. Esta velocidad es entonces comparada con un estándar establecido para el tipo específico del filtro en estudio (5, 45).

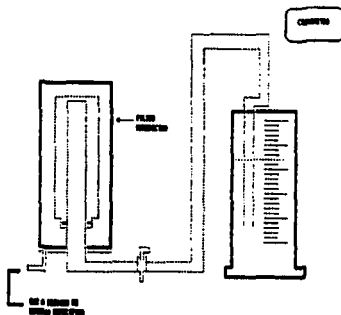


Figura 14. Estudio de difusión para filtros de cartucho (5, 45).

Una técnica más sensible de medición del flujo del gas para el estudio de difusión es ilustrado en la figura No. 15. En este ejemplo, el agua es drenada previamente a la medición, la cual es realizada con un medidor de flujo de gas (5, 45).

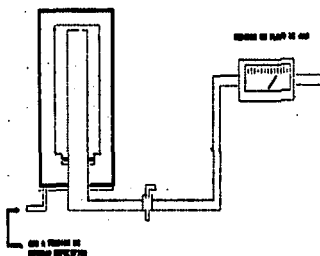


Figura 15. Estudio de difusión con medidor de velocidad del flujo del gas empleado en la prueba (5, 45).

Un incremento dramático en el flujo de gas (y agua) a la presión del 80 % de la presión del punto de burbuja, es indicativo de algún daño en las membranas, incorrecto tamaño de poro, sello inefectivo, o sistema con fugas (5, 45).

En la figura No. 16 es mostrado un estudio de difusión de un filtro a una presión del 80% de la presión del punto de burbuja. En esta figura podemos observar que en un filtro que presenta daño, el flujo del gas se incrementa dramáticamente, a una presión menor que la presión normal para el tipo del filtro en estudio (5, 45).

GRÁFICO COMPARATIVO (ESTUDIO DE DIFUSIÓN) (5, 45)

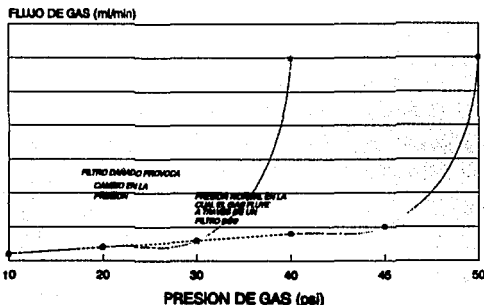


Figura 16. Gráfico comparativo (estudio de difusión) (5, 45).

9.2 LAMPARAS DE LUZ ULTRAVIOLETA (U.V.)

9.2.1 ACCION GERMICIDA DE LAS RADIACIONES U.V.

La purificación del agua por luz U.V. es una técnica adecuada para la eliminación de bacterias. La acción germicida consiste en radiaciones ultravioleta, con una longitud de onda de 200 a 300 nm. La longitud de onda ideal para causar la muerte de los microorganismos es a 260 nm. La luz pasa a través de la pared celular, citoplasma y membrana nuclear inutilizando al cromosoma. La luz causa rearrreglos moleculares en el material genético del microorganismo inhibiéndose con esto su reproducción (6, 17, 26, 44, 48).

La esterilización puede llevarse a cabo por exposición a la luz U.V. a una determinada longitud de onda por una dosis específica de tiempo. La muerte de los microorganismos dependerá del tipo de microorganismo presente y de la concentración microbiana. La pureza que presenta el agua puede llegar a ser también un factor importante en la eliminación de microorganismos. Las lámparas de luz U.V. pueden no eliminar a todas las bacterias pero sí limitar su crecimiento (17, 44).

La eficacia de la luz U.V. es proporcional a la intensidad de la luz y al tiempo de exposición e inversamente proporcional a la distancia de la superficie con respecto a la luz. El tiempo mínimo de exposición esta en el orden de los 15 segundos a través de una película de agua menor a 120 mm de ancho (17, 26).

Las unidades de luz ultravioleta en los sistemas de agua son utilizadas comúnmente en la industria farmacéutica y en la industria de los semiconductores. Se estima que aproximadamente el 95% de todos los sistemas de agua de la industria de los semiconductores emplean en la línea unidades de luz U.V (17).

Algunas industrias emplean las unidades de luz ultravioleta como tratamiento del agua de alimentación, con la finalidad de lograr un control microbiológico inicial. Sin embargo, el uso de las unidades en este sitio es inapropiado ya que muchos compuestos presentes en el agua de alimentación pueden interferir en la acción de la luz U.V. ya que por ejemplo, el hierro del agua de alimentación puede interferir con la efectividad de la luz U.V.

Si el agua de suministro contiene altos niveles de materia orgánica la destrucción de bacterias se ve disminuida (17).

El agua de suministro tratada con luz U.V. en lugar del uso de algún agente oxidante traería como consecuencia, que por no tener agentes sanitizantes que aseguraran el control bacteriano y que debido a que la luz U.V. no es efectiva en un 100%, el agua tratada al ser almacenada o al fluir a través de la tubería de distribución probablemente podría llevar a la proliferación microbiana (17).

El filtro de carbón y los desionizadores debido a que contienen material carbonáceo, pueden liberar una significativa cantidad de bacterias, de tal manera que estas bacterias pueden desarrollarse rápidamente en los componentes iniciales del sistema. Como un intento para controlar los niveles bacterianos en dichos sistemas pueden ser colocadas lámparas de luz U.V. después del filtro de carbón (ver figura 4) o el desionizador. Puede ser colocado antes de la luz U.V. un filtro para eliminar material particulado que pudiera interferir con las radiaciones U.V. (17, 26).

Las lámparas U.V. Pueden ser efectivas en el control de las poblaciones microbianas cuando son usadas en los sistemas de recirculación asociada con casi cualquier unidad de operación de pretratamiento. Para etapas de postratamiento el agua en el sistema de distribución puede ser recirculada similarmente a través de un buen sistema de lámparas U.V. La irradiación U.V. puede además eliminar trazas de ozono en el agua por transformación del ozono a oxígeno (17, 26, 37).

Algunos sistemas incorporan filtros de muy bajas micras de porosidad después de la esterilización con U.V. para capturar las pocas bacterias que no hayan sido destruidas por las radiaciones. Se ha podido observar que sistemas de U.V. bien operados y diseñados pueden producir agua purificada con un contenido bacteriano menor a 1 UFC/ml (17, 18).

Como se mencionó anteriormente el proceso de purificación por las lámparas de luz U.V. puede ser afectado por diversos factores como es la intensidad de la luz U.V. Muchas unidades están diseñadas para operar a voltajes de 110 V a 118 V (60 ciclos). Si la línea eléctrica presenta 110 V a 100 V las radiaciones U.V. pueden decrecer hasta en un 22% (17).

Algunas unidades U.V. usan sistemas de tubos múltiples. Estas unidades están equipadas con medidores para monitorear la intensidad U.V. Desafortunadamente la geometría del fotoreactor en el medidor puede no indicar fallas en la lámpara. Como un resultado los medidores no siempre son buenos indicadores de la actividad de la lámpara (17).

La temperatura es otro factor que puede afectar la actividad de la lámpara. Las unidades están generalmente diseñadas para operar a temperaturas de 40 °C; La intensidad de la lámpara UV. a 50 °C es aproximadamente del 85% de su capacidad total. a una temperatura de 20 °C la intensidad es únicamente del 53% de la operación normal (1, 17).

La vida media de las lámparas de mercurio es en general de aproximadamente 8000 hrs (1, 17, 36).

La degradación de la cubierta que se encuentra alrededor de las lámparas de luz U.V. debe ser tomada en cuenta. La mayoría de las lámparas U.V. de mercurio se encuentran contenidas en una funda de cuarzo. La deposición de materia particulada y suciedad sobre la cubierta de cuarzo puede producir una película que afecte la intensidad de las radiaciones U.V. La degradación de la cubierta con el tiempo, puede inhibir la intensidad de las radiaciones, por lo que se recomienda que se reemplace la funda de cuarzo al mismo tiempo en que es reemplazada la lámpara U.V. (1, 17, 36).

El flujo a través de las unidades U.V. es extremadamente importante. Algunos autores sugieren que las características del flujo ideal pueden ser logradas cuando las unidades tienen una relación de longitud a diámetro de 50 a 1 o más. Si esto es correcto las unidades con pequeño diámetro y longitud serían más efectivas que aquellas que presentan longitudes bajas. Desafortunadamente muchas de las unidades U.V. utilizadas hoy en día no presentan esta relación (1, 17).

Las ventajas de la irradiación por luz U.V. incluyen bajo costo de mantenimiento y bajos requerimientos de tiempo de retención. Una desventaja es la necesidad para mantener una alta claridad en el agua y el cristal alrededor de la lámpara (26).

Algunas precauciones que deben ser tomadas durante el manejo de las unidades de luz U.V. incluyen: el evitar mirar la luz azul de la lámpara y nunca deben ser operadas sin la cubierta de protección. Si estas precauciones no son tomadas en cuenta la luz U.V. puede causar serios daños a ojos y piel (1).

10. SISTEMA DE TUBERIA, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION.

10.1. Tubería.

El correcto diseño de la tubería para un sistema de distribución de agua es crítico. Los sistemas de distribución deberán ser diseñados para permitir la recirculación del agua a través de la tubería, sin permitir alguna pierna muerta (espacio donde el agua no se está moviendo) de una longitud de más de 6 veces el

diámetro de la tubería (6 X Diámetro = longitud de pierna muerta). La tubería debe estar diseñada de tal manera que se permita una buena sanitización con vapor o con algún agente Químico (51, 59).

En la industria farmacéutica, algunos sistemas de purificación de agua utilizan tuberías de trabajo hechas enteramente de ABS (Acrilonitrilo-butadieno-estireno) o polipropileno. (51, 59)

Las BPM's proponen que las tuberías sean de acero inoxidable "304", "314" o "316" con soldadura sanitaria, debido a que este material es inerte después de la pasivación, además, con este material se facilita cualquier proceso de sanitización y resistencia a un amplio rango de temperaturas. Se recomienda que el interior de la tubería tenga un alto pulido (180 grif.). La superficie debe ser extremadamente lisa con lo que se maximice la oportunidad de corrosión en la tubería. Es conveniente que estas tuberías presenten uniones clamp con la finalidad de permitir flexibilidad en la tubería, de tal manera que se puedan remover fácilmente las secciones de la tubería para inspección y sanitización. Cuando se requiere cierta transparencia en la tubería puede ser utilizada la tubería de azúcar de policarbonatos. El cloruro de polivinilo (PVC) puede ser utilizado únicamente a temperatura ambiente, pero no cuando el ozono es utilizado como agente esterilizante. El acero inoxidable es el único material que puede ser utilizado en las tuberías de los sistemas de producción de agua grado inyectable. (51, 57)

Las soldaduras hechas en los sistemas de tuberías son las áreas más susceptibles de corrosión. Aquí se debe de controlar que las soldaduras sean uniformes y que estas cumplan con especificaciones. El equipo empleado para soldar es un equipo especial que asegura una buena soldadura a través de todo el sistema de tuberías. Cada soldadura debe ser visualmente inspeccionada y documentada. Además, de que el operador y el equipo para soldar debe ser calificado (51, 57).

Toda la tubería debe presentar pendientes que permitan el drenado completo de las líneas de agua. La pendiente de las tuberías debe ser verificada y documentada. (11, 25, 57)

En los sistemas de agua grado inyectable la distribución del agua puede llevarse a cabo por un sistema de distribución de agua en caliente o en frío. Los sistemas de agua de distribución en caliente deben permitir que el agua grado inyectable se mantenga a altas temperaturas (generalmente 80 °C) de tal manera que se impida el desarrollo microbiano. En el caso de los sistemas de distribución en frío, este se puede sanitizar por químicos: peróxido de hidrógeno, ozono, y otros. Si usamos agentes químicos para sanitizar, las consideraciones que deben ser tomadas son la compatibilidad con los materiales de construcción de válvulas, tubería, bombas etc. (51, 59).

La selección del tipo de válvulas a ser utilizadas en los sistemas de agua es crítica para su uso, estas válvulas no deben tener espacios que puedan facilitar el crecimiento bacteriano. Los diagramas de las válvulas deben ser elaborados de acuerdo a su ubicación y a las aplicaciones que tendrán (51).

Las válvulas empleadas más comúnmente en los sistemas de tratamiento de agua son: válvula de compuerta, de bola, de mariposa, y de tipo diafragma. Las válvulas de diafragma pueden ser empleadas únicamente antes de aquellos equipos encargados en la remoción de los sólidos disueltos (ósmosis inversa, desionizadores y destiladores). Las restricciones para los materiales empleados en las válvulas son las mismas que para el material de la tubería seleccionada (57).

Las bombas centrífugas usadas en los sistemas de agua, deben ser construidas con acero inoxidable "316". Las bombas recomendables son las centrífugas, las cuales deben presentar sellado hermético (51).

El acero inoxidable es el material de elección para ser usado en los tanques de almacenamiento. Este material debe ser resistente a los sanitizantes químicos (57).

El tamaño de los tanques está en función a la cantidad de agua demandada por el sistema. Los tamaños más comunes se encuentran entre 2,000 - 4,000 galones. En sistemas que son manejados a altas temperaturas es conveniente el uso de aislantes que conservan la temperatura elevada (57).

Los tanques de almacenamiento requieren venteo para prevenir colapso a la hora de retirar (bombear) el agua del tanque. Los sistemas de venteo generalmente utilizan filtros hidrofóbicos de 0.45 micrómetros para retención de bacterias que pueden venir en el aire y entrar al tanque. Las carcasas de estos filtros puede estar equipadas con una cubierta térmica (aislante). Esta cubierta térmica es comúnmente empleada en los sistemas de distribución de agua en caliente. La función de esta cubierta es impedir la condensación y el desarrollo microbiano dentro del filtro (6, 14, 16, 48).

La experiencia muestra que en los sistemas de tratamiento de agua el flujo debe ser continuo. Cuando se tienen las condiciones en las que no se presenta flujo o el flujo es muy bajo, puede conducir a la proliferación microbiana y al desarrollo de biopelículas, particularmente en las tuberías de distribución del agua (57).

11. VALIDACION Y CONTROL DE LOS SISTEMAS DE AGUA

El término de validación es conocido popularmente por los años de 1976 como un resultado directo de lo propuesto en las buenas prácticas de fabricación (BPM). Estas regulaciones enfatizan la necesidad de que la documentación debe ser parte integral de todas las formas de validación (24).

Las "BPMS" (Corriente surgida de la FDA) propone los procesos de validación como un medio para asegurar la calidad del producto terminado (51).

La FDA define el proceso de validación como: La evidencia documentada, por la cual se provee un alto grado de seguridad, de que procesos específicos producen consistentemente un producto dentro de especificaciones predeterminadas, con las características de calidad requeridas (60).

En febrero de 1983, la FDA propuso una guía para calificar procesos de fabricación automatizada de medicamentos. La inclusión de un glosario de definiciones de 83 términos ayudó a la elaboración de una guía para calificación altamente entendible y en marzo del mismo año propuso una guía completa para la validación de procesos de fabricación (24).

La validación implica calificar:

- Equipo.
- Medio ambiente.
- Materiales.
- Áreas
- Sistemas de apoyo crítico.
- Agua suave.
- Controles.
- Procesos.
- Personal.
- Procesos de operación.
- Servicios.
- Proveedores.

Los términos de garantía de calidad y validación son comúnmente usados como sinónimos, por una buena razón: La garantía de calidad puede ser considerada como una validación de la función de calidad (24). Un sistema de calidad, usualmente involucra una serie de procedimientos escritos. Los fármacos y mecanismos de las BPMS están basados en una matriz de procesos escritos. Así, las BPMS son frecuentemente equiparadas con los sistemas de calidad (24).

El notable avance tecnológico de la última década, ha dejado sentir su efecto en la industria farmacéutica, debido a la importancia social que reviste su buen funcionamiento, se ha puesto mayor énfasis en el mejoramiento de los sistemas que han conducido hacia una evolución industrial sin precedente en la

producción de medicamentos, tanto desde el punto de vista interno de cada compañía como desde el punto de vista de las dependencias (7).

La finalidad de obtener medicamentos cada vez mejores ha sido reforzado por la adopción y práctica de métodos de manufactura reconocidos como correctos y efectivos, un aspecto de importancia central en el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación es la utilización de procesos y sistemas validados (7).

El principal objetivo a conseguir por cualquier persona que trabaja en una planta farmacéutica, tanto en producción como en control de calidad, almacenes, mantenimiento y cualquiera de sus departamentos de fabricación es el de fabricar productos que cumplan con los requisitos de calidad al costo más bajo posible (7).

Las principales ventajas a obtener de un proceso validado son: reducción de costos, optimización de procesos y garantía de calidad, además del cumplimiento de las normas legales. Por todo esto podemos concluir que la validación es fundamental para el cumplimiento de las BPM y para cualquier programa de aseguramiento de la calidad. La inversión hecha en validación, así como la inversión hecha en personal calificado, puede solo producir excelentes resultados (7).

11.1. VALIDACION DE SISTEMAS DE AGUA.

Podemos definir la validación de un sistema de agua como: La evidencia documentada que demuestre que el sistema de tratamiento y distribución de agua alcanza la calidad exigida por las normas establecidas (6).

Como podemos ver, el proceso de validación debe demostrar la capacidad de los sistemas de pretratamiento y tratamiento de agua para suministrar continuamente la cantidad de agua requerida con la calidad especificada (6, 14, 57, 60).

En la figura No. 17 se muestra en forma general las etapas que comprenden un completo estudio de validación de un sistema de agua. La validación de un sistema de agua debe ser dividida en dos etapas importantes que son: la etapa de prevalidación y la etapa de validación. Antes de llevar a cabo la etapa de validación ya sea prospectiva o retrospectiva será necesario tener completada toda la etapa de prevalidación que comprende la fase de calificación (5, 28, 60).

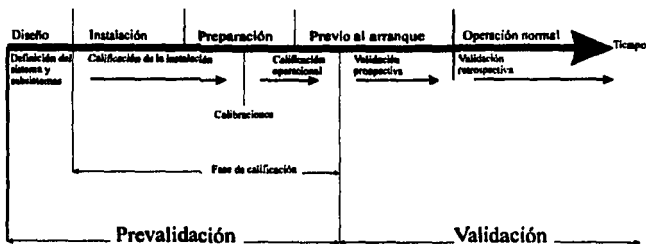


Figura 17. Etapas que comprenden un estudio de un sistema de agua (5, 28, 60).

La validación de los sistemas de agua incluirá en primer lugar la elaboración de un programa de validación, el cual deberá contener las siguientes etapas:(28)

-Definir qué función tiene el sistema (28).

- Definir el sistema y subsistemas, involucrando la configuración y el diseño de los equipos, un plan de operación y un plan de control (28).
- Definir que función tiene cada subsistema (28).
- Desarrollar y ejecutar el plan de calificación, dividiéndola en calificación de la instalación, calibración y calificación de la operación (28).
- Desarrollar y ejecutar el protocolo de validación (28).
- Desarrollar métodos para protección del estado de control y establecimientos e implementación de cambios de controles, incluyendo un sistema para revalidación (28).
- Completar el plan de validación con la evaluación y conclusión de los resultados (28).
- Documentación adecuada de las etapas mencionadas anteriormente (28).

11.2. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA, CONSTRUCCIÓN Y CONSIDERACIONES DE OPERACION.

El agua puede ser obtenida del sistema de distribución municipal o del suministro privado. La calidad del agua puede variar significativamente dependiendo de la fuente, del tratamiento municipal, de la variación de la temperatura y de la época del año. La calidad y variabilidad del agua suministrada a la planta debe ser previamente estudiada. Los datos sobre la calidad del agua de alimentación, el uso final que recibirá el agua dentro de la empresa y de la cantidad que será empleada en la manufactura de medicamentos, será necesaria para seleccionar correctamente el tamaño y los equipos que conformarán el diseño del sistema de agua. Estas consideraciones de diseño son mostradas en la figura No. 18 (5, 6, 14, 44).

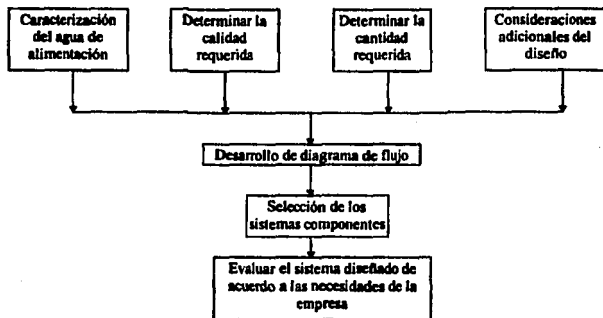


Figura 18. Consideraciones en el diseño de un sistema de agua (5, 6, 144, 44).

El diseño del sistema de agua dependerá de la calidad de agua requerida, ya sea agua purificada o agua grado inyectable.

La validación del sistema de agua deberá incluir la participación de los departamentos de producción; control de calidad; ingeniería; investigación y desarrollo; mantenimiento, metrología y microbiología de tal manera que la validación incorpore el suficiente conocimiento y diversos puntos de vista que cubran todos los aspectos del diseño del sistema, operación y especificaciones de calidad (6, 8, 14, 51, 57, 60).

En esta etapa es importante tener bien definidas las especificaciones para cada uno de los componentes del sistema, así como el criterio de calidad de pureza del agua (14, 61).

Deberá tenerse el diseño del sistema completo. Las especificaciones y deberán comenzar a desarrollarse los procedimientos estándar de operación (8, 13, 14, 28 51, 60).

El sistema y los subsistemas deben ser descritos completamente durante esta etapa. Los subsistemas pueden incluir, sistemas de pretratamiento, unidades de destilación, unidades de desionización, sistemas de distribución etc (14).

11.3. CALIFICACION DE LA INSTALACION.

Cuando la instalación del sistema ha sido completada la siguiente etapa en el proceso de la validación es la elaboración de los correctos planos arquitectónicos de la instalación del sistema de agua, así como la elaboración de diagramas y planos isométricos del sistema: estos diagramas deben mostrar las pendientes y caídas de la tubería, válvulas, uniones clamp, check etc. En este tipo de planos podremos localizar fácilmente la presencia de piernas muertas, además, de ubicarnos de manera rápida sobre cualquier punto dentro del sistema (6, 8, 13, 14, 36, 60).

La FDA señala la importancia que representa tener al día los planos sobre la instalación del sistema de agua, mencionando que de no ser así, podemos encontrarlos con una serie de problemas que podrían haber sido resueltos o detectados con un buen plano del sistema de agua (36).

Una vez que la instalación del sistema de agua, ha sido completada, procederemos a realizar una inspección física para asegurarnos que el sistema está instalado de acuerdo a lo mostrado por los planos arquitectónicos e isométricos (14).

La inspección física debe ser además realizada a los equipos componentes del sistema, de los cuales se debe contar con la información de la operación crítica para cada uno de estos. El listado de los equipos debe incluir el nombre y el modelo de cada uno y las características de operación (presión, rangos de temperatura, etc.). Los equipos y componentes (válvulas, bombas, intercambiadores de calor, etc.) deben ser mostrados también en los esquemas y diagramas realizados (14).

En esta etapa debemos de contar con los procedimientos estándar de operación, escritos y aprobados para la limpieza, sanitización y mantenimiento del sistema. Estos deben incluir:

- 1.- Métodos para la limpieza, sanitización, y mantenimiento del sistema.
- 2.- Frecuencia.
- 3.- Documentación.

La calificación de la instalación puede comenzar desde el momento que el equipo llega a la empresa. En este punto debemos verificar que todas las secciones de la instalación del equipo se apegen a las recomendaciones del fabricante (6, 8, 13, 14, 28, 51, 57, 60).

La calificación de la instalación incluirá, calificación del área, revisión de los procedimientos pertinentes de mantenimiento, del programa de mantenimiento preventivo, de la calibración de los instrumentos y de la lista de refacciones para cada equipo. El objetivo es garantizar que todas las reparaciones se puedan realizar de tal manera que no afecten los requerimientos de calidad (6, 8, 13, 14, 28, 51, 57, 60).

El protocolo de calificación de la instalación debe especificar el alcance del proyecto y definir las responsabilidades para cada unidad.

Estos son algunos elementos básicos de la calificación de la instalación de un nuevo sistema de tratamiento de agua:

1.- Verificar que los equipos cuenten con los servicios requeridos de acuerdo a especificaciones. Algunos de los servicios que requieren ser verificados son, electricidad, aire comprimido, vapor y agua de alimentación. Los accesorios de los equipos en cada punto del sistema deben ser estudiados (14).

2.- Todos los instrumentos de control dentro del proceso, deben ser calibrados de acuerdo a procedimientos de calibración escritos además, de certificar que los instrumentos se encuentran dentro de límites de tolerancia especificados para exactitud y precisión. Entre los instrumentos que pueden ser incluidos en los sistemas de agua se encuentran medidores de conductividad y resistividad, controladores y registradores de temperatura, medidores de intensidad de luz U.V. y medidores de presión. Se debe contar con un programa de calibración escrito, el cual debe especificar la frecuencia de calibración, los límites de exactitud y precisión, las acciones correctivas a ser empleadas cuando se encuentra que los instrumentos no están midiendo de acuerdo a los límites especificados. Se deberá tener un listado de los instrumentos, así como archivos individuales de cada instrumento que contenga los historiales y los certificados de calibración (14).

3.- Tener toda la documentación necesaria para llevar a cabo el programa de mantenimiento preventivo de todos los equipos componentes del sistema de agua. Este programa de mantenimiento debe incluir datos de instalación, diagramas, manuales de servicio y de operación, recomendaciones y stock de refacciones más importantes, etc. El historial de mantenimiento preventivo y correctivo debe ser archivado (14).

Es necesario antes de utilizar los equipos y tubería del sistema de agua (generalmente de acero inoxidable) realizar una limpieza detallada y un buen enjuague de estos. Las líneas y tanques de acero inoxidable deberán ser pasivados. La limpieza generalmente precedida de pasivación se lleva a cabo, por circulación de solventes y/o detergentes para remover aceites y material particulado (14).

El agua de enjuague final debe ser monitoreada para determinar la efectividad en la limpieza. El análisis deberá confirmar la eliminación del detergente, de residuos de solventes y de partículas generadas durante la limpieza (14).

11.4. CALIFICACION OPERACIONAL.

Una vez que los sistemas de agua están listos para su arranque, debe ser verificada la operación de cada uno de los equipos componentes. El protocolo de la calificación operacional debe especificar el alcance del proyecto y definir las responsabilidades de cada unidad. Estas son algunas de las actividades claves en la calificación operacional (8, 13, 14, 28, 60) :

1. Los sistemas deben ser llenados con agua, las fugas que llegarán a ser detectadas deberán ser reparadas y las válvulas o sellos defectuosos deberán ser reemplazados.
2. Las bombas de agua deben ser chequeadas para asegurar que estas giran en la dirección correcta de acuerdo a especificaciones.
3. El equipo de ósmosis inversa o destilador debe ser estudiado en todos los rangos de operación. (temperatura, presión etc.)
4. Debe ser verificada la apropiada operación de las válvulas y controladores.

5. Los tanques de almacenamiento y las partes de distribución del sistema deben ser sanitizadas.
6. Las resinas de los lechos deben ser regeneradas.
7. Las velocidades de flujo deben ser verificadas de acuerdo a especificaciones de diseño.
8. Deben ser escritos los procedimientos de operación estándar para arranques, paros, y procesos de sanitización del sistema.

Los procesos de estudio deben ser descritos en el protocolo de calificación operacional, así como los criterios de aceptación. El tiempo para realizar cada estudio debe ser respetado, la reproducibilidad de los resultados debe ser especificados en el protocolo de calificación operacional (8, 13, 14, 28, 60).

El proceso de validación del sistema de agua, implica la utilización de instrumentos de medición los cuales deberán ser calibrados por ser críticos para el proceso. Por ejemplo multímetros, potenciómetros, termómetros, conductímetros manómetros, etc. (8, 13, 14, 28, 60).

La calibración es la verificación de la exactitud funcional por comparación con un estándar de referencia, para confirmar, detectar, correlacionar, reportar o eliminar mediante un ajuste cualquier variación de la exactitud del instrumento (14).

En la calificación operacional debe ser verificado que todas las secciones del equipo operen como está previsto, que cada equipo realice la función para la cual está destinado y de que opere satisfactoriamente sobre toda la gama de presiones, temperaturas, tiempos y otros parámetros de operación (6, 14, 28, 51, 60).

En esta etapa podemos realizar toda una serie de estudios operacionales, con la finalidad de comprobar que nuestro equipo esté funcionando adecuadamente. Por ejemplo, estudio de eliminación de cloro libre por el filtro de carbón, eliminación de dureza por parte del suavizador, disminución de la cuenta microbiana a través del paso por lámparas U.V. etc. (8).

Si alguna prueba o comprobación muestra que el equipo no funciona dentro de sus especificaciones, se debe efectuar una evaluación para identificar la causa de la falla. Se harán las correcciones y se llevarán a cabo las pruebas adicionales que sean necesarias para verificar que el equipo funcione dentro de especificaciones (8).

Un punto muy importante que debemos considerar dentro de la etapa de calificación, es la capacitación del personal encargado del manejo del sistema de agua, ya que el operador es el componente más importante en un proceso. Por ello, la calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad. Un operador no entrenado puede invalidar el trabajo hecho en calificar los otros componentes del proceso. El operador calificado esta entrenado en todos los aspectos de su trabajo.

En muchos procesos de validación es importante efectuar retos a los sistemas, en el caso de los sistemas de agua esto no debe llevarse a cabo ya que esto podría llevar consigo a la contaminación del sistema. Por ejemplo, el filtro de carbón representa un sitio especial para el desarrollo de problemas microbianos, además, de que en las resinas de intercambio iónico los microorganismos pueden proliferar rápidamente. En realidad el sistema de validación del agua debe depender del monitoreo y de las propiedades de operación así como de los ensayos o pruebas de calidad (6, 8, 60).

El programa de monitoreo deberá señalar los puntos que deberán ser monitoreados, la periodicidad y el estudio a realizar. Así como también los criterios de aceptación. En la tabla No. 15 es sugerido un programa de monitoreo durante la validación (8, 13, 19).

TABLA 15. Programas de muestreo (8, 13, 19).

Localización del punto de muestreo	Componente	Frecuencia Validación	Operación	Comentarios
1) Agua cruda	Microbiológico	Diario	Diario	Los resultados microbiológicos van a depender mucho de la concentración de cloro libre
2) Agua potable	Cl ₂ residual	Diario	Diario	
	STD	Diario	Semanal	
	Químicos totales	Semanal	6 meses	
	pH	Semanal	Semanal	Depende del equipo y uso
Filtro de arena y/o filtro de carbón	Microbiológico	Diario	Diario	
	Cl ₂ residual	Diario	Semanal	
Equipo de desinfección	Conductividad	Continua	Continua	
	STD	Diario	Diario	
	pH	Diario	Diario	
	Químicos totales	Diario	Diario	
	Microbiológico	Diario	Diario	
	Pirógenos	Diario	Diario	
	Silica coloidal	Diario	Semanal	
Equipo de ósmosis inversa	Conductividad	Continua	Continua	
	STD	Diario	Semanal	
	pH	Continua	Continua	
	Químicos totales	Diario	Diario	
	Microbiológico	Diario	Diario	
	Pirógenos	Diario	Diario	
Tanque de almacenamiento	Microbiológico	Diario	Diario	
	pH	Diario	Diario	
	Químicos totales	Diario	Diario	
	Pirógenos	Diario	Diario	
Puntos de uso	STD	Diario	Diario	
	pH	Diario	Diario	
	Químicos totales	Diario	Diario	
	Microbiológico	Diario	Diario	
	Pirógenos	Diario	Diario	

Nota: los químicos totales son los especificados en la USP.

11.5 VALIDACION.

Una vez que los componentes del sistema de agua han sido verificados operacionalmente contra especificaciones de compra, la validación está lista para comenzarse. La validación completa del sistema puede requerir de un tiempo tan grande como 1 año o más dependiendo de los problemas de operación, fallas en los equipos, y errores de mantenimiento, lo cual puede ocurrir durante el periodo de validación. Además, toma un año completo la determinación de las variaciones estacionales de la contaminación microbiológica en el agua de suministro y de los sistemas de tratamiento de agua, así como para demostrar la efectividad de los procesos de sanitización contra los organismos residentes (6, 14, 57, 60).

La estrategia básica de la validación de los sistemas de agua puede ser llevada a cabo en dos fases, en la primera fase es importante lograr el mantenimiento del sistema, bajo condiciones normales de operación, durante el cual se lleve a cabo un frecuente y extensivo muestreo y estudio. Durante este periodo, la efectividad para cada uno de los componentes del sistema es determinada. Además durante esta etapa puede ocurrir que se trabaje en condiciones adversas tal como arranques después de paros de emergencias de duración prolongada, y más frecuentemente encontrar situaciones de mantenimiento normal, tal como arranque después de la regeneración de resinas, cambios de filtros, etc. Esta primera fase de estudio debe ser completada entre 4-6 meses (6, 8, 14, 57).

Durante la segunda fase de estudio, la frecuencia de muestreo, número de muestras tomadas, y número de puntos muestreados es reducido. Esta es una etapa de seguimiento de la fase I en la cual se logra mantener el sistema bajo control (57).

Debe ser elaborado el protocolo de validación, este debe ser muy específico conteniendo el programa de muestreo, los puntos de muestreo, los estudios a realizar, métodos de estudio empleados, y los criterios de aceptación. Debe elaborarse un diagrama que muestre los puntos de muestreo del sistema, estos puntos de muestreo deberán estar enumerados y deberán corresponder con el flujo del diagrama. El protocolo además debe especificar los parámetros de operación de los sistemas de tratamiento de agua. (6, 8, 14, 57).

Un registro permanente de las condiciones de operación de los sistemas de tratamiento de agua deben ser creados durante el periodo de validación. Las observaciones diarias de los parámetros de control, deben ser registradas, tales como temperatura, velocidades de flujo, presión, conductividad o resistividad, cantidad de agua producida e intensidad de luz U.V. Estos datos son esenciales para demostrar que los sistemas de tratamiento de agua fueron mantenidos dentro de los rangos especificados para los parámetros de control claves (14, 57).

11.5.1 FASE I ESTUDIO.

Como fue mencionado previamente la operación de cada sistema componente es verificada durante la fase I de estudio, esto es llevado a cabo por muestreo intensivo del sistema en diferentes puntos, por espacio de 4- 6 meses o más, si es necesario, y los análisis químicos y evaluaciones microbiológicas debe ser realizadas para cada muestra (14, 57).

El programa de muestreo debe proveer datos de la calidad química y microbiológica del agua en cada punto dentro del sistema (6, 8, 14, 57).

El programa de validación debe demostrar la efectividad del proceso de sanitización en los equipos, demostrado por los resultados del muestreo en los puntos de uso.

Para poder llevar a cabo el monitoreo del agua debemos de contar con (6, 8, 14, 28, 51, 60) :

- 1.- Los métodos de estudio a realizar.
- 2.- Los criterios de aceptación para cada punto de muestreo del sistema.

3.- Procedimientos de muestreo para análisis Físicoquímico y microbiológico.

4.- Personal capacitado para llevar a cabo el muestreo y el análisis de agua.

5.- Plano isométrico del sistema presentando los puntos de muestreo y la ubicación de las válvulas y espigas de muestreo.

6.- Programa de muestreo.

7.- Documentación de reportes de análisis del agua

El muestreo diario del agua de alimentación para análisis químico y estudios microbiológicos es esencial, como fue explicado previamente. Este análisis es comparado con los resultados del agua ya tratada (6, 14, 57, 60).

El muestreo para análisis químico debe ser realizado antes y después de cada proceso en el sistema (filtro de carbón, desionizadores, filtros, etc.) para evaluar los mecanismos de efectividad comparados con las especificaciones de diseño (6, 8, 14, 57).

Las muestras para evaluación microbiana deben ser colectadas diariamente de los puntos de muestreo. El volumen de agua que se recomienda tomar para su estudio microbiológico debe ser de alrededor de 250 ml (14, 57).

Los sistemas de tratamiento de agua deben ser validados bajo todas las condiciones de operación, incluyendo aquellas que pueden ser encontradas durante operaciones futuras. Algunas de estas condiciones pueden ser creadas artificialmente durante la fase I de estudio. Por ejemplo, una falla eléctrica debe ser simulada. Si los sistemas de tratamiento de agua usan ozono, una falla del ozono y generadores de oxígeno deben ser simuladas (14, 57).

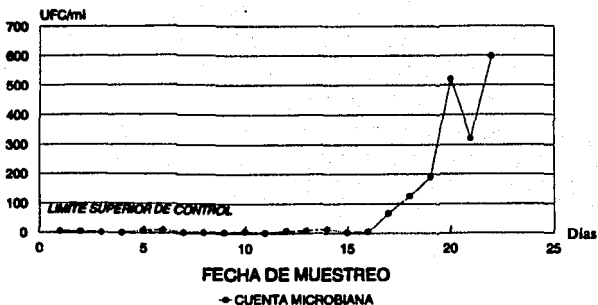
11.5.2. FASE II DE ESTUDIO

La fase II es una continuación de la fase I pero con reducida frecuencia de muestreo. La fase II se inicia únicamente después de que los requerimientos estipulados en el protocolo para la fase I de estudio hayan sido completados (14, 57).

Una típica fase II incluye la evaluación de la calidad del agua tratada en el tanque de almacenamiento y en los puntos de uso en la tubería de distribución. Las muestras deben ser tomadas todos los días. El análisis químico completo y el análisis microbiológico debe ser realizado. (14, 57)

Los datos deben ser presentados gráficamente cada vez que sea posible. Existen excelentes paquetes de software de computadora para este proceso. La presentación gráfica de los datos obtenidos en los estudios de los sistemas de agua ayudan en la identificación de puntos de problema dentro del sistema. Además de dar una idea clara de la tendencia del comportamiento del sistema. En la figura No. 19 se muestra una carta simple de los resultados del análisis microbiológico del agua de alimentación a los sistemas de tratamiento. Un vistazo a la carta revela el contenido microbiano (Expresado en unidades formadoras de colonia por mil de agua) que es usualmente menor a 20, pero en la carta podemos observar algunos picos que se salen de control además de detectarse la presencia de coliformes, estos resultados deben ser investigados con la finalidad de detectar donde se encuentra la falla y corregirlo (el microbiólogo más tarde determinó que el contenido alto fue debido a un inapropiado funcionamiento de la bomba dosificadora que clora el agua cruda). El proceso de cloración del agua cruda fue subsiguientemente revisado (14, 57).

Los reportes de la calificación del equipo, de la calificación de la operación y del reporte de validación del sistema deben ser escritos, revisados y aprobados de acuerdo al procedimiento interno de su compañía. El proceso de validación no puede ser considerado completo hasta que el reporte final sea aprobado (14, 57).



AQUA CRUDA

Figura 19. Tendencia microbiológica.

Algunos de los problemas más comunes durante la validación de un sistema de agua son (6, 14, 57, 44):

- 1.- Falta definición de los requerimientos de calidad en cada etapa del proceso.
- 2.- Falta de un programa de muestreo.
- 3.- Falta de procedimientos estándar de operación para: operación de rutina, limpieza, sanitización y mantenimiento.
- 4.- Falta definición del sistema (integral)
- 5.- Personal no entrenado.
- 6.- Equipos no adecuados para operación farmacéutica.
- 7.- Modificaciones no justificadas (filtros, U.V., etc.).

Finalmente una larga parte de la validación de los sistemas de agua incluyen la colecta y la generación de documentos que definan el comportamiento del sistema (6, 14, 57, 44).

***II. DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS
DEL DISEÑO DEL SISTEMA
Y SUBSISTEMAS***

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO DEL SISTEMA Y SUBSISTEMAS. ELABORACIÓN DE PLANOS ARQUITECTÓNICOS.

La empresa "Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A." cuenta con un sistema de agua, que produce agua purificada y agua grado inyectable, la cual se emplea en las diferentes áreas productivas para la fabricación de medicamentos, el enjuague y lavado de equipos, así como su empleo para la preparación de reactivos en el departamento de control de calidad. En la figura No. 20, podemos observar el sistema formado por 2 subsistemas y las diferentes calidades de agua producidas por cada uno.

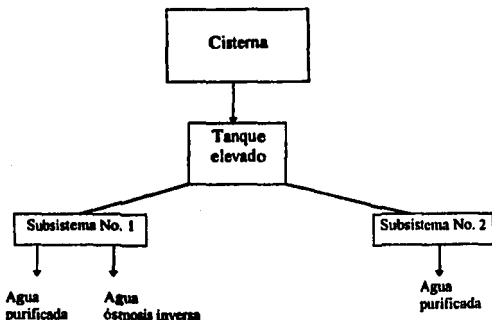


Figura 20. Sistema de agua de la empresa y manufacturera "Bruluart".

La calidad de agua requerida dentro de la empresa es de dos tipos:

1.- Agua purificada.

2.- Agua grado inyectable.

Los puntos donde es requerida el agua son:

- | | |
|--|-----------------|
| - Área de preparación en inyectables | Agua inyectable |
| - Área de lavadora en ampollitas | Agua purificada |
| | Agua inyectable |
| - Control de calidad (control químico) | Agua purificada |
| - Control de calidad (microbiología) | Agua purificada |
| - Área de preparación líquidos orales | Agua purificada |
| - Área de lavado líquidos orales | Agua purificada |
| - Área de granulación sólidos orales | Agua purificada |
| - Área de lavado sólidos orales | Agua purificada |

El diseño del nuevo sistema de agua, se basó en los dos subsistemas de agua existente antes de la remodelación de la planta. De tal manera que el sistema de agua actual está formado por 2 subsistemas designados como:

1) Subsistema No. 1.

2) Subsistema No. 2.

El diseño del subsistema No. 1, mostrado en la figura No. 21 tiene como finalidad producir agua purificada, con el objetivo de ser distribuida al Departamento de Control de Calidad (Control Químico y Control Microbiológico) y a la lavadora de ampollitas en el Departamento de Inyectables, además de servir

El diseño del subsistema No. 1 busca la distribución del agua, a través de tuberías y tanques de acero inoxidable con soldaduras sanitarias y uniones "clamp". Esto con la finalidad de lograr un mejor control sobre la calidad del agua distribuida. El diseño permite también la recirculación continua del agua con el objetivo de impedir las condiciones ideales para el desarrollo microbiano.

Por otra parte el subsistema No. 2 produce únicamente agua purificada que es distribuida a los Departamentos de Sólidos y Líquidos Orales.

1.1. DESCRIPCIÓN DEL SUBSISTEMA No. 1.

El agua de suministro a la planta es de pozo, traída por pipas. La calidad del agua desde el punto de vista microbiológico varía de acuerdo a la temporada mientras que desde el punto de vista químico no presenta mucha variación (Ver capítulo V). El agua cruda suministrada a la planta cumple con las especificaciones químicas del agua potable con excepción de cloro libre.

El agua traída por las pipas es vaciada en una cisterna con capacidad aproximada para 30,000 litros. De la cisterna el agua es bombeada a un tanque elevado con capacidad para 10,000 litros de agua. Como pretratamiento al agua de alimentación, se tiene colocada una bomba dosificadora que está inyectando pequeñas concentraciones de cloro. Este cloro provee protección contra la contaminación microbiana.

El tanque elevado, por gravedad suministra agua a un filtro de carbón-arena marca Culligan empleado como equipo de pretratamiento. Este filtro de carbón-arena es utilizado como una etapa de prefiltración para eliminación de partículas relativamente grandes presentes en el agua de alimentación, así, como para la remoción de cloro libre y contaminantes orgánicos presentes en el agua.

El filtro de carbón-arena está diseñado para retrolavados durante las horas de menor demanda. La cantidad de cloro libre a la salida del filtro debe ser monitoreada, ya que si el filtro no está deteniendo cloro, este puede interactuar con las resinas de los desionizadores, disminuyendo su vida media, además, de ser esto un indicativo de que la capacidad de remoción del carbón ha disminuido.

Para detener cualquier partícula grande o carbón proveniente del filtro de carbón-arena es utilizado posteriormente un filtro- cartucho de 5 micras.

El filtro de carbón es de lámina galvanizada la tubería anexa es de PVC.

Una vez que el agua ha pasado por el filtro de carbón este llega a un desionizador marca Culligan. El equipo es de lecho mixto. El desionizador está instalado como un proceso de purificación final para obtención de agua desionizada (agua purificada) el desionizador está construido de lámina galvanizada exterior y un recubrimiento plástico interior (resistente a los compuestos químicos regenerantes). La tubería anexa es de PVC. La regeneración del desionizador involucra retrolavados, tratamiento con sosa cáustica y ácido clorhídrico, enjuague para remover químicos residuales y el mezclado de resinas con aire comprimido. Los químicos usados en este proceso, son introducidos al interior del flujo de regeneración por succión de estos.

El agua desionizada producida por el lecho mixto pasa a través de una tubería de acero inoxidable 304 a una unidad de luz U.V. marca Ion Pure. La cual actúa disminuyendo la biocarga proveniente del desionizador. La unidad de luz U.V. es de acero inoxidable y es capaz de provocar una disminución de la cuenta microbiana hasta de un 98%.

Finalmente el agua desionizada llega a un tanque de balance de acero inoxidable 304, equipado con una bomba sanitaria marca Puriti que mantienen en recirculación el agua a través del sistema de distribución de acero inoxidable.

El agua desionizada contenida en el tanque de balance es distribuida al departamento de control de calidad y a la lavadora de ampollitas. Además de servir como agua de alimentación a un equipo de ósmosis inversa marca Ion Pure modelo RO 250. El equipo incluye alta presión, bomba para agua de alimentación y membrana Hi-flux CP. el cuerpo es de acero inoxidable 316. Este equipo de ósmosis inversa produce agua grado inyectable, utilizada en el área de preparación, la cual llega a un tanque de balance de acero inoxidable 304 de donde es recirculada por una bomba sanitaria a la lavadora de ampollitas.

El sistema de distribución está constituido por tuberías de acero inoxidable que presentan pulido interno (terminado sanitario), las soldaduras son sanitarias hechas con equipo y soldadura especial, el sistema presenta válvulas, codos, check, cuernos y uniones clamp. Todo este material es de acero inoxidable 304.

2.2. DESCRIPCION DEL SUBSISTEMA No. 2.

Como podemos observar en la figura No. 22, la alimentación del agua al Subsistema No. 2 se lleva a cabo a través del tanque elevado. El primer componente del Subsistema No. 2 es un filtro de carbón-arena marca Culligan. Después de este filtro contamos con un filtro de cartucho de 5 micras colocado para detener cualquier partícula grande proveniente del filtro de carbón-arena.

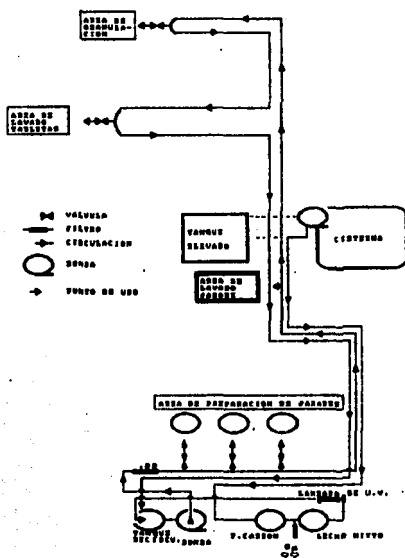


Figura 22. Esquema del sistema No. 2.

El siguiente componente es un equipo desionizador de lecho mixto marca Culligan, encargado de llevar a cabo la desmineralización del agua con la finalidad de obtener agua purificada, la cual pasa posteriormente a través de una unidad de luz U.V. Ion Pure, para llegar finalmente a un tanque de balance de acero inoxidable de donde es bombeada a través de tuberías de acero inoxidable a los puntos de uso en los Departamentos de Sólidos y Líquidos Orales para regresar finalmente al tanque de balance y mantenerse en recirculación.

Todo el material de acero inoxidable utilizado en el sistema es 304, con excepción de la lámpara de luz U.V. que es 316.

El diseño del subsistema No. 2 es prácticamente el mismo que en el caso del subsistema No. 1 con excepción de que el subsistema No. 2 no produce agua de ósmosis inversa. (ver descripción del sistema No. 1).

La figura No. 23 muestra el plano arquitectónico de la instalación de los Subsistemas de agua, en donde podemos observar la distribución de la tubería por la planta y los puntos de suministro en las áreas productivas.

2.- ENCARGADOS DE LA INSTALACION Y CONDICIONES DE INSTALACION

2.1 ENCARGADOS DE LA INSTALACION.

La instalación de los equipos de los sistemas de agua fue llevada a cabo por personal de la misma empresa. La instalación del equipo de ósmosis inversa del subsistema No. 1 requirió del asesoramiento técnico por parte del proveedor. La instalación del material de acero inoxidable (tuberías, tanque, bombas etc.) fue llevada a cabo por una casa dedicada a la venta e instalación de material de acero inoxidable.

2.2. CONDICIONES DE INSTALACION DEL SUBSISTEMA No. 1

De acuerdo al sistema de agua que se tenía antes de la renovación los únicos equipos con los que se contaba para la instalación del nuevo sistema era el filtro de carbón y el desionizador. Todos los demás componentes del subsistema fueron nuevos. Los componentes y equipos que fueron comprados para completar el subsistema de agua No. 1 fueron:

- Lámpara de luz U.V.
- Tuberías, tanques, válvulas y abrazaderas de acero inoxidable.
- Bombas centrifugas
- Filtros de cartucho
- Equipo de Osmosis inversa.

El filtro de carbón y el desionizador habían estado parados por un periodo de tiempo de aproximadamente 6 meses por lo que para su instalación fueron desmontados y limpiados cuidadosamente. Fueron chequeadas las válvulas y tubería de PVC anexa. Toda aquella válvula o tramos de tubería en mal estado fueron reemplazadas, fue chequeada la operación del filtro de carbón y del desionizador encontrándose que funcionaban adecuadamente. Se efectuaron regeneraciones del desionizador y se monitoreo la calidad del agua producida por este.

Las bombas fueron instaladas, la tubería de distribución fue colocada gradualmente y fueron soldados aquellos tramos de tubería que lo requerían. Debido a que la tubería presentaba uniones "clamp", fácilmente podían ser quitados tramos de tubería para ser utilizados en algunos lugares donde fueran requeridos para efectuar pruebas operativas o para ser utilizados en el otro subsistema (Subsistema No. 2).

Llegaron juntos la lámpara de luz ultravioleta y un nuevo equipo de ósmosis inversa, que reemplazaría al equipo de ósmosis anterior, ya que este nuevo equipo tenía mayor capacidad para producción de agua grado inyectable.

La lámpara de luz ultravioleta fue colocada al igual que el equipo de ósmosis inversa por personal de la empresa.

Se realizaron pruebas operativas en el equipo de ósmosis inversa y se encontraron fallas en la instalación del equipo debido a que el calibre de la tubería de entrada al equipo de ósmosis inversa era muy pequeño y el volumen de agua que entraba el equipo no era el adecuado para su funcionamiento, por lo que fue necesario realizar los cambios pertinentes, con lo cual se logró un buen funcionamiento del equipo.

El equipo de ósmosis inversa presentó algunos problemas durante su arranque, estos problemas incluyeron la producción de agua no apirrogénica, por lo que fue chequeado cuidadosamente el equipo encontrándose que los problemas eran debido a la mala colocación de los sellos de uno de los cartuchos del equipo.

La figura No. 24 muestra en forma esquemática los equipos y componentes del Subsistema No. 1.

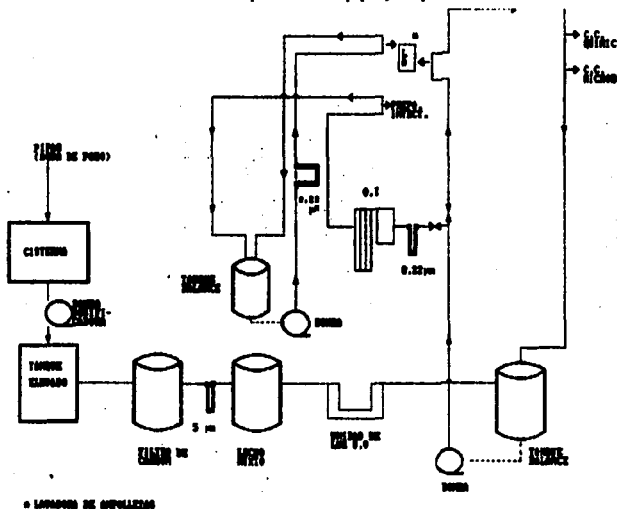


Figura 24. Componentes del sistema No. 1 mostrados esquemáticamente.

2.3. CONDICIONES DE INSTALACION DEL SUBSISTEMA No. 2.

El diseño del subsistema No. 2 tiene como finalidad producir agua purificada (agua desionizada) para ser distribuida a los Departamentos de Sólidos y Líquidos orales.

Al igual que en el subsistema No. 1 se busca que la distribución del agua se realice a través de tuberías de acero inoxidable, buscando también la continua recirculación del agua.

La instalación del subsistema No. 2 se realizó en base a uno de los sistemas de agua con que contaba anteriormente la planta.

Los equipos del anterior subsistema que fueron utilizados en la instalación del nuevo sistema de agua, fueron el filtro de carbón y el lecho mixto. Los equipos que fueron comprados para completar la instalación del subsistema de agua No. 2 fueron:

- Bomba centrífuga sanitaria
- Lámpara de luz U.V.
- Filtros de cartucho.
- Tubería, tanque de balance, válvulas y abrazaderas de acero inoxidable.

El filtro de carbón y el lecho mixto habían estado parados por más de 1 año, por lo que se encontraban en muy mal estado y hubo la necesidad de desmontarlos y limpiarlos perfectamente. Los componentes internos del filtro de carbón (gravas y arena) fueron esterilizados y sanitizado el tanque con hipoclorito. La tubería anexa del filtro de carbón se encontraba dañada presentando fugas en las válvulas, además, de oxidación, por lo que tuvieron que ser cambiadas, fue reemplazado el manómetro con el que contaba el equipo, por uno nuevo y calibrado.

En los equipos fue necesario cambiar los empaques, ya que los que se tenían estaban muy dañados.

El lecho mixto fue desmontado y se le cambiaron todas aquellas válvulas y tramos de tubería de PVC inservibles poniendo mayor atención sobre aquellas válvulas críticas.

Las resinas del lecho mixto fueron cambiadas, el servicio corrió a cargo de la compañía Culligan.

La instalación de la tubería de distribución se llevó a cabo gradualmente, fue colocado el tanque de balance, así como las bombas y la lámpara de luz ultravioleta.

Al igual que en el caso del Subsistema No. 1 se presentó al comienzo gran inestabilidad por no completarse el sistema debido a falta de componentes (filtros de venico, manómetros, niveles etc) en el sistema y por modificaciones que todavía se estaban realizando.

En la figura No. 25 son mostrados en forma esquemática los componentes del Subsistema No. 2, a cabo adecuadamente con los equipos de pretratamiento y tratamiento con los que cuenta el sistema de agua.

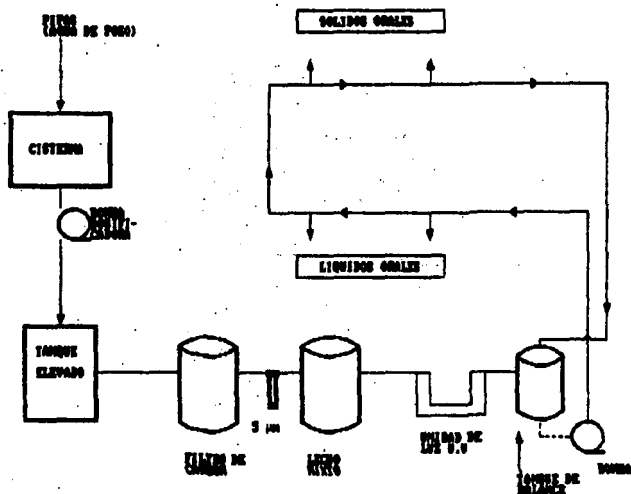


Figura 25. Equipos componentes del subsistema No.2

Por otra parte el estudio microbiológico, nos indica que deben ser tomadas acciones iniciales en el agua de suministro, para lograr disminuir las cuentas microbianas y tener de esta manera un control sobre esta.

III. CALIFICACION DE LA INSTALACION

1. CALIFICACION DEL AREA.

La calificación del área fue realizada a partir de procedimientos y formatos de reporte internos propios de la empresa (ver anexo No. 1).

Entre las características que fueron evaluadas tenemos:

- 1.- Verificar que se cuente con los planos (original y copia) del área a calificar.
- 2.- Evaluar los efectos del medio ambiente sobre el área en estudio. (polvaderos, tiempo de lluvias, presencia de basureros, etc.)
- 3.- Espacio suficiente, para la ubicación de todos los equipos componentes de los sistemas así como para un flujo de materiales y personal adecuado.
- 4.- Verificar que se cuente con todos los servicios requeridos. (ejemplo: corriente eléctrica, drenaje, aire etc.).
- 5.- Ventilación adecuada del área para evitar acumulación de vapores tóxicos, generados por los químicos regenerantes.
- 6.- Verificar que se tengan todos los documentos relacionados con el funcionamiento del área. (ejemplo: bitácora de limpieza, sanitización, mantenimiento etc.).

En la tabla No. 16 se muestran los resultados de la calificación de las áreas donde se encuentran ubicados los equipos componentes de los sistemas de agua.

TABLA 16. Resultados de la calificación de las áreas de los sistemas de agua.

ESPECIFICACIONES	CUMPLE*	NO CUMPLE:
PLANOS Y DIAGRAMAS	X	
SERVICIOS (CORRIENTE ELECTRICA)	X	
DRENAJE, AIRE, ETC.		
ESPACIOS SUFICIENTES	X	
VENTILACION	X	

* DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DE PROVEEDORES.

El medio ambiente que rodea a las áreas es muy severo (polvaderos, encharcamientos de agua, lodo, etc.) ya que el área se encuentra fuera de la planta, y debido a que no es una área completamente cerrada, fácilmente puede entrar contaminación del medio ambiente, como es el caso de polvo, basura, insectos etc.

Debido a esta observación es importante mantener un buen programa de limpieza y sanitización del área.

2- CALIFICACION DE LA INSTALACION DE LOS EQUIPOS DE TRATAMIENTO DE AGUA Y DEL SISTEMA.

La calificación de la instalación comenzó a desarrollarse desde el momento en que los equipos eran instalados en el sistema de agua. una vez terminada la instalación del sistema, se hizo una inspección física, con la finalidad de asegurar que la instalación del sistema está en base a lo mostrado en los planos o diagramas.

En la calificación de la instalación se checo además la ausencia de piernas muertas.

Se verificó que todos los equipos estuvieran instalados de acuerdo a especificaciones.

En la tabla No. 17 se muestra un resumen de los resultados de la calificación de la instalación.

TABLA 17. Resultados de la calificación de la instalación de los equipos de tratamiento de agua.

ESPECIFICACIONES	CUMPLE*	NO CUMPLE:
EQUIPOS INSTALADOS DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DE DISEÑO.	X	
SERVICIOS (CORRIENTE ELECTRICA DRENAJE, AIRE, ETC.) PARA CADA EQUIPO.		
CONEXIONES CON MATERIAL ESPECIFICADO.	X	
PRESENCIA DE INSTRUMENTOS DE MEDICION ADECUADOS (CALIBRADOS)	X	

* DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DE PROVEEDORES.

En la tabla No. 18 se muestran los resultados de la calificación de la instalación del sistema.

TABLA 18. Resultados de la calificación de la instalación del sistema de agua.

ESPECIFICACIONES	CUMPLE *	NO CUMPLE
PLANOS Y DIAGRAMAS DE LA INSTALACION	X	
EQUIPOS, TUBERIAS, BOMBAS, CORRECTAMENTE INSTALADOS DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES	X	
VERIFICAR QUE EL SISTEMA EN CONJUNTO CUENTE CON TODOS LOS SERVICIOS REQUERIDOS (DRENAJE, CORRIENTE ELECTRICA, TOMA DE AGUA ETC)	X	
VALVULAS EN BUEN ESTADO	X	
PENDIENTE DE LA TUBERIA	X	
AUSENCIA DE PIERNAS MUERTAS	X	
TUBERIAS Y SOLDADURAS CON ACABADO SANITARIO (PULIDO INTERNO)	X	
UNIFORMIDAD DEL MATERIAL EN TODA LA TUBERIA	X	

* DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DE PROVEEDORES.

CALIBRACION INSTRUMENTAL:

Antes de comenzar la evaluación del sistema de agua fue importante llevar a cabo la calibración instrumental, con la finalidad de obtener una medición y un control confiable del proceso.

El programa de calibración para los instrumentos involucrados con los sistemas de agua fue elaborado de acuerdo al procedimiento interno de la empresa. Los pasos seguidos fueron los siguientes:

- I.- El programa completo de calibración constará de 4 pasos.
- I. Diseño de un sistema para la documentación de la calibración.
- II. Preparación de los Procedimientos operativos estándar de calibración.
- III. Capacitación del personal que se encargará en llevar a cabo la calibración.
- IV. Implantación del programa de calibración.

PASO I:

- A.- Sistema de numeración para identificar todos los instrumentos que necesitan calibración.
- B.- Archivo del historial del instrumento.

cada instrumento tendrá su propio archivo individual (Archivo del historial del instrumento). Este archivo constará de:

- a) Hoja del historial del instrumento.

b) Todos los documentos que pertenezcan a ese instrumento (por ejemplo órdenes y certificados de calibración).

C.- Archivo-recordatorio del calendario de recalibración. Este archivo especificará la fecha en que se deberá realizar la calibración del instrumento; También estará diseñado para originar la inspección, revisión y, si es necesario la recalibración de cada instrumento.

El sistema incluirá una tarjeta por cada instrumento. Tales tarjetas tendrán anotada la fecha de la siguiente calibración.

Las tarjetas se archivarán por fecha y se revisarán semanalmente. Esto permitirá expedir las órdenes de trabajo por adelantado.

- D.- Certificado de calibración.

Cada vez que se revise o se recalibre un instrumento, se extenderá un certificado de calibración. Una vez terminado el certificado, se guarda en el archivo del Historial del instrumento. Los Certificados de calibración contendrán la siguiente información:

- a) Formulario numerado progresivamente.
- b) Identificación del instrumento.
- c) Nombre del instrumento y descripción completa.

- d) Lista del equipo de prueba usada en la calibración.
- e) Lectura del estándar rastreado.
- f) Lecturas del instrumento revisado.
- g) Lecturas después de los ajustes al estándar y al instrumento.
- h) Registro de los ajustes realizados.

E.- Etiquetas de calibración.

Los instrumentos se clasificarán de la siguiente manera.

- a).- Críticos.
- b).- No. críticos.
- c).- Fuera de servicio.

Esta identificación será adherida al instrumento.

NOTA: Los instrumentos críticos se calibrarán 3 ó 4 veces por año.

Los instrumentos no críticos se calibrarán dos veces por año.

F.- Ordenes de calibración.

El Programa global de calibración incluirá ordenes de trabajo numeradas de manera progresiva, las cuales se usarán para iniciar el procedimiento de recalibración.

G.- Cuadernos de datos sobre calibración.

Se trata de un documento de control que constará generalmente de un libro de registro empastado y numerado, cuyas paginas estarán igualmente numeradas de manera secuencial. Estos libros de registros serán controlados por los encargados de las calibraciones. Los datos serán anotados durante la calibración por las personas que realicen esta tarea.

PASO No. II:

a) Tener a la mano los manuales de procedimientos de operación, estos manuales se prepararán por número de procedimiento de operación.

PASO No. III:

a) El personal calificado podrá garantizar que todos los instrumentos y equipos que requieran calibración serán recalibrados correctamente.

PASO No. IV:

En este punto se pondrá en operación el sistema. Los aspectos sobresalientes del seguimiento de la operación serán:

- a).- Calibración de los instrumentos contra estándares conocidos.

- b).- Documentación de la calibración real.
- c).- Aplicación de una etiqueta de calibración al instrumento.
- d).- Registro de la información exacta para formar un archivo

Los instrumentos del sistema de agua que requieren calibración son mostrados en la tabla No. 19, así como la periodicidad de su calibración.

TABLA 19. Calendario de calibración de instrumentos.

Instrumento	Marca	Modelo	No. de serie	Alcance	Periodicidad
Manómetro	TREXICE	S/N	S/N	0-11 Kg/cm ²	Semestral
Manómetro	SUREX	S/N	S/N	0-11 Kg/cm ²	Semestral
Manómetro	SUREX	S/N	S/N	0-6 Kg/cm ²	Semestral
Manómetro	SUREX	S/N	S/N	0-6 Kg/cm ²	Semestral
Manómetro	METRON	S/N	S/N	0-6 Kg/cm ²	Semestral
Manómetro	METRON	S/N	S/N	0-6 Kg/cm ²	Semestral
Conductímetro	NYRON L	EP	0430657	0-5 micrómetros	Trimestral
Tacómetro	AMETEK	1726	111093012	0-200000RPM	Anual

IV. CALIFICACION DEL OPERADOR

1.- CALIFICACION DEL OPERADOR

Por ser el operador uno de los componentes más importantes del proceso, fue la calificación del operador.

Un operador mal entrenado o que no cumpla con las características requeridas para su puesto dentro de los sistemas de agua puede invalidar el trabajo hecho en calificar los otros componentes del proceso.

La calificación del personal fue realizada en base a procedimientos y formatos de reporte de calificación de personal propios de la empresa.

Entre las características que fueron evaluadas en la calificación del personal se encuentran:

- Evaluación académica y experiencia.
- Limpieza personal y de su lugar de trabajo.
- Puntualidad.
- Disponibilidad.
- Calidad de trabajo.
- Buenas prácticas de manufactura.
- Capacidad de aprendizaje.
- Conducta ante sus compañeros y sus superiores.

TABLA 20. Resultados obtenidos durante la calificación del personal (operador No.1).

ESPECIFICACIONES	MALA	REGULAR	BUENA
EXPERIENCIA Y EVALUACION ACADEMICA.			X
CALIDAD EN SU TRABAJO.			X
PUNTUALIDAD Y DISPONIBILIDAD			X
CAPACIDAD DE APRENDIZAJE			X
BPM'S			X

TABLA 21. Resultados obtenidos durante la calificación del personal (operador No.2).

ESPECIFICACIONES	MALA	REGULAR	BUENA
EXPERIENCIA Y EVALUACION ACADEMICA.	X		
CALIDAD EN SU TRABAJO.		X	
PUNTUALIDAD Y DISPONIBILIDAD			X
CAPACIDAD DE APRENDIZAJE			X
BPM'S		X	

TABLA 22. Resultados obtenidos durante la calificación del personal (operador No.3).

ESPECIFICACIONES	MALA	REGULAR	BUENA
EXPERIENCIA Y EVALUACION ACADEMICA	X		
CALIDAD EN SU TRABAJO			X
PUNTUALIDAD Y DISPONIBILIDAD			X
CAPACIDAD DE APRENDIZAJE			X
BPMS			X

Los resultados de la calificación del personal indican que el operador No. 1 es una persona con amplia experiencia en el manejo de los sistemas de agua. Para lo cual esta calificado para desarrollar estas actividades.

Por otra parte se encontró personal muy joven con poca experiencia (operador No. 2 y No. 3) pero con buena capacidad de aprendizaje, este personal tuvo que ser capacitado y supervisado antes de permitírsele efectuar operaciones sin supervisión.

***V. ELABORACION DE
PROCEDIMIENTOS
DE OPERACION***

1.- PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION

Los procedimientos estándar de operación fueron elaborados de tal manera que permitieron estandarizar la operación del proceso, de tal manera que se garantizara la identidad en todas las actividades realizadas en los sistemas de agua.

Los procedimientos realizados incluyeron:

Procedimientos estándar de:

- a) Operación
- b) Mantenimiento
- c) Sanitización

Los procedimientos elaborados son:

- Procedimiento de operación de la bomba dosificadora.
- Procedimiento de operación del filtro de carbón VR-244.
- Procedimiento de operación del desionizador modelo 1484.
- Procedimiento de operación del desionizador modelo 2084.
- Procedimiento de operación de las lámparas de U.V. del sistema de agua.
- Procedimiento de operación de las bombas de agua.
- Procedimiento de operación del sistema de agua en conjunto.
- Procedimiento de operación del equipo de ósmosis inversa.
- Procedimiento de lavado de la cisterna y tanque elevado.
- Procedimiento de mantenimiento del filtro de Carbón modelo VR-244.
- Procedimiento de sanitización del filtro de carbón modelo VR-244.
- Procedimiento de Regeneración del desionizador modelo 1484 del subsistema No. 2 de agua.
- Procedimiento de regeneración del desionizador modelo MB 208 del subsistema No. 1 de agua.
- Procedimiento de limpieza de la lámpara U.V.
- Procedimiento de cambio de la lámpara de luz U.V.
- Procedimiento de cambio de filtros del equipo de ósmosis inversa.
- Procedimiento de sanitización del equipo de ósmosis inversa.
- Procedimiento de sanitización de tanques de balance y bombas de agua.
- Procedimiento de descarga de las líneas de los subsistemas de agua.
- Procedimiento de sanitización de las tuberías de distribución.
- Procedimiento de cambio y esterilización de filtros terminales de los subsistemas de agua.

De acuerdo a las prácticas adecuadas de manufactura todos los procedimientos contienen como mínimo los siguientes puntos:

- 5) Título.
- b) Número o Código.
- c) Nombre del departamento que emite el procedimiento.
- d) Fecha de emisión (en vigor el)
- e) Fecha de próxima revisión.
- f) Elaborado; revisado y aprobado por:
- g) Objetivos.
- h) Alcance.
- i) Personal involucrado.
- j) Responsabilidades.
- k) Procedimiento.
- l) Bibliografía.

Algunos procedimientos requieren además de los puntos anteriores otros como: Criterios de aceptación, Materiales empleados, Diagramas de flujo, Comentarios, etc.

La metodología empleada para la elaboración y evaluación de los procedimientos estándar de operación es mostrada en la figura No. 26.

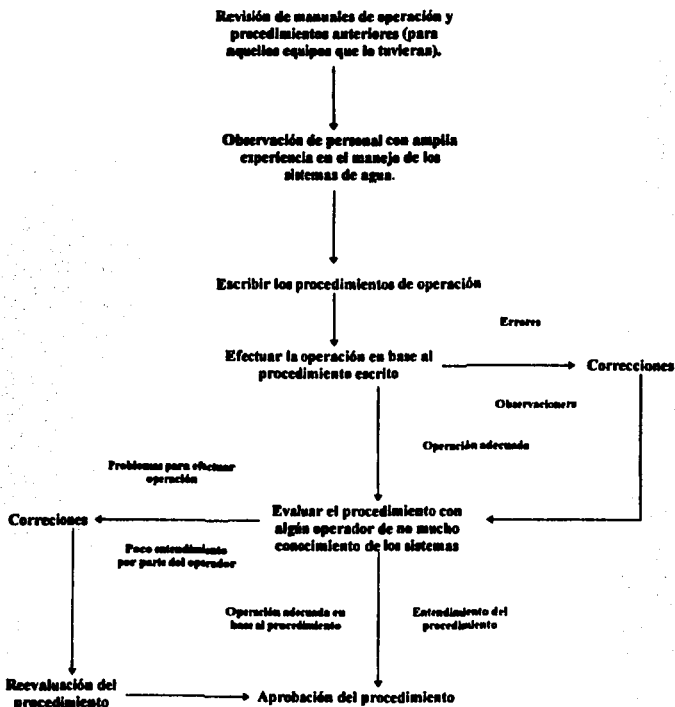


Figura 26. Metodología seguida en la elaboración y evaluación de procedimientos estándar de operación.

***VI. CALIFICACION
OPERACIONAL***

1.- CALIFICACION OPERACIONAL DE EQUIPOS Y DEL SISTEMA.

Antes de arrancar con el funcionamiento de los sistemas de agua fue necesario llevar a cabo la pasivación de todo el material de acero inoxidable (tuberías y tanques de balance).

En la calificación de la operación del equipo se realizaron una serie de pruebas operativas, de los equipos, de tal manera que se tuviera la confianza suficiente de que el equipo opera adecuadamente y realiza la función para la cual fue comprado.

Las pruebas y comprobaciones fueron repetidas el número suficiente de veces para garantizar resultados confiables y significativos.

Durante esta calificación fue verificado que el equipo cumpliera con todos los criterios de aceptación en base a las especificaciones proporcionadas por el proveedor.

Cuando en la calificación del equipo, alguna prueba o comprobación nos indicó que el equipo no funcionaba dentro de sus especificaciones (como ocurrió en el caso de la lámpara de luz U.V. del sistema No. 1) fue necesario efectuar una evaluación para identificar la causa de la falla. Una vez que fue detectado cuál era el error se hicieron las correcciones pertinentes y se realizaron las pruebas adicionales que fueran necesarias para verificar que el equipo funcionaba adecuadamente (dentro de especificaciones).

En las siguientes tablas se muestran los resultados de la calificación operacional de los equipos de los sistemas de agua.

TABLA 23. Resultados de la calificación operacional de las bombas de agua.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO AL PROVEEDOR	CUMPLE	NO CUMPLE
VOLTAJE EN LA TOMA DE CORRIENTE PARA EL FUNCIONAMIENTO DE LAS BOMBAS	X	
RPM Y AMPERAJE DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DEL PROVEEDOR	X	
FUNCIONAMIENTO ADECUADO SIN CALENTAMIENTO	X	
MATERIAL DE ACERO INOXIDABLE (SANTARIA)	X	

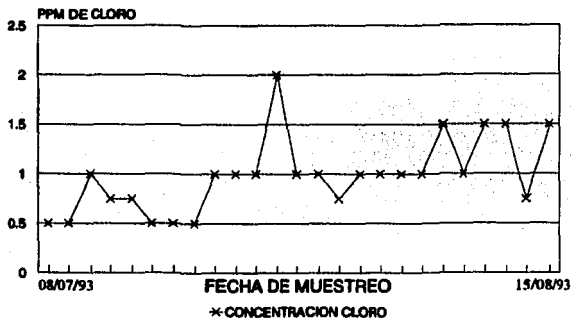
Se debe tener mucha precaución con las bombas de agua, ya que si estos equipos trabajan sin agua se calientan rápidamente y se pueden quemar.

TABLA 24. Resultados de la calificación operacional de la bomba dosificadora de cloro.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO AL PROVEEDOR	CUMPLE	NO CUMPLE
VOLTAJE EN LA TOMA DE CORRIENTE PARA EL FUNCIONAMIENTO DE LA BOMBA	X	
INYECCION DE LA SOLUCION DE SANTITIZANTE (CLORO)	X	
PERILLA REGULADORA		X

La perilla reguladora presentó daño, por lo que fue necesario cambiarla y ajustarla para tener un funcionamiento adecuado. Sin embargo, esta perilla siguió presentando fallas que consistieron en que la perilla se barría y no se podía ajustar correctamente la dosificación deseada, aunque esto no fue problema, ya que se pudo mantener la concentración de cloro libre deseado.

Los resultados del monitoreo de las concentraciones de cloro libre en el tanque elevado son mostradas en la figura No. 27, en esta figura podemos observar que las concentraciones de cloro libre en el tanque elevado las podemos mantener a una concentración de 0.5 a 1.5 ppm, concentración a la cual se logra un buen control sobre la contaminación microbiana.



TANQUE ELEVADO

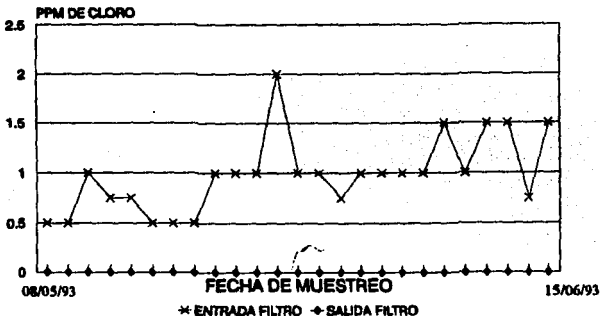
Figura 27. Concentración de cloro libre.

TABLA 25. Resultados de la calificación operacional del filtro de carbón.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO AL PROVEEDOR	CUMPLE	NO CUMPLE
ESPACIO ADECUADO DE INSTALACION	X	
COMPONENTES INTERNO (ARENA, GRAVAS DE DIFERENTES DIAMETROS Y CARBON ACTIVADO)	X	
DRENAJE	X	
PRESION DE OPERACION		X
ELIMINACION DE CLORO LIBRE	X	

El filtro de carbón no cumple con la presión de trabajo especificada por el proveedor que es de 2.1 -7 Kg/cm², la presión normal de trabajo del equipo es de 0.5 Kg/cm², sin embargo las pruebas demuestran que esta presión no afecta el buen funcionamiento del filtro de carbón ni el de cualquier otro equipo componente del sistema, con excepción del momento en el que se va a regenerar el desionizador, ya que a esta presión de trabajo no se podría llevar a cabo la regeneración por problemas operativos. Este problema, sin embargo, no se presenta ya que únicamente para regenerar el desionizador se emplea una bomba de 1 H. P. (caballo de fuerza) logrando, de esta manera alcanzar una presión de 3.5 Kg/cm².

Para evaluar la efectividad del filtro de carbón en la eliminación de cloro libre, se analiza la concentración de cloro a la entrada y salida del filtro de carbón. Los resultados son analizados en cartas de control (Figura No. 28) donde podemos observar claramente la efectividad del filtro en la remoción de cloro libre, además, de mostrar si el carbón activado ha perdido su propiedad de adsorción e indicar la necesidad de cambio o reactivación del carbón activado.



ELIMINACION DE CLORO LIBRE

Figura 28. Efectividad del F. Carbón.

TABLA 26. Resultados de la calificación operacional del lecho mixto.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO AL PROVEEDOR	CUMPLE	NO CUMPLE
CORRECTAMENTE INSTALADO	X	
CORRIENTE ELECTRICA, DRENAJE, AIRE, ETC.	X	
FLUJO DE OPERACION, SUCCION ENJUAGUE, RETROLAVADO	X	
VOLUMEN DE RESINAS CONTENIDAS	X	
CONDUCTIVIDAD	X	
PRODUCCION DE AGUA DESIONIZADA	X	

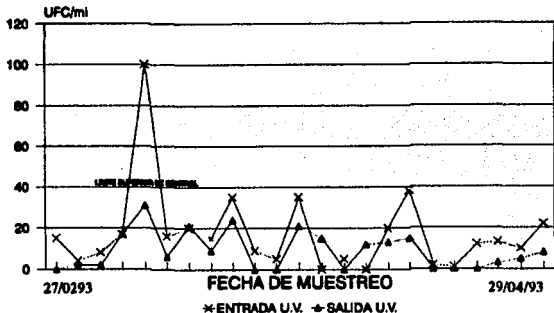
La calidad Química y microbiológica del agua es comúnmente monitoreada y analizada con el objetivo de verificar que el agua producida, está cumpliendo con las especificaciones para agua purificada, especificada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y en la USP.

TABLA 27. Resultados de la calificación operacional de la unidad de luz U.V. del subsistema No. 2.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO AL PROVEEDOR	CUMPLE	NO CUMPLE :
CORRECTAMENTE INSTALADA	X	
CORRIENTE ELECTRICA	X	
VELOCIDAD DE FLUJO ADECUADA DEL AGUA A TRAVES DE LA UNIDAD DE LUZ UV		X

Se evaluó la capacidad de la lámpara de luz U.V. para disminuir la biocarga proveniente del lecho mixto. Esto se realizó tomando muestras de agua a la entrada y a la salida de la unidad de luz U.V. Estos resultados fueron graficados y comparados en cartas de control.

Los resultados obtenidos son mostrados en la figura No. 29. Como podemos observar en esta gráfica, la lámpara de luz U.V. no es capaz de disminuir considerablemente las cuentas microbianas provenientes del lecho mixto, los resultados que se esperaban era que la unidad de luz UV pudiera disminuir cuentas microbianas no muy altas, hasta niveles casi de cero, sin embargo la disminución de la cuenta microbiana no es muy buena ya que como podemos observar en muchos casos la cuenta a la entrada y salida de la unidad de luz U.V. es casi la misma.



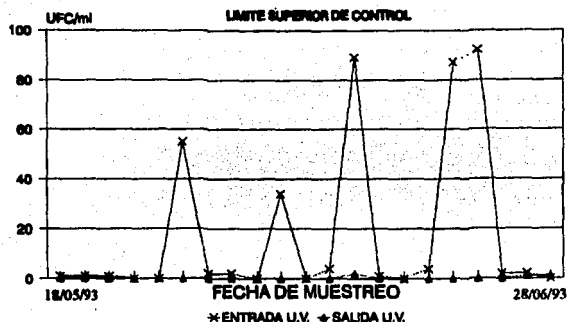
SISTEMA No. 1. LÁMPARA DE LUZ U.V.
COLOCADA DESPUÉS DE LA BOMBA DE AGUA

Figura 29. Lámpara U.V.

Estos resultados se obtuvieron debido a que la unidad de luz U.V. se encuentra inmediatamente después de una bomba de 5 H.P., lo cual provoca que el agua pase a gran velocidad a través de la lámpara de luz U.V. impidiendo de esta manera que las radiaciones U.V. estén en contacto el tiempo suficiente para matar a los microorganismos. El flujo de agua recomendada por el proveedor a través de la unidad U.V. es menor a 12 GPM (galones por minuto) mientras que debido a la posición de la unidad U.V. el agua pasaba a una velocidad de aproximadamente 20 GPM además de que la lámpara presenta demasiada vibración lo cual afecta también la actividad de las radiaciones U.V. sobre los microorganismos.

Debido a estas observaciones la unidad de luz U.V. fue cambiada de lugar, quedando colocada antes de la bomba (inmediatamente a la salida del lecho mixto). En esta nueva posición el agua pasa por gravedad a través de la unidad U.V., a una velocidad de 9 GPM.

La figura No. 30 muestra los resultados obtenidos con esta modificación. En el gráfico podemos observar que la unidad de luz U.V. es capaz de disminuir cuentas microbianas altas hasta niveles casi de cero.



SUBSISTEMA No 1. LAMPARA DE LUZ U.V. COLOCADA DESPUES DEL LECHO MIXTO

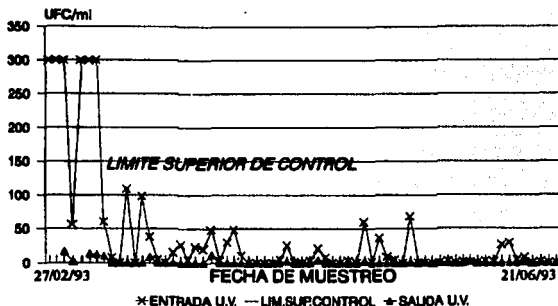
Figura 30. Lámpara U.V.

TABLA 28. Resultados de la calificación operacional de la unidad de luz U.V. del subsistema No. 2.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO AL PROVEEDOR	CUMPLE	NO CUMPLE
CORRECTAMENTE INSTALADA	X	
CORRIENTE ELECTRICA	X	
VELOCIDAD DE FLUJO ADECUADA DEL AGUA A TRAVES DE LA UNIDAD DE LUZ U.V.	X	

Se evaluó la capacidad de la unidad de luz U.V. para disminuir la biocarga proveniente del lecho mixto. Esto se realizó tomando muestras de agua a la entrada y salida de la unidad de luz U.V.

Los resultados obtenidos son mostrados en la figura 31. Como podemos observar la lámpara de luz U.V. es capaz de disminuir cuentas microbianas de incontables hasta niveles menores a las 30 UFC/ml.



SUBSISTEMA No 2

Figura 31. Actividad de la unidad U.V.

TABLA 29. Resultados de la calificación operacional del equipo de ósmosis inversa.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO AL PROVEEDOR	CUMPLE	NO CUMPLE :
CORRECTAMENTE INSTALADO	X	
PRESIONES DE OPERACION	X	
PRESION DIFERENCIAL	X	
CORRIENTE ELECTRICA		
DIMENSIONES FISICAS	X	
CONDUCTIVIDAD	X	
ESPECIFICACIONES PARA EL AGUA DE	X	
ALIMENTACION		
CUENTA MICROBIANA Y LIMITES DE PIROGENOS	X	

Se realizaron pruebas de eliminación microbiana y de pirógenos, resultando la operación del equipo muy eficiente.

TABLA 30. Resultados de la calificación operacional del sistema.

ESPECIFICACIONES DE ACUERDO A PROVEEDORES	CUMPLE	NO CUMPLE :
SISTEMA AUSENTE DE FUGAS DE AGUA.	X	
OPERACION ADECUADA DE SELLOS, VALVULAS Y CONTROLADORES.	X	
ADECUADA DISTRIBUCION DEL AGUA POR TODO EL SISTEMA.	X	
ADECUADO FUNCIONAMIENTO DE TANQUES DE BALANCE.	X	

1.1.- LUGARES DE MUESTREO Y METODOS DE ESTUDIO

Los puntos de muestreo, las especificaciones, los metodos de muestreo y los metodos de analisis son mencionados en el anexo No. 3, 4 y 5.

2.- METODOS DE SANITIZACION Y LIMPIEZA DEL SISTEMA.

Los sistemas de agua de la empresa usan combinaciones de prefiltros, filtros de carbón, desionizadores, ósmosis inversa y sistema de distribución, cada una de estas rutas está sujeta a contaminación microbiana. Por lo tanto cada etapa, debe ser protegida contra los problemas microbianos.

Uno de los primeros puntos del sistema que requirió ser protegido, fue el agua de alimentación debido a la contaminación microbiana tan grande que presenta ésta.

Los métodos de protección que se practicaron fueron

- a) Cloración de la cisterna.
 - b) Dosificación de cloro (bomba dosificadora).
- a) CLORACION DE LA CISTERNA.**

Consistía en agregar hipoclorito a la cisterna buscando mantener un control sobre el agua de suministro a los sistemas.

CONCENTRACION:

Los cálculos se hicieron, considerando la concentración de cloro libre en la cisterna, la cantidad de agua presente en ésta y la concentración de la solución de hipoclorito. La concentración de cloro libre que se busca mantener es de 0.5 -1 ppm.

PERIODICIDAD:

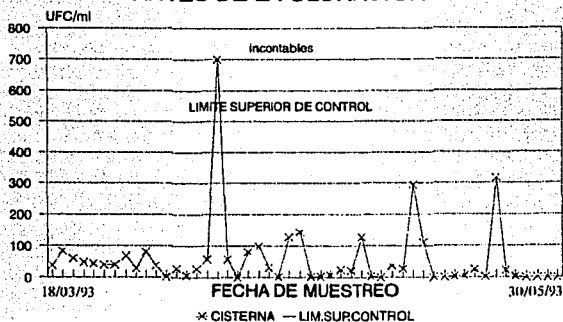
Diario de manera continua.

RESULTADOS:

-Disminución en la cuenta microbiana de la cisterna. En la figura No. 32 podemos observar las cuentas microbianas en la cisterna antes de su cloración así como los resultados posteriores a su cloración, como se puede notar, después de la cloración de la cisterna hay una disminución muy notoria de las cuentas microbianas las cuales se encontraban en promedio alrededor de 50 UFC/ml.



ANTES DE LA CLORACION



DESPUES DE LA CLORACION

Figura 32. Resultados microbiológicos con la cloración de la cisterna.

-Presencia aún de microorganismos indeseables (coliformes y Pseudomonas).

-El efecto de la cloración sobre la contaminación microbiana en la cisterna, como puede ser observado en la figura No. 33 no se vió reflejado en el tanque elevado donde se seguían presentando cuentas muy altas (incontables) y presencia de coliformes y Pseudomonas.

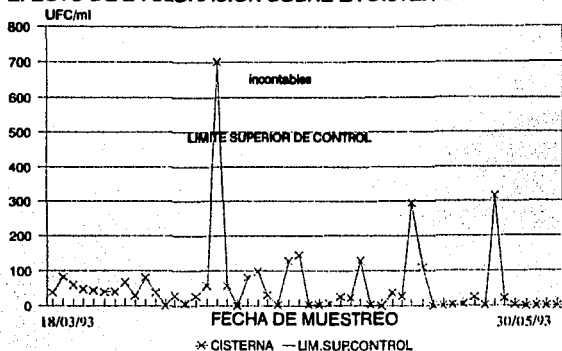
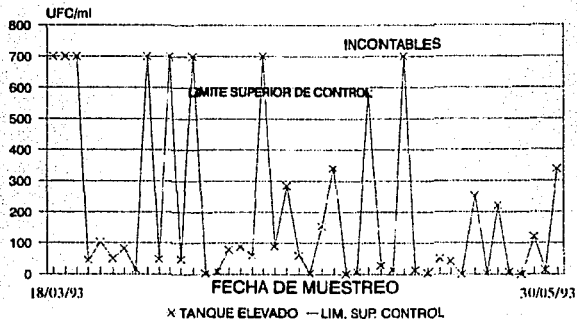
EFFECTO DE LA CLORACION SOBRE LA CISTERNA.**DURANTE LA CLORACION DE LA CISTERNA****TANQUE ELEVADO
CUENTA MICROBIANA****DURANTE LA CLORACION DE LA CISTERNA**

Figura 33. Efectos de la cloración del agua de la cisterna sobre la calidad microbiológica en el agua del tanque elevado.

DESVENTAJAS:

-La cisterna no cuenta con un buen sistema de agitación para homogeneizar la concentración de cloro libre.

-La concentración de cloro libre en cisterna y tanque elevado era muy variable, podía ir desde cero hasta 4 ppm y podía variar mucho de unas horas a otras y de la cisterna al tanque elevado.

CONCLUSION:

Con este método de sanitización no se logró mantener un buen control microbiológico en el agua de alimentación.

CLORACION (BOMBA DOSIFICADORA)

El objetivo es el de inyectar pequeñas concentraciones de cloro directamente al agua que sube de la cisterna al tanque elevado, con la finalidad de lograr homogeneidad en el contenido de cloro libre en el agua del tanque elevado y lograr de esta manera, un control sobre la contaminación microbiana.

CONCENTRACION:

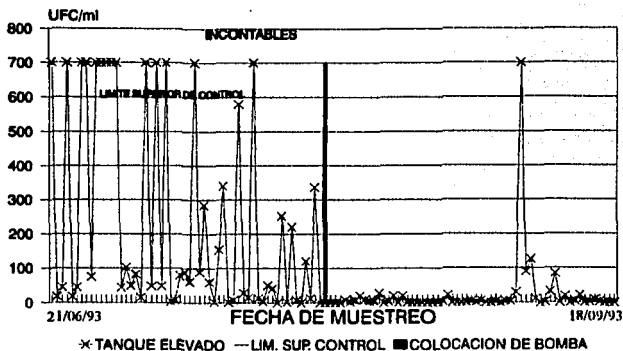
Considerando la velocidad del flujo de agua al subir al tanque elevado y la concentración de la solución de hipoclorito se regulada la inyección por parte de la bomba, con la finalidad de lograr una concentración final en el agua del tanque elevado de 0.5 a 1.0 ppm.

PERIODICIDAD:

Diario de manera continua.

RESULTADOS:

-Resultó ser un método muy efectivo para el control de la contaminación microbiana proveniente del agua de suministro. Estos resultados pueden ser observados en la figura No. 34 en donde podemos observar la cuenta microbiana que se presentaba antes de la colocación de la bomba dosificadora y el completo control que se tiene desde la colocación de la bomba dosificadora.



**DISMINUCION DE CUENTA MICROBIANA EN T. ELEVADO
DESPUES DE COLOCAR BOMBA DOSIFICADORA**

Figura 34. Resultados microbiológicos después de la colocación de la bomba dosificadora de cloro.

DESVENTAJAS:

-Cada vez que es llenado el tanque de suministro de hipoclorito a la bomba dosificadora debe ser regulada la perilla de inyección.

CONCLUSION:

Con este método se puede obtener un control total sobre la calidad del agua de alimentación, obteniendo cuentas microbiológicas en promedio, menor a las 10 UFC/ml y ausencia de coliformes y Pseudomonas.

FILTRO DE CARBON.

Los filtros de carbón durante la evaluación de los sistemas de agua representaron un sitio de gran importancia, debido a que el lecho del filtro provee una rica fuente de nutrientes.

Al comienzo de la instalación se presentaron problemas muy serios de contaminación microbiana. Las cuentas eran de incontables y la presencia de patógenos era muy común (Coliformes y Pseudomonas). Debido a estos problemas, resultaba urgente tener un método de sanitización adecuado para este equipo.

AGUA CALIENTE PARA SANITIZACION DEL FILTRO DE CARBON.

En este método, se llevó a cabo el calentamiento de agua en un contenedor. Cuando el agua alcanza los 90°C esta es enviada en una bomba hacia el interior del filtro de carbón (parte superior), para finalmente (parte inferior) regresar al tanque y mantenerse en recirculación hasta que las temperaturas de entrada y salida se encuentren en equilibrio a una temperatura de 90 °C por espacio de 1 hr.

TEMPERATURA:

Temperatura de 90 °C por espacio de 1 hr.

PERIODICIDAD:

Cada 6 meses.

RESULTADOS:

-El sistema de agua caliente fue diseñado y construido por personal de la empresa. El agua era calentada en un tanque con capacidad para aproximadamente 200 l de agua, el calentamiento se llevó a cabo con una resistencia eléctrica. Una vez que el agua alcanzó una temperatura de 94 °C esta fue recirculada a través del filtro de carbón, la caída de temperatura fue demasiado grande. Se dejó recirculando el agua a través del filtro de carbón esperando alcanzar un equilibrio entre la temperatura de entrada y la temperatura de salida lo cual no se logró.

La máxima temperatura alcanzada a la salida del filtro de carbón fue de 76 °C después de 6 horas de haber comenzado con la sanitización.

Los resultados no fueron muy buenos ya que la disminución de la cuenta microbiana no era lo suficientemente buena.

DESVENTAJAS:

- Es un método demasiado lento.
- No se alcanza la temperatura deseada.
- Existen microorganismos que pueden resistir temperaturas elevadas.

CONCLUSION:

Este método no fue muy adecuado por lo cual dejó de aplicarse.

ESTERILIZACION POR AUTOCLAVE DE LAS GRAVAS DEL FILTRO DE CARBON

El filtro de carbón es abierto y las diferentes capas de arena y grava son esterilizadas en autoclave.

PERIODICIDAD:

Cada 6 meses.

TEMPERATURA:

121 °C por 15 minutos.

RESULTADOS:

-Resulta un método muy efectivo para la esterilización de los componentes internos del filtro de carbón.

DESVENTAJAS:

-Es un método laborioso, debido a que se tiene que abrir el tanque del filtro de carbón-arena para poder retirar todos los componentes internos.

CONCLUSION:

El método será empleado como mantenimiento preventivo cada 6 meses.

ESTERILIZACION DEL CARBON ACTIVADO.

El carbón activado, es esterilizado en horno a una temperatura mayor a los 220 °C, con la finalidad de esterilizar, y reactivar la capacidad de adsorción del filtro de carbón.

PERIODICIDAD:

Cada 6 meses.

TEMPERATURA:

220 °C por 1 hr.

RESULTADOS:

-Resulta un método muy efectivo para la esterilización del carbón activado por la alta temperatura a la cual se somete.

DESVENTAJAS:

-Se corre el riesgo de que el carbón se incendie.

CONCLUSION:

El método será empleado como mantenimiento preventivo cada 6 meses.

LECHO MIXTO.

No se cuenta con un buen método para sanitizar el lecho mixto. Sin embargo, la regeneración (intervalo de regeneración 3 días) y el flujo continuo permiten mantener un buen control sobre las cuentas microbianas.

LAMPARA DE LUZ U.V.

El agua proveniente del lecho mixto es pasado a través de una unidad de luz U.V. con la finalidad de disminuir la cuenta microbiana, sirviendo como una barrera protectora.

PERIODICIDAD:

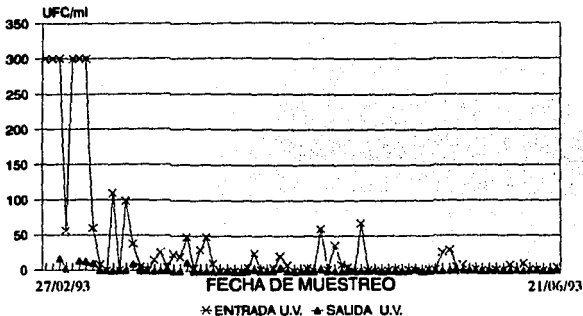
Diario en forma continua.

CONCENTRACION:

A una longitud de onda de 220 nm, y a la velocidad de flujo especificada por el proveedor.

RESULTADOS:

En la figura No. 35 se muestra la efectividad de la lámpara U.V. con respecto a la disminución de la cuenta microbiana, resultando este ser un efectivo método de control microbiano.



**DISMINUCION DE LA CUENTA MICROBIANA
POR ACTIVIDAD DE LAS RADIACIONES U.V.**

Figura 35. Resultados de la lámpara de luz U.V. colocada después del techo mixto.

DESVENTAJAS:

- Se requiere de un monitoreo constante de la intensidad de luz U.V.
- Algunos microorganismos tienen la capacidad de reparar los daños causados por las radiaciones ultravioletas.

CONCLUSION:

El control con radiaciones U.V. es muy efectivo para la disminución de las cuentas microbianas, siempre y cuando se lleven a cabo las operaciones de mantenimiento (limpieza del cristal de cuarzo y cambio de lámparas) y de monitoreo requeridas (monitoreo de intensidad).

TUBERIA DE DISTRIBUCION.**AGUA CALIENTE.**

Se hace pasar agua caliente a través de la tubería de distribución, con el objetivo de disminuir las cuentas microbianas presentes en la tubería.

PERIODICIDAD:

Cada 2 meses.

TEMPERATURA:

85 °C por 1 hr.

RESULTADOS:

El sistema de distribución de agua caliente fue diseñado y construido por personal de la planta.

El agua es calentada en un tanque con capacidad para 200 l, el calentamiento se lleva a cabo con ayuda de una resistencia eléctrica. Cuando el agua alcanza los 90 °C ésta es bombeada a través de la tubería de distribución, regresando por la tubería de recirculación al tanque de balance.

El agua se mantiene en recirculación, en el momento en el que se alcanza un equilibrio de temperaturas de aproximadamente 85 °C se deja por espacio de 1 hr.

-En el caso de la tubería del subsistema No. 2 se pudo observar que la caída de temperatura del agua que regresa al tanque de calentamiento es muy grande. El tiempo de sanitización fue de más de 6 horas sin haberse alcanzado la temperatura deseada, la temperatura máxima alcanzada fue de 74 °C.

Los resultados nos indicaron una disminución de la cuenta microbiana, pero no a los niveles esperados.

-En la tubería del subsistema No. 1, la caída de temperatura no fue tan grande debido a que la longitud de la tubería es menor a la del subsistema No. 2

El tiempo en que se completó la sanitización fue de aproximadamente 4 hr a una temperatura de 82°C.

Los resultados indicaron que en el subsistema No. 1 la sanitización fue más efectiva que en el subsistema No. 2.

DESVENTAJAS:

- Es un método de sanitización muy lento.
- No se alcanzan las temperaturas deseadas.
- No todas las bacterias son sensibles a las temperaturas manejadas.

CONCLUSION:

Los estudios nos indicaron que el uso de la resistencia no es lo suficiente para calentar el agua de manera rápida y alcanzar las temperaturas de sanitización deseadas.

Este método puede quedar como un procedimiento alternativo de sanitización de tubería.

SANITIZACION DE LA TUBERIA CON HIPOCLORITO.

En el tanque de balance se prepara una solución de hipoclorito al 2%. Esta solución es recirculada por 10 minutos a través de la tubería de distribución del agua. Se dejan cargadas las líneas con el sanitizante por espacio de 5 minutos para su posterior enjuague.

PERIODICIDAD:

Cada 2 meses.

CONCENTRACION

Hipoclorito al 2%

RESULTADOS:

Este resultó ser un método de sanitización muy efectivo para el control de la contaminación microbiana. Además de ser un método de sanitización rápido.

DESVENTAJAS:

-El cloro puede atacar el material de acero inoxidable de la tubería.

CONCLUSION:

Este resulta ser un método de sanitización muy efectivo para el control de las tuberías de distribución.

ESTERILIZACION DE FILTROS TERMINALES EN LAS LINEAS DE DISTRIBUCION

Los cartuchos de los filtros son retirados cada 15 días para ser esterilizados en autoclave.

PERIODICIDAD:

Cada 15 días.

TEMPERATURA.

121 °C por espacio de 15 minutos.

RESULTADOS:

Este método de esterilización resulta ser muy efectivo para la eliminación de la contaminación microbiana.

CONCLUSION:

Este método es el único empleado para sanitizar los filtros terminales de la línea. En la tabla No. 31 se muestran los métodos de sanitización y limpieza empleados durante la evaluación del sistema de agua.

TABLA 31. Métodos de sanitización y limpieza que fueron aplicados durante la evaluación de los sistemas de agua.

Método	Lugar de aplicación	Concentración o temperatura	Resultado	Periodicidad	Observaciones
Cloración	Cisterna	0.5-1.5 ppm	Regular	Diario (continuo)	La disminución de la cuenta microbiana era variable, debido a que por no tener un buen sistema de agitación el cloro no se homogenizaba.
Cloración (bomba dosificadora)	Agua que va de la cisterna al tanque elevado	0.5-1.5 ppm	Excelente	Diario (continuo)	Los niveles microbianos en general se mantienen por debajo de las 10 UFC/ml. Se tiene control sobre coliformes y pseudomonas.
Agua caliente	Filtro de carbón	92°C por hora	Regular	Mensual	Es un método muy tardado, se dejó de emplear.
Agua caliente	Tubería de distribución	80°C por hora	Bueno	Bimestral	Bueno para tramos de tubería cortos. Muy tardado para tramos de tubería muy largos.
Esterilización por autoclave	Gravas del filtro de carbón	121°C por 15 minutos	Excelente	Semestral	
Esterilización por autoclave	Filtros terminales	121°C por 15 minutos	Excelente	Cada 15 días	
Esterilización en horno	Carbón activado	250°C por 2 horas	Excelente	Semestral	Este método además de sanitizar puede tener efectos en la reactivación del carbón activado. Se corre el riesgo de que se incendie el carbón activado.
Sanitización con cloro	Tubería de distribución del agua	2%	Excelente	Mensual	El cloro a la larga puede causar daño en el acero inoxidable de la tubería.
Luz ultravioleta	Agua proveniente del lecho mixto	Longitud de onda 220 nm	Excelente	Diario (continuo)	Se debe monitorear frecuentemente la intensidad de la luz U.V. requiere limpieza y cambio de la lámpara.
Limpieza de la lámpara de luz U.V.	Unidad de luz U.V.	Jabón neutro	Excelente	Mensual	

***VII. MONITOREO DE LA CALIDAD
DEL AGUA Y SEGUIMIENTO
DEL SISTEMA***

I.- ETAPA DE MONITOREO Y SEGUIMIENTO DEL SISTEMA.

La evaluación del sistema de agua completo, se basó en el seguimiento de su comportamiento a través de un período de monitoreo de la calidad del agua en diferentes puntos del sistema.

Este seguimiento se dividió en 4 etapas, de acuerdo a las modificaciones que se le iban realizando al sistema. Durante estas etapas se pudo observar la evolución satisfactoria del sistema hasta llegar a tener el proceso bajo control.

Antes de comenzar con la evaluación del sistema fue necesario realizar la evaluación del agua de alimentación con el objetivo de establecer, si los equipos componentes de los sistemas con los que se contaba eran adecuados para llevar a cabo la purificación del agua hasta los niveles de calidad deseados (agua grado inyectable y agua purificada).

La calidad del agua de alimentación fue evaluada a través de estudios de análisis Físicoquímicos y Microbiológicos.

Las especificaciones tomadas en la evaluación del agua de alimentación son las utilizadas para el agua potable. (12, 28, 1)

La tabla No. 32 muestra los resultados del análisis físicoquímico realizados al agua de alimentación (por espacio de 1 año). Como se puede observar en la tabla, la calidad química del agua de alimentación cumple con las especificaciones para agua potable, con excepción de cloro libre. Esta calidad no varía mucho con respecto a las diferentes estaciones del año.

Los estudios microbiológicos realizados al agua de alimentación fueron:

Cuenta total microbiana	menor a 500 UFC/ml
Coliformes (E. coli)	Ausencia
Pseudomonas aeruginosa (28, 12, 29)	Ausencia

En la tabla No. 33 se muestran los resultados del análisis microbiológico del agua de alimentación por espacio de 1 año.

Los resultados mostrados en el cuadro indican que debido a la ausencia de cloro libre en el agua de suministro, el agua presenta problemas muy serios en cuenta microbiana y presencia de microorganismos patógenos, coliformes y Pseudomonas.

TABLA 32. Resultados del análisis físicoquímicos del agua cruda.

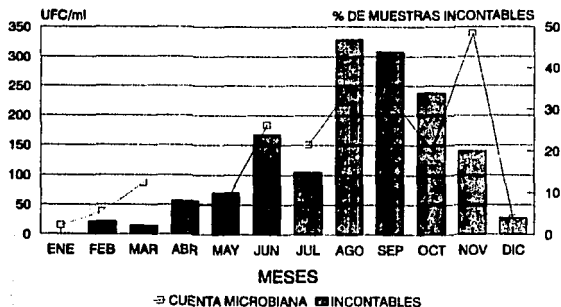
DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADOS PROMEDIO
pH	7-8.5	8.1
STD	menor a 500 ppm	300-530
Calcio	menor a 75ppm	menor a 75 ppm:
Cloruros	menor a 200 ppm	menor a 200 ppm:
Sulfatos	menor a 200 ppm	menor a 200 ppm:
Sustancias oxi.	menor a 0.4 ppm	menor a 0.4 ppm:
Metales pesados	menor a 4 ppm	menor a 4 ppm :
Cloro libre	0.4 a 0.6 ppm	cero:

TABLA 33. Resultados del análisis microbiológico del agua cruda.

MESES	% UFC/ml	% INCONTABLES	% COLIFORMES (E. coli)	% PSEUDOMONAS:
ENERO	15	0	0	3
FEBR.	38	3	4	8
MARZO	87	2	8	1
ABRIL	50	8	6	8
MAYO	53	10	13	3
JUNIO	184	24	43	21
JULIO	151	15	31	18
AGOSTO	246	47	19	58
SEPT.	233	44	10	52
OCT.	142	34	3	3
NOV.	339	20	8	8
DIC.	27	4	2	3

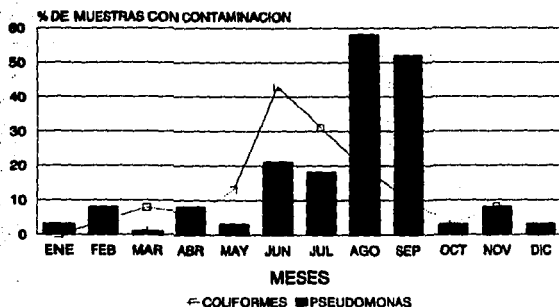
Como puede observarse en las figuras No. 36 Y 37 los problemas de mayor contaminación se presentan entre los meses de junio a noviembre, disminuyendo considerablemente en invierno.

Los estudios realizados al agua de alimentación, muestran que la calidad química es buena ya que cumple con las especificaciones para agua potable; de tal manera que podemos considerar que la purificación del agua cruda puede ser llevada a cabo con los equipos de pretratamiento y tratamiento comunes sin requerir de pretratamientos y tratamientos complejos. Mientras que por otra parte deben tomarse medidas sobre el agua cruda para impedir el fácil desarrollo microbiano, esta medida puede incluir la cloración.



AGUA DE SUMINISTRO

Figura 36. Calidad microbiana del agua de suministro durante 1 año (cuenta microbiana).



AGUA DE SUMINISTRO

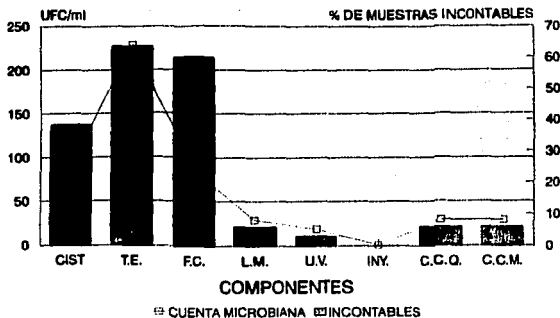
Figura 37. Calidad microbiana del agua de suministro durante 1 año (coliformes y pseudomonas).

1.1.- SEGUIMIENTO DEL COMPORTAMIENTO DEL SUBSISTEMA DE AGUA No. 1. IDENTIFICACION Y CORRECCION DE FALLAS.

ETAPA No. 1

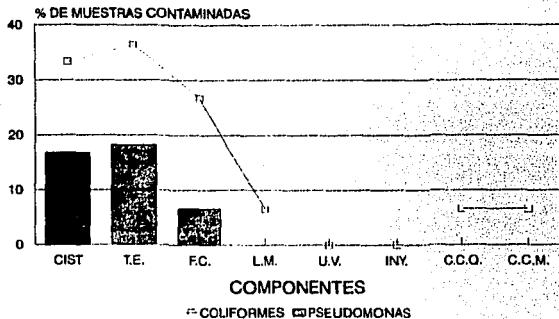
En esta etapa fue puesto en marcha el sistema No. 1. Durante el comienzo de esta etapa el sistema de agua No. 1 presentó gran inestabilidad por los problemas de instalación mencionados anteriormente y por falta de algunos componentes del sistema como fue el caso de los filtros de venteo de los tanques de balance.

En las figura No. 38 y 39 se muestra de manera esquemática el comportamiento de los sistemas de agua durante su arranque. Los datos mostrados son resultados promedio de los análisis del agua en cada punto del sistema. A esta primera fase le llamaremos etapa No. 1. La duración de este periodo es de aproximadamente 3 meses.



ETAPA No 1 (SUBSISTEMA No 1)

Figura 38. Contaminación microbiana (cuenta microbiana) etapal. Subsistema No. 1.



ETAPA No 1 (SUBSISTEMA No 1)

Figura 39. Contaminación microbiana (coliformes y pseudomonas) etapal. Subsistema No. 1.

Como podemos observar en las figuras No. 38 y 39, la mayoría de los puntos del sistema de agua mostraron problemas de cuentas microbianas altas y presencia de microorganismos no deseados (coliformes y Pseudomonas). Los problemas principales se presentaron en los primeros equipos componentes del sistema (cisterna, tanque elevado y filtro de carbón).

Los puntos de uso finales presentaron menores problemas que los componentes iniciales del sistema, sin embargo, llegaron a presentar en algunos casos cuentas altas y presencia de coliformes mostrando de tal manera que nuestro sistema se encontraba fuera de control.

Estos resultados no eran raros ya que, como se mencionó previamente, el sistema presentaba inconsistencia en su uso, falta de algunos componentes del sistema y regularmente se desarmaban algunas partes del sistema para su modificación etc..

Si observamos las figuras No. 38 y 39 podremos darnos cuenta que al llegar al lecho mixto, la cuenta microbiana y la presencia de microorganismos patógenos disminuye en gran medida. Sin embargo, en los puntos de uso que corresponden a control de calidad aumentan las cuentas microbianas, además de presentarse coliformes en algunos casos. Esta observación es debido muy probablemente a la falta del filtro de venteo en el tanque de balance, siendo este punto un sitio importante de contaminación microbiana. Además, de la falta de un filtro terminal de 0.22 micrómetros en estos puntos. Durante la etapa No. 1 se realizarán:

- I) Calificación de la instalación de equipos.
- II) Pruebas operativas a los equipos (calificación operacional).
- III) Se comenzó la elaboración de los procedimientos estándar de operación, de mantenimiento y de sanitización.

Los problemas que se presentaron durante esta etapa incluyen:

- I) Inconsistencia en el sistema.
- II) Falta de filtros de venteo en los tanques de balance.
- III) Problemas en los flotadores de los tanques de balance.
- IV) No se llevaban a cabo procesos de limpieza y sanitización.

Debido a los problemas microbiológicos presentes en el agua de suministro a la planta, era evidente que esto se reflejara en los primeros componentes del sistema (cisterna, tanque elevado y filtro de carbón). Las figuras No. 40 y No. 41 muestran el comportamiento de las cuentas microbiológicas en la cisterna y el tanque elevado (el No. 700 es un número tomado arbitrariamente para representar una cuenta microbiana de incontables).

Como puede observarse en las cartas de control, los problemas microbiológicos en cisterna y tanque elevado son importantes, debido esto a la ausencia de cloro libre en el agua de alimentación, de tal manera que el desarrollo microbiano se ve favorecido por no encontrarse presente ningún agente sanitizante.

El agua de ósmosis inversa no se veía alterada y su calidad microbiológica era buena, en el punto de uso para inyectables las cuentas microbianas y los pirógenos se encontraban dentro de especificaciones.

La calidad química del agua en esta etapa, se mantuvo dentro de especificaciones en todos los puntos del sistema, con excepción del contenido de cloro libre, el cual no venía presente en el agua de alimentación.

ETAPA No. II.

Durante la etapa No. II se realizaron las siguientes actividades:

I)Cloración de la cisterna.

II)Elaboración de los procedimientos estándar de operación.

III) Calificación de áreas, equipo y personal.

IV)Implementación de métodos de sanitización y limpieza.

V)Modificaciones en la tubería anexa al lecho mixto.

Problemas observados:

I)Inconsistencia del sistema por colocación de medidores de nivel en los tanques de balance y por compostura de flotadores de los tanques.

II)No se podían conseguir filtros de venico adecuados para los tanques de balance.

Debido a las cuentas tan altas en el agua de alimentación, se tomó la decisión de clorar la cisterna. La cantidad de cloro que se pretendía tener en cisterna y tanque elevado era de 1 ppm.

El cálculo de la cantidad de hipoclorito agregado a la cisterna fue realizado tomando en cuenta el volumen de agua presente en la cisterna y la concentración de la solución de hipoclorito utilizada.

Esta cloración no tuvo éxito ya que:

a) No se contaba con un sistema de agitación para homogenizar adecuadamente el cloro adicionado a la cisterna.

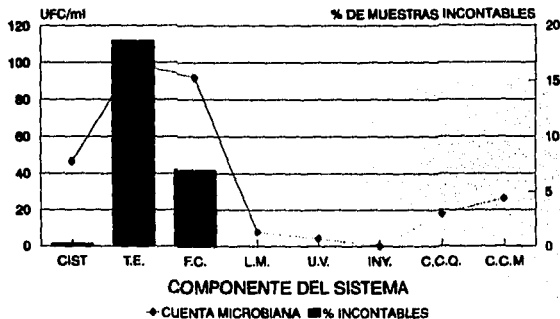
b) El gasto de agua por parte de la empresa es muy grande, y la cisterna regularmente requiere ser llenada con el agua traída por las pipas, diluyéndose de esta manera la concentración real de cloro libre.

c) Las muestras de agua tomadas en la cisterna y en el tanque elevado no nos permitieron establecer la concentración correcta de cloro libre, ya que ésta podía variar en gran medida desde concentraciones de cero hasta 4 ppm en algunos casos. La concentración de cloro encontrada en la cisterna podía variar con respecto a la presente en tanque elevado, además de encontrarse variaciones en las concentraciones de cloro de una a otra hora dependiendo de la cantidad de agua empleada por la empresa.

Las figuras No. 42 y No. 43 muestran claramente el efecto que tiene la cloración sobre la disminución de las cuentas microbianas y la disminución de la presencia de coliformes y Pseudomonas en la cisterna. Sin

embargo, este efecto no pudo ser observado en el tanque elevado donde los problemas microbianos seguían siendo fuertes aunque menores que en la etapa No. 1.

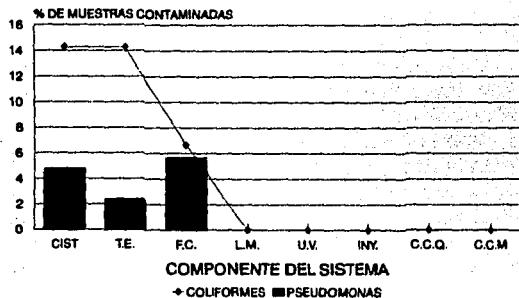
CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No II (SUBSISTEMA No 1)

Figura 42. Contaminación microbiana (cuenta microbiana), Etapa II. Subsistema No.1.

CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA II (SUBSISTEMA No 1)

Figura 43. Contaminación microbiana (cuenta microbiana), Etapa II. Subsistema No.1

Las figuras No. 42 y No. 43 muestran el comportamiento del sistema No. 1 durante esta etapa. Debido a que en esta etapa, se tenían ya implementadas una serie de acciones de limpieza y sanitización en el sistema, así como un frecuente funcionamiento, los resultados nos indican gran mejoría en la calidad final del agua desionizada (agua purificada) y del agua de osmosis inversa en los diferentes puntos de uso, no así en los primeros componentes del sistema, los que seguían presentando problemas.

La calidad química del agua en los diferentes puntos del sistema se mantuvo dentro de especificaciones con excepción del cloro libre, el cual fluctuaba en concentraciones de 0-4 ppm en cisterna y tanque elevado. Debido a estas concentraciones de cloro la efectividad del filtro de carbón en la remoción del cloro libre era verificada diariamente.

ETAPA No. III

Debido a que la cloración de la cisterna no fue efectiva en el control microbiológico, se optó por la colocación de una bomba dosificadora de cloro. Esta bomba fue colocada entre cisterna y tanque elevado inyectando el sanitizante directamente en la tubería que lleva el agua de la cisterna al tanque elevado.

Se realizaron los cálculos necesarios para ajustar la dosificación y lograr una concentración constante de cloro libre en el tanque elevado de aproximadamente 1 ppm. A partir de este momento el control del agua de suministro se realizó en el tanque elevado y no en la cisterna.

Durante esta etapa se realizaron las siguientes actividades:

- I) Colocación de una bomba dosificadora de cloro.
- II) Métodos de sanitización y de limpieza de rutina.
- III) Cambio de posición de la unidad de luz U.V.
- IV) Colocación de filtros de venteo.
- V) Se completó la elaboración de los procedimientos estándar de operación.

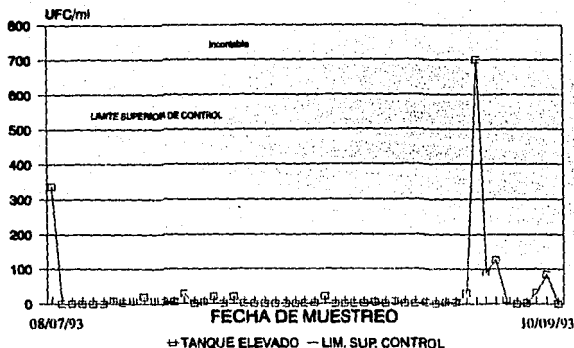
Observaciones durante esta etapa:

- I) Sistema más estable y funcionamiento continuo.
- II) Fallas con la perilla reguladora de la bomba.
- III) Los filtros de venteo no fueron muy adecuados, no sellaban completamente.

Durante esta etapa se presentaron algunos problemas con la bomba dosificadora, debido a fallas en la perilla reguladora de la inyección de cloro. Estas fallas provocaron que los niveles de cloro libre fluctuarán de 0.5 a 1.5 ppm, sin embargo, se observó que estos niveles de cloro fueron muy efectivos en el control microbiano. El cloro resultó ser fácilmente eliminado por parte del filtro de carbón.

La figura No. 44 muestra los resultados obtenidos del análisis microbiológico realizado al agua del tanque elevado (Después de la colocación de la bomba dosificadora). Como puede observarse, el contenido de cloro libre a concentraciones de 0.5 a 1.5 ppm provoca una disminución notable de las cuentas microbianas, así como la ausencia de *E. coli* y *Pseudomonas*.

CUENTA MICROBIANA EN EL TANQUE ELEVADO



LOS RESULTADOS MOSTRADOS SON DESPUÉS DE LA COLOCACION DE LA BOMBA DOSIFICADORA. LOS DATOS CORRESPONDEN A FALLAS EN LA BOMBA DOSIFICADORA. ETAPA No III

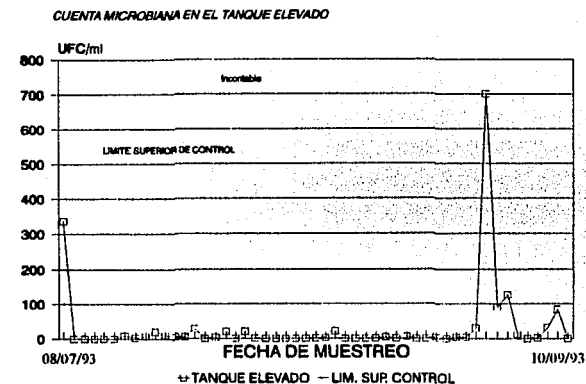
Figura 44. Cuenta microbiana en tanque elevado después de la colocación de la bomba dosificadora.

La disminución de las cuentas microbiológicas en el agua de alimentación trajo como resultado que la calidad microbiológica del filtro de carbón mejorara, aunque, no considerablemente.

En la etapa No. III, se tenía ya completado el sistema, la operación era ya llevada a cabo de manera muy adecuada, se tenían terminados los procedimientos estándar de operación, se tenía ya el programa de sanitización y mantenimiento del sistema, etc.

Durante la etapa No. I y la etapa No. II la lámpara de luz U.V. se encontraba ubicada inmediatamente después de la bomba de agua. Los estudios realizados mostraron que la unidad de luz U.V. en esta posición no era adecuada por lo que tuvo que ser cambiada de posición resultando adecuado este cambio (este estudio es mencionado en el capítulo de calificación). La modificación en la posición de la unidad U.V. fue realizada a principios de la etapa III.

En las figuras No. 45 y No. 46 podemos observar el comportamiento del sistema durante la etapa No. III. Los niveles microbianos en todos los puntos del sistema se encontraban dentro de especificaciones con excepción de algunos problemas presentes en el filtro de carbón. Aunque estos definitivamente son mucho menores a los resultados presentados por el filtro de carbón durante la etapa No. I. En la figura No. 47, se muestra una comparación entre la cuenta microbiana del filtro de carbón durante la etapa I y la etapa III, en la que podemos observar claramente la mejoría del filtro durante esta última etapa.



LOS RESULTADOS MOSTRADOS SON DESPUES DE LA COLOCACION DE LA BOMBA DOSIFICADORA. LOS PUNTOS QUE RESPONDEN A FALLAS EN LA BOMBA DOSIFICADORA, ETAPA NO III

Figura 44. Cuenta microbiana en tanque elevado después de la colocación de la bomba dosificadora.

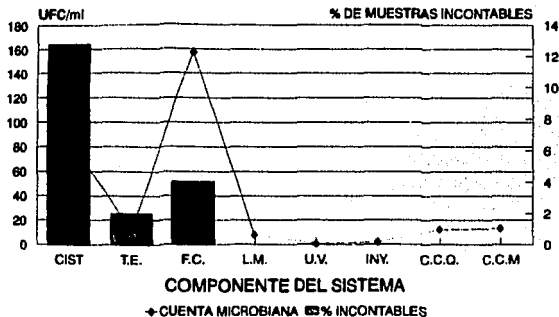
La disminución de las cuentas microbiológicas en el agua de alimentación trajo como resultado que la calidad microbiológica del filtro de carbón mejorara, aunque, no considerablemente.

En la etapa No. III, se tenía ya completado el sistema, la operación era ya llevada a cabo de manera muy adecuada, se tenían terminados los procedimientos estándar de operación, se tenía ya el programa de sanitización y mantenimiento del sistema, etc.

Durante la etapa No. I y la etapa No. II la lámpara de luz U.V. se encontraba ubicada inmediatamente después de la bomba de agua. Los estudios realizados mostraron que la unidad de luz U.V. en esta posición no era adecuada por lo que tuvo que ser cambiada de posición resultando adecuado este cambio (este estudio es mencionado en el capítulo de calificación). La modificación en la posición de la unidad U.V. fue realizada a principios de la etapa III.

En las figuras No. 45 y No. 46 podemos observar el comportamiento del sistema durante la etapa No. III. Los niveles microbianos en todos los puntos del sistema se encontraban dentro de especificaciones con excepción de algunos problemas presentes en el filtro de carbón. Aunque estos definitivamente son mucho menores a los resultados presentados por el filtro de carbón durante la etapa No. I. En la figura No. 47, se muestra una comparación entre la cuenta microbiana del filtro de carbón durante la etapa I y la etapa III, en la que podemos observar claramente la mejoría del filtro durante esta última etapa.

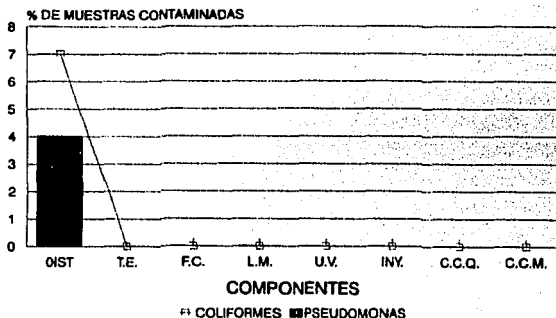
CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA III (SUBSISTEMA No 1)

Figura 45. Contaminación microbiana (cuenta microbiana).

CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No III (SUBSISTEMA No 1)

Figura 46. Contaminación microbiana (Coliformes y Pseudomonas), Etapa III, Subsistema No.1.

Durante esta etapa se tuvieron algunos descuidos en la bomba dosificadora, los cuales consistieron en:

-Dejar trabajar la bomba sin hipoclorito.

-A la hora de llenar el tanque de la bomba con el hipoclorito se dejaba esta sin funcionar (no inyectaba)

Estos problemas traían como consecuencia que por periodos de horas e inclusive días (fin de semana) el agua de alimentación se encontrara desprotegida y se presentarían cuentas fuera de especificaciones, perdiéndose de esta manera el control que se tenía en el agua de alimentación, estas fallas pueden ser observadas en la figura No. 44 en la cual podemos notar los picos que se salen de control.

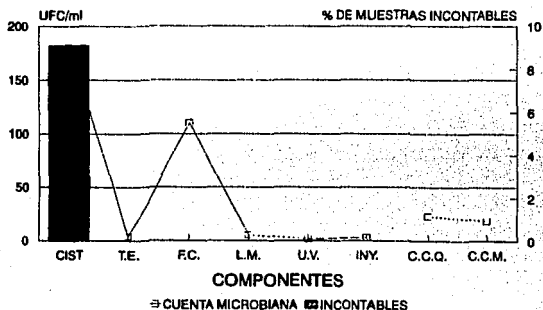
ETAPA No. IV.

Durante esta etapa, se tuvo un control muy estricto sobre todas las operaciones efectuadas en el sistema, logrando de tal manera, un buen control sobre la calidad del agua en los diferentes puntos del sistema y sobre todo una calidad de agua desionizada y de ósmosis inversa que cumple con las especificaciones indicadas en la Farmacopea Nacional.

En las figuras No. 48 y No. 49 se muestra el comportamiento del sistema No. 1 durante esta etapa final. En donde podemos observar un control sobre el sistema de agua, y asegurar de esta manera la producción de agua desionizada y de ósmosis inversa que cumpla con especificaciones.

Sin embargo, a finales de la etapa No. IV el departamento de inyectables se vió obligado a parar, resultando como consecuencia que el sistema de agua no funcionara con la frecuencia normal y por lo tanto se perdiera la consistencia con la que venía funcionando el sistema, reflejándose esto en el aumento de las cuentas microbianas en los diferentes puntos del sistema.

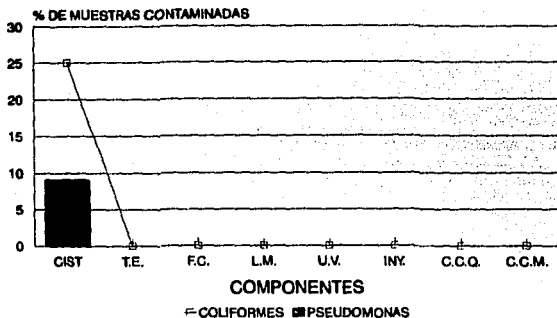
CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No IV (SUBSISTEMA No 1)

Figura 48. Contaminación microbiana (cuenta microbiana). Etapa IV, Subsistema No. I.

CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No IV (SUBSISTEMA No 1)

Figura 49. Contaminación microbiana (cuenta microbiana), Etapa IV. Subsistemas No. 1.

Quando el sistema se vió obligado a parar, se presentaron problemas de contaminación microbiana en el equipo de ósmosis inversa por inconsistencia en su funcionamiento. Estos problemas microbianos se intentaron resolver a través de sanitización de los cartuchos con formaldehído lo cual no fue lo suficientemente efectivo y se cambio de sanitizante realizándose ahora la sanitización con hipoclorito el cual resultó muy efectivo en el control microbiano.

1.2.-SEGUIMIENTO DEL COMPORTAMIENTO DEL SUBSISTEMA DE AGUA No.2

DETECCION Y CORRECCION DE FALLAS.

En la etapa No. 1 se efectuó el arranque del subsistema No. 2, presentándose gran inestabilidad en esta etapa debido a los problemas de instalación mencionados previamente.

Durante la etapa No. 1 las actividades realizadas fueron:

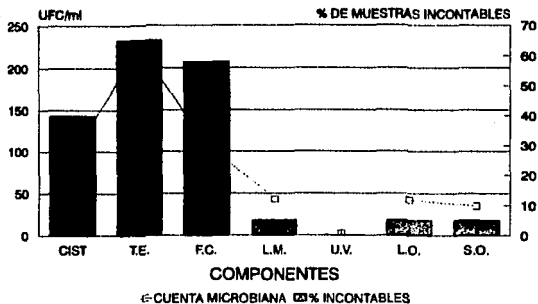
- I) Pruebas operativas a los equipos.
- II) Elaboración de los procedimientos estándar de operación.
- III) Elaboración de procedimientos de calificación.

Los problemas que se presentaron durante esta etapa incluyen:

- I) Inconsistencia en el sistema.
- II) Falta de filtros de venteo en los tanques de balance.
- III) Problemas en los flotadores de los tanques de balance.
- IV) No se llevaban a cabo procesos de limpieza y sanitización.

Las figuras No. 50 y 51 muestran la calidad del agua durante esta etapa. Como puede observarse, la calidad microbiológica en los diferentes puntos del sistema es mala debido a la inestabilidad en la operación y cuidados sobre el sistema.

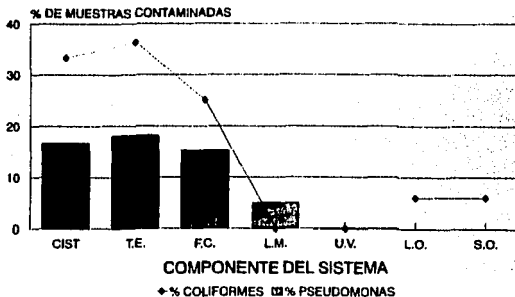
CONTAMINACION MICROBIANA INICIAL



ETAPA No 1 (SUBSISTEMA No 2)

Figura 50. Contaminación microbiana (cuenta microbiana). Etapa I. Subsistemas No. 2.

CONTAMINACION INICIAL



ETAPA I (SUBSISTEMA No 2)

Figura 51. Contaminación microbiana (Coliformes y Pseudomonas), Etapa I. Subsistemas No. 2.

Los principales problemas microbiológicos pueden ser observados en los primeros componentes del sistema (cisterna, tanque elevado y filtro de carbón), debido esto a la ausencia de cloro libre en el agua de alimentación. Estos problemas microbianos nos indicaron que se debían tomar acciones con las que se lograra tener un control microbiano sobre el agua de alimentación. (Ver etapa No. I del subsistema de agua No. 1).

ETAPA No. II

En la etapa No. II, debido a los problemas presentes en el agua de alimentación, se llevó a cabo la cloración de la cisterna con la finalidad de tener un control sobre la contaminación microbiana del agua de alimentación.

Los resultados de la cloración de la cisterna son mostrados en la etapa No. II del subsistema de agua No. 1.

Durante la etapa No. II se tienen las siguientes actividades:

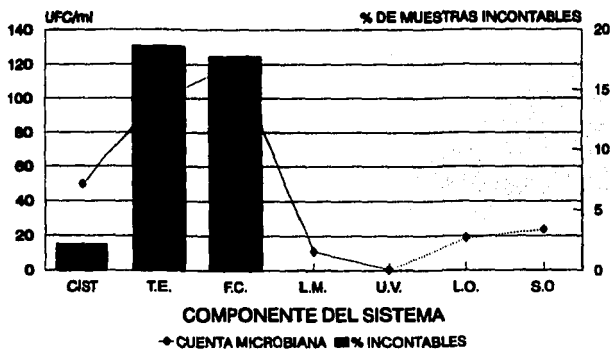
- I) Cloración de la cisterna.
- II) Elaboración de los procedimientos estándar de operación.
- III) Calificación de áreas, equipo y personal.
- IV) Implementación de métodos de sanitización y limpieza.
- V) Modificaciones en la tubería anexa al Lecho mixto.

Las observaciones que se tienen durante esta etapa incluyen:

- I) Inconsistencia en el sistema por colocación de medidores de nivel en los tanques de balance y compostura de flotadores de los tanques.
- VII) No se podían conseguir filtros de venteo adecuados para los tanques de balance.

En las figuras No. 52 y 53 podemos observar el comportamiento del subsistema No. 2 durante esta etapa. El comportamiento microbiológico del agua en los puntos finales del sistema mejora considerablemente manteniendo la calidad del agua dentro de especificaciones, no así en los primeros componentes del sistema que siguen presentando problemas de cuentas muy altas y presencia de microorganismos no deseados (coliformes y Pseudomonas).

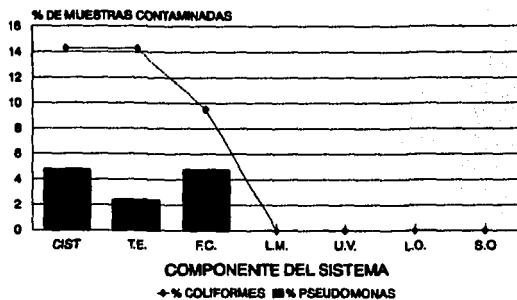
CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No II (SUBSISTEMA No 2)

Figura 52. Contaminación microbiana (cuenta microbiana). Etapa II. Subsistema No. 2.

CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No II (SUBSISTEMA No 2)

Figura 53. Contaminación microbiana (coliformes y pseudomonas). Etapa II. Subsistema No. 2.

ETAPA No. III

Durante esta etapa se realizaron las siguientes actividades:

- I) Colocación de una bomba dosificadora de cloro.
- II) Métodos de sanitización y de limpieza de rutina.
- III) Colocación de filtros de venteo.

Las observaciones durante esta etapa incluyen:

- I) Los filtros de venteo no fueron adecuados, no sellaban completamente.
- II) Sistema más estable y funcionamiento continuo.
- III) Fallas con la perilla reguladora de la bomba.

En esta etapa debido a que la cloración de la cisterna no dió los resultados esperados, fue necesaria la instalación de una bomba dosificadora de cloro. Este proceso es descrito en la etapa No. III del subsistema No. 1 así como los resultados obtenidos.

En la figura No. 54 Y No. 55, se puede observar que la calidad del agua en los diferentes puntos del sistema mejora considerablemente con respecto a las etapas No. I y II. Observando las figuras, podemos notar que ya desde esta etapa se tenía un buen control sobre la calidad final del agua. (Ver etapa No. III del subsistema No. 1)

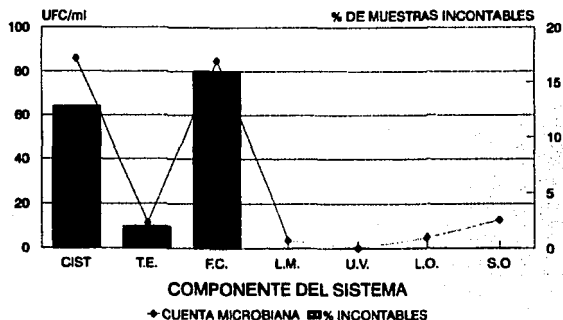
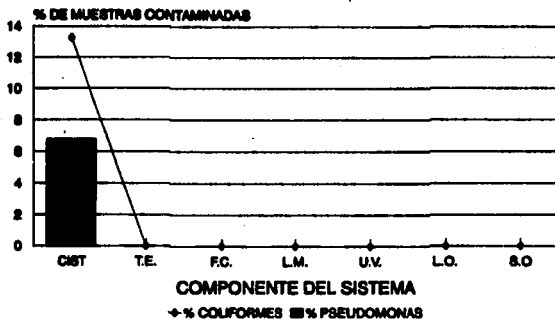
CONTAMINACION MICROBIANA**ETAPA No III (SUBSISTEMA No 2)**

Figura 54. Contaminación microbiana (cuenta microbiana). Etapa III. Subsistema No. 2.

CONTAMINACIÓN MICROBIANA



ETAPA No III (SUBSISTEMA No 2)

Figura 55. Contaminación microbiana (coliformes y pseudomonas). Etapa III. Subsistema No. 2.

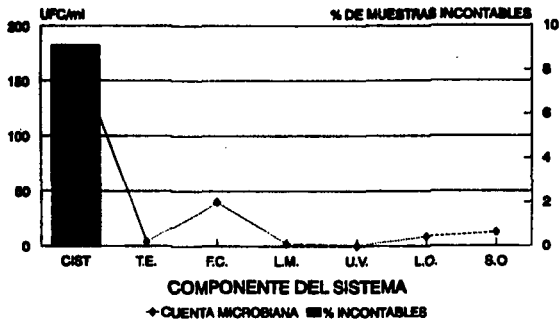
ETAPA No. IV

En la etapa No. IV fue corregido el problema que se presentó en la bomba dosificadora durante la etapa No. III (ver etapa No. III del subsistema No. 1 de agua).

Durante esta etapa, todas las operaciones a realizar en los sistemas de agua eran llevadas a cabo de manera periódica (operación, sanitización y mantenimiento), de tal manera que se tuvo un buen control sobre los sistemas de agua.

Como podemos observar en la figura No. 56 y No. 57 se logró tener un control sobre el sistema, obteniendo de esta manera que la calidad del agua en los diferentes puntos se encuentre dentro de especificaciones logrando además mantener niveles microbianos bajos en el filtro de carbón que fue uno de los equipos con mayores problemas microbianos.

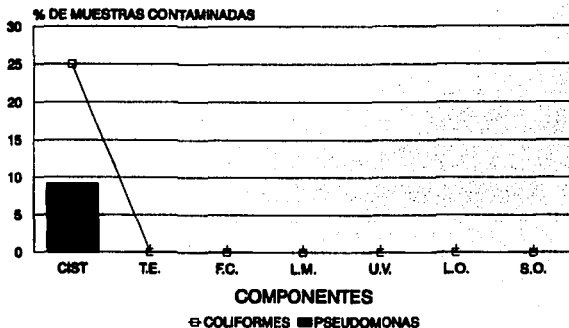
CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No IV (SUBSISTEMA No 2)

Figura 56. Contaminación microbiana (cuenta microbiana). Etapa IV. Subsistema No. 2.

CONTAMINACION MICROBIANA



ETAPA No IV (SUBSISTEMA No 2)

Figura 57. Contaminación microbiana (coliformes y pseudomonas). Etapa VI. Subsistema No. 2.

Como factores importantes en el control de los sistemas de agua tenemos:

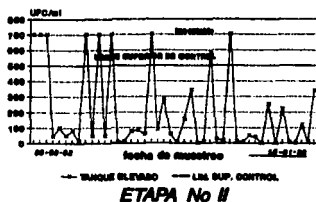
- a) Operación continua de los sistemas de agua.
- b) Flujo continuo del agua en los sistemas (recirculación)
- c) Regeneración periódica.
- d) Control de las cuentas microbianas en el agua de alimentación.

En las figuras No. 58, 59 y 60 se muestran algunos puntos del sistema durante las cuatro diferentes etapas. En estas figuras podemos observar claramente el control que se va teniendo sobre el sistema hasta llegar al control total en la etapa No. IV. Estas observaciones se pueden notar en todos los puntos del sistema de alimentación.

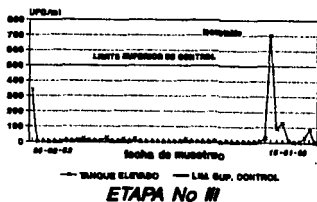
TANQUE ELEVADO SISTEMAS DE AGUA



TANQUE ELEVADO SISTEMAS DE AGUA



TANQUE ELEVADO SISTEMAS DE AGUA



TANQUE ELEVADO SISTEMAS DE AGUA

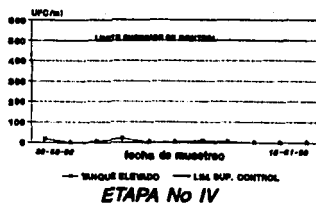
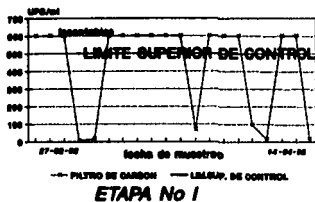
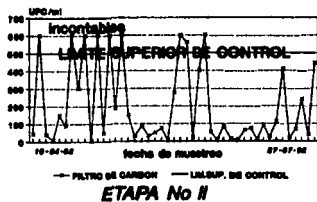


Figura 58. Comparación de los resultados microbianos en el tanque elevado durante las cuatro etapas.

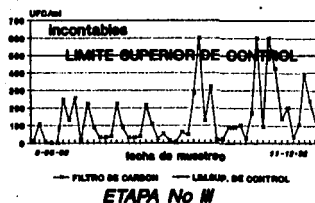
**FILTRO DE CARBON
SISTEMA No 2**



**FILTRO DE CARBON
SISTEMA No 2**



**FILTRO DE CARBON
SISTEMA No 2**



**FILTRO DE CARBON
SISTEMA No 2**



Figura 59. Comparación de los resultados microbianos en el filtro de carbón durante las cuatro etapas.

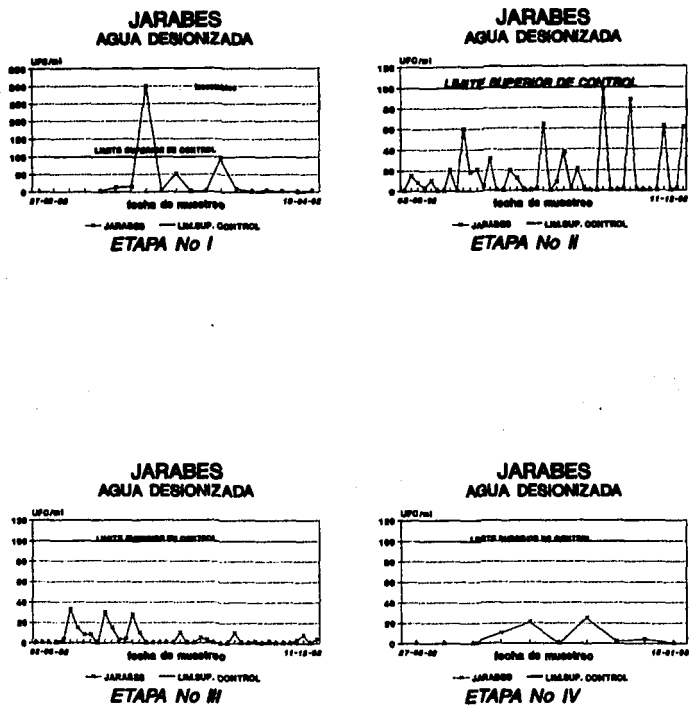


Figura 60. Comparación de los resultados microbianos en el punto de uso (jarabes).

**VIII. RESULTADOS DE LA EVALUACION
DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO
DE AGUA**

1.- DETERMINACION DE PARAMETROS CRITICOS Y RECOMENDACIONES.

A partir de los resultados de los análisis microbiológicos, Físicoquímicos y de las observaciones realizadas durante la evaluación del sistema de agua se mencionan a continuación las operaciones consideradas como críticas:

SISTEMA DE INYECCION DE LA BOMBA DOSIFICADORA (PERILLA REGULADORA DE LA VELOCIDAD DE INYECCION DE HIPOCLORITO) Y SISTEMA DE ABASTECIMIENTO DE HIPOCLORITO A LA BOMBA.

La bomba dosificadora de cloro es un equipo que requiere de gran cuidado, debido a que una operación inadecuada puede provocar la ausencia total de cloro libre en el agua del tanque elevado, provocando con esto un aumento en las cuentas microbianas y la presencia de microorganismos patógenos. El aumento de las cuentas microbianas en el agua de alimentación, provocará la contaminación de los primeros componentes del sistema (filtro de carbón y lecho mixto).

RECOMENDACIONES.

La bomba dosificadora debe ser revisada diariamente por lo menos dos veces al día. Se debe checar que el tanque de abastecimiento de cloro a la bomba siempre se encuentre lleno y que la bomba se encuentre inyectando correctamente.

Cada vez que el tanque de abastecimiento de cloro sea llenado, debe ser regulada la la velocidad de inyección de hipoclorito por parte de la bomba dosificadora.

La concentración de cloro libre en el agua del tanque elevado debe ser monitoreada diariamente, cuidando que se encuentre entre 0.5-1.5 ppm, evitando que la concentración rebase las 2 ppm.

OBSERVACIONES

- Cuando se mantiene continua la concentración de cloro libre en el tanque elevado las cuentas microbianas son bajas (menor a 20 UFC/ml) y ausencia de *E. coli* y *Pseudomonas*.

- Si la cuenta microbiana en el agua de alimentación se mantiene baja y el uso de los sistemas es continuo, favorecemos con esto que la contaminación microbiana en los demás equipos del sistema sea muy baja (dentro de especificaciones).

- La pérdida del control microbiano en el agua de alimentación provoca una contaminación muy rápida en el filtro de carbón y en los siguientes equipos del sistema.

- Un inadecuado funcionamiento de la bomba dosificadora puede provocar concentraciones muy elevadas de cloro libre y afectar el proceso normal de otros equipos (resinas del lecho mixto).

FILTRO DE CARBON (CARBON ACTIVADO).

El filtro de carbón, es uno de los equipos que más problemas presenta debido a que se puede contaminar fácil y rápidamente.

El filtro de carbón es un equipo importante que remueve el cloro libre proveniente del agua de alimentación. El cloro es un compuesto que puede afectar de manera significativa la vida media de las resinas del desionizador. El grado de daño que puede causar el cloro depende mucho del tipo de resina que se tenga.

RECOMENDACIONES.

- Evitar puentear el filtro de carbón durante la operación normal del sistema y durante la regeneración, ya que el cloro libre que presenta el agua de alimentación daña a las resinas del desionizador.

- La actividad del carbón activado en la remoción de cloro libre debe ser evaluada por lo menos 1 vez a la semana. La manera de llevar a cabo esta evaluación será tomando muestras de agua a la entrada y salida del filtro de carbón, a estas muestras de agua se les hace determinación de cloro libre, los resultados esperados son que todo el cloro que entre al filtro de carbón sea eliminado completamente.

LECHO MIXTO (OPERACION, REGENERACION Y VALVULAS CRITICAS)

"El lecho mixto es un equipo al que se debe tener mucho cuidado ya que es la fase final para obtener agua purificada (agua desionizada). Un error en la operación o regeneración puede causar que la calidad del agua no sea la adecuada para uso farmacéutico.

RECOMENDACIONES.

- Diariamente debe ser revisada la cantidad y la calidad de agua desionizada producida por el lecho mixto, con la finalidad de programar la siguiente regeneración antes de que se agote. En el equipo desionizador está conectado un foco indicador de la calidad del agua, que nos puede servir como indicador del agotamiento del desionizador. Cuando el foco está apagado, nos indica que el equipo está agotado y por lo tanto, es necesario efectuar la regeneración.

- Hay que regenerar antes de que el desionizador se agote, ya que de no ser así, fácilmente puede llegar agua de mala calidad al tanque de balance y a la tubería de distribución, lo cual trae consigo que a la hora de capturar agua para fabricación se mezcle el agua purificada con restos de agua de mala calidad presentes en el tanque de balance y en la tubería de distribución, de tal manera que al ser analizada por control de calidad puede ser detectada la presencia de cloruros y rechazada la muestra. La detección de cloruros ocasiona pérdida de tiempo, desperdicio de agua, agotamiento más rápido del desionizador, incrustaciones en la tubería y diferencias entre los departamentos de control de calidad y producción. Cuando esto ocurra el tanque de balance y la tubería de distribución deberán ser enjuagados con agua purificada.

- Si el desionizador llegara a presentar problemas de que no produce agua con la calidad requerida deberán realizarse los siguientes pasos:

1) Regenerar el desionizador.

2) Tomar una muestra de agua a la salida del desionizador y analizarla con la finalidad de asegurar que la regeneración se llevó a cabo adecuadamente. Si encontramos en el agua la presencia de cloruros o un pH fuera de especificaciones, dejar enjuagar por más tiempo el desionizador. No debemos de confiarlos en el foco indicador que prende cuando la calidad del agua es la adecuada, ya que este foco no es muy sensible. Sin embargo, cuando este foco está apagado nos indica que la calidad del agua proveniente del desionizador no tiene la calidad requerida.

3) Cuando el agua a la salida del lecho mixto ha sido aprobada, tomar una muestra en el punto de uso. Si la calidad en este punto es inadecuada quiere decir que en la tubería y tanque de balance presentan agua de mala calidad y deberán ser enjuagadas con agua purificada hasta el momento en el que la calidad del agua en el punto de uso sea la especificada.

4) Si después de la regeneración, el agua del desionizador no presentara la calidad especificada, deberá evaluarse con el conductímetro. Si la conductividad llegara a ser pequeña pero fuera de especificaciones se deberá dejar enjuagar por más tiempo el desionizador. De no mejorar la calidad del agua

podemos pensar en una mala regeneración y habrá que repetirla. Si la conductividad llegara a ser demasiado elevada podríamos pensar en la incorrecta posición de alguna válvula crítica y habría que revisarlas, en caso de que todas las válvulas estuvieran colocadas correctamente procederemos a desmontar y checar todas las válvulas críticas del desionizador ya que muy probablemente alguna válvula crítica se encuentra en mal estado (rota) y permite el paso de agua de mala calidad.

SISTEMA DE DISTRIBUCION, RECOMENDACIONES.

- Cuando alguna área deja de trabajar y como consecuencia el sistema no funciona continuamente, este se puede contaminar rápidamente, por lo que será necesario tener un procedimiento de paros y arranques en el que se especifique las acciones que deberán tomarse mientras el sistema no funcione continuamente, como por ejemplo: regeneraciones periódicas, recirculaciones, circulaciones hacia la cisterna, etc.

EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA (MEMBRANAS) RECOMENDACIONES.

- Debe evitarse que el equipo de ósmosis inversa se encuentre parado por tiempos prolongados, ya que esto facilitaría su contaminación y daño a las membranas. Se recomienda que cuando el equipo no se vaya a utilizar regularmente, los filtros se mantengan en formaldehído al 3% hasta el momento en que sea empleado el equipo.
- Si el equipo de ósmosis inversa llegara a contaminarse se recomienda que sea sanitizado con hipoclorito al 2%, siempre y cuando las membranas sean resistentes al cloro.

BOMBA CENTRIFUGA. RECOMENDACIONES.

- Hay que evitar a toda costa que las bombas centrífugas trabajen sin agua, ya que esto puede ocasionar la descompostura de la bomba y como consecuencia, pérdida de tiempo por compostura.
- Se recomienda que siempre se tengan bombas de refacción.

PERSONAL ENCARGADO DE LOS SISTEMAS DE AGUA (OPERADORES).

El componente más importante en el proceso de producción de aguas para uso farmacéutico es el operador. Por ello es importante su entrenamiento constante ya que de él dependerá el funcionamiento adecuado de los sistemas de agua.

2.- RESULTADOS

RESULTADOS DURANTE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE AGUA.

Durante la instalación del sistema de agua fueron detectados los siguientes problemas:

FALLAS DURANTE LA INSTALACION	CORRECCION
-Tramos de tubería en mal estado y válvulas inservibles.	-Cambio de tuberías y válvulas inservibles
-Instrumentos de medición inservibles (manómetros, medidores de flujo etc.).	-Colocación de instrumentos nuevos.
-Equipos sucios y contaminados.	-Limpieza y sanitización de equipos.
-Resinas en mal estado.	-Cambio de resinas.
-Inestabilidad del sistema debido a una instalación lenta y en partes.	-Acelerar la instalación.

RESULTADOS EN LA CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA Y DE EQUIPOS.

CALIFICACION	DICTAMEN
Calificación del área.	- Cumple.
-Calificación de la instalación de equipos.	- Cumple.
-Calificación del sistema de tratamiento de agua.	- Cumple.
-Programa de calibración instrumental. *	- Cumple.

* El Calendario de calibración instrumental para los instrumentos del sistema de agua de la empresa es mostrado en la tabla No. 19.

Los criterios y resultados de la calificación de los operadores se presentan en la tabla No. 20, 21 Y 22 pag 114 Y 115.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS DE LA CALIFICACION DE OPERADORES.

Operador No. 1.	- Operador calificado para operar los sistemas de agua.
Operador No. 2	- Operador con poca experiencia requiere mayor capacitación y supervisión.
Operador No. 3.	- Operador con poca experiencia requiere mayor capacitación y supervisión.

RESULTADOS DE LA ELABORACION Y CALIFICACION DE LOS PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION.

Como resultado de la elaboración y calificación de los procedimientos se tienen:

- Procedimientos con metodología revisada y corregida para operar cada uno de los elementos del sistema.
- Procedimientos redactados de tal manera que son entendibles para el operador.
- Procedimientos estándar de operación actualizados.
- Procedimientos que permiten estandarizar la operación de los procesos.

RESULTADOS DE LA CALIFICACION OPERACIONAL DE EQUIPOS Y DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA.

EQUIPOS CALIFICADOS OPERACIONALMENTE EN BASE A ESPECIFICACIONES DE PROVEEDORES	RESULTADO
- BOMBAS CENTRIFUGAS.	- CUMPLE.
- BOMBA DOSIFICADORA. *	- NO CUMPLE.
- FILTROS DE CARBON	- CUMPLE.
- LECHOS MIXTOS.	- CUMPLE.
- UNIDAD DE LUZ U.V. * SUBSISTEMA No. 1.	- NO CUMPLE.
- UNIDAD DE LUZ U.V. SUBSISTEMA No. 2	- CUMPLE.
- EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA.	- CUMPLE.
- SISTEMA DE AGUA EN CONJUNTO.	- CUMPLE.

La calificación operacional de los equipos demostró un mal funcionamiento en la bomba dosificadora y en la unidad de luz U.V. de subsistema No. 1. Se efectuó una evaluación para identificar las causas de falla y se detecto que el mal funcionamiento de la bomba dosificadora se debía a una rotura en la perilla reguladora de la velocidad de inyección del hipoclorito. El mal funcionamiento de la unidad de luz U.V. era debido a que la velocidad de flujo a través de la lámpara era mayor a la especificada por el proveedor de tal manera que la actividad sobre los microorganismos se encontraba por debajo de lo esperado.

Se hicieron las correcciones adecuadas (ver capítulo VI) y los resultados en la calificación de estos equipos son las siguientes:

EQUIPO CALIFICADO OPERACIONALMENTE DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DE PROVEEDORES.	RESULTADO
- BOMBAS DOSIFICADORAS	- CUMPLE
- UNIDAD DE LUZ U. V. SUBSISTEMA No. 1.	- CUMPLE

RESULTADOS DE LOS PROCESOS DE MANTENIMIENTO Y SANITIZACIÓN EFECTUADOS DURANTE EL ESTUDIO DE EVALUACION DEL SISTEMA DE AGUA.

De acuerdo a los resultados de los métodos de mantenimiento y sanitización, el calendario que se seguirá periódicamente es el siguiente:

PERIODICIDAD	METODO
- Inyección de hipoclorito directamente sobre la tubería del agua que se dirige al tanque elevado.	- Diario (Continuo).
- Esterilización por autoclave de las gravas del filtro de carbón.	- Semestral.
- Esterilización en horno del carbón activado del filtro de carbón.	- Semestral.
- Esterilización en autoclave de filtros terminales.	- Cada 15 días.
- Sanitización del sistema de tuberías de distribución, bombas y tanques de balance.	- Mensual.
- Sanitización del agua purificada por radiaciones U.V.	- Diario (Continuo).
- Limpieza de las lámparas de luz U.V.	- Mensual.
- Regeneración periódica del Lecho mixto.	- Intervalo entre regeneraciones no mayor a 4 días.
- Sanitización del equipo de ósmosis inversa con hipoclorito o formaldehído (turnándose).	- Cada 15 días.

RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LA ETAPA DE MONITOREO DE LA CALIDAD DEL AGUA EN DIFERENTES PUNTOS DEL SISTEMA.

-El agua cruda que llega a la empresa viene con una carga microbiana alta (Incontables), además de contener coliformes y Pseudomonas. La calidad microbiana del agua cruda varía de acuerdo a la estación del año.

-La calidad Fisicoquímica del agua cruda cumple en forma consistente con las especificaciones para agua potable.

-La cloración de la cisterna, no es adecuada para mantener un control sobre la contaminación microbiana del agua de alimentación, debido a que no se tiene un adecuado sistema de agitación.

-Resulta muy adecuada la cloración del agua por inyección de hipoclorito directamente en la tubería que va de la cisterna al tanque elevado.

-El monitoreo de la calidad del agua en los diferentes puntos del sistema permitió mostrar el comportamiento del sistema a lo largo de todo el estudio realizado, permitiéndonos de tal manera detectar y corregir fallas que se pudieran presentar a lo largo de la evaluación del sistema, hasta llegar finalmente a mantener el sistema bajo control de tal manera que la calidad del agua utilizada en la fabricación de medicamentos cumple con especificaciones.

PARAMETROS CRITICOS DETECTADOS DURANTE LA EVALUACION DEL SISTEMA DE AGUA.

PROCESO O PARAMETRO CRITICO	CONSECUENCIA
- Cloración del agua cruda	- Contaminación microbianas en el agua cruda y en los primeros equipos componentes del sistema.
- Mal funcionamiento de la perilla reguladora de la velocidad de inyección de hipoclorito.	- Variaciones en el contenido de cloro libre en el agua cruda que puede ir desde 0 hasta más de 2 ppm.
- Pérdida de la capacidad adsorbtiva del carbón activado.	- El cloro llegaría a las resinas del lecho mixto provocando degradación y agotamiento rápido de las resinas.
- Mala operación del Lecho Mixto	Producción de agua con calidad fuera de especificaciones.
- Válvulas críticas en mala posición.	
- Mal procedimiento de regeneración.	
- Válvulas críticas dañadas.	
- Agua de alimentación al equipo de ósmosis inversa fuera de especificaciones	- Producción de agua grado inyectable fuera de especificaciones.
- Baja presión de agua a la entrada del equipo de ósmosis inversa	- No funciona el equipo.
- No seguir calendario de mantenimiento y sanitización	- Contaminación microbiana del sistema de agua.
- Funcionamiento de las bombas sin presencia de agua.	- Descompostura de la bomba por quemadura del motor.

IX. CONCLUSION

IX.- CONCLUSION

A) Los problemas detectados durante la instalación del sistema consistieron en partes del sistema en mal estado y equipos sucios y contaminados, las medidas empleadas para resolver este problema fueron las siguientes:

Cambio de	Limpieza y sanitización de:
-Tuberías.	Filtro de carbón-arena.
-Válvulas.	Lecho mixto.
-Instrumentos de medición.	Sistema de distribución.

La corrección de fallas detectadas durante la instalación del sistema de agua permitió tener un sistema:

- Con los materiales sanitarios adecuados.
- Libre de materiales en mal estado que pudieran ser una fuente importante de contaminación Microbiológica y Química.
- Libre de instalaciones inadecuadas que pudieran proporcionar las condiciones para el desarrollo microbiológico, tal como piernas muertas, puntos estáticos y fugas de agua.
- Con los instrumentos adecuados y en buen estado para cada operación dentro del sistema.

B) La calificación de la instalación demostró que los componentes del sistema:

- Son los especificados.
- Están instalados en los lugares indicados.
- Están correctamente instalados e identificados.
- Cuentan con los instrumentos adecuados y calibrados.
- Cuentan con los planos actualizados del sistema construido.
- La calificación del área demostró que las áreas donde se ubican los equipos componentes del sistema de agua requieren de procesos de limpieza y sanitización estrictos, ya que estas áreas no están cerradas completamente.

C) La calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para una buena operación de un sistema de agua.

D) La elaboración y el seguimiento de los procedimientos estándar de operación permitieron estandarizar la operación del proceso, y realizar todas las operaciones de mantenimiento y sanitización requeridas en el sistema de agua, con el seguimiento de estos procedimientos se pudo observar un mejor control sobre el sistema, de tal manera que la calidad final del agua obtenida cumple con especificaciones.

E) La calificación operacional de los equipos de tratamiento de agua y del sistema demostró experimentalmente que los componentes del sistema instalados cumplen con las especificaciones funcionales establecidas para ellos. En los casos en que la calificación demostró un mal funcionamiento por parte de

algún equipo (Lámpara de luz U.V. del subsistema No. 1) la falla fue identificada y corregida, realizándosele pruebas operacionales posteriores hasta un funcionamiento de acuerdo a especificaciones.

F) La sanitización periódica del sistema de aguas (de acuerdo a programas de limpieza y sanitización) fue fundamental para lograr mantener el control del desarrollo bacteriano dentro de especificaciones a todo lo largo del sistema. Un descuido en los procesos de sanitización puede traer consigo la rápida contaminación de algún punto dentro del sistema e incluso la contaminación de todo el sistema de tratamiento de agua.

G) Las conclusiones a las que se llegaron durante la etapa de monitoreo y seguimiento del sistema son las siguientes:

- Se puede lograr mantener un buen control sobre la contaminación microbiana en el sistema de aguas, cuando las cuentas microbianas en el agua cruda son menores de 50 UFC/ml y hay ausencia de microorganismos coliformes y Pseudomonas.

- La cloración de la cisterna, por adición directa de hipoclorito no resulta adecuada ya que el cloro no llega a homogeneizarse y se siguen presentando cuentas microbianas altas, presencia de microorganismos coliformes y Pseudomonas.

- La cloración por inyección de hipoclorito (bomba dosificadora) resulta adecuada, ya que se logra mantener los niveles de cloro deseados en el agua del tanque elevado, en forma homogénea y constante.

- La concentración de cloro libre que se encontró adecuada para el control microbiológico del agua cruda es de 0.6-1.5 ppm.

- La operación del sistema de agua en base a los procedimientos estándar de operación permiten tener un sistema bajo control, produciendo de esta manera agua que se encuentra dentro de especificaciones microbiológicas y químicas.

- La calidad Fisicoquímica del agua puede ser alcanzada relativamente más "fácil" que la calidad microbiológica.

- Si el sistema de agua se mantiene dinámico (recirculación) se impiden las condiciones ideales para el desarrollo microbiano.

- Para impedir una contaminación microbiana alta en el lecho mixto se encontró adecuado un periodo entre regeneración y regeneración de 5 días.

- Los paros inesperados en el sistema de agua pueden provocar fácilmente la contaminación microbiana del sistema, para lo cual se recomienda realizar procedimientos de paros y arranques de los sistemas de agua.

- Debido a que en este estudio de evaluación del sistema de agua se realizó la detección y corrección de fallas, los procesos de calificación, la calibración instrumental y la elaboración y seguimiento de procedimientos estándar de operación, este estudio puede ser seguido hasta llevarse a la etapa de validación.

H) Los parámetros críticos que pueden afectar la calidad final del agua purificada o agua grado inyectable son mostrados en la tabla de resultados de la pag 130.

ANEXOS

ANEXO 1

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.
VALIDACION DE PROCESOS
FORMATO DE REPORTE DE CALIFICACION DE PERSONAL.

ELABORADO POR: _____ SEXO: _____ FECHA DE ENTREGA: _____ AÑO: _____ AUTORIZACION DE C.C.: _____
 TAB N° DE E _____ CODIGO: PRVA-17

DEPARTAMENTO: _____ YCMA: _____
 NOMBRE: _____ CML: _____
 RETIROS: _____
 PUESTO: _____
 EXPERIENCIA: _____
 OBTENCIONES: _____

1.- LA PERSONA ES PUNTUAL EN SU TRABAJO?	SI	NO	NO APLICA
2.- TIENE DISPONIBILIDAD?	SI	NO	NO APLICA
3.- UTILIZA EL EQUIPO ASIGNADO?	SI	NO	NO APLICA
CUAL DEBE SER: _____			
4.- UTILIZA EL EQUIPO DE SEGURIDAD?	SI	NO	NO APLICA
CUAL DEBE SER: _____			
5.- LIMPIEZA EN SU UNIFORME	SI	NO	NO APLICA
6.- RAPIDEZ Y CALIDAD DE TRABAJO	SI	NO	NO APLICA
7.- SIGUE LAS OPM's?			
8.- CAPACIDAD DE APRENDIZAJE	SI	NO	NO APLICA

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.

VALIDACION DE PROCESOS

FORMATO DE REPORTE DE CALIFICACION DE PERSONAL.

PAG 2 DE 2

CODIGO: FVU-17

9.- CAL. EN SU CONDUCTA CON RESPECTO A SU TRABAJO Y A SUS COMPANEROS

10.- COMO SE DESARROLLA EN TRABAJO POR GRUPO

OBSERVACIONES

PERSONA QUE CALIFICO: _____

CALIFICO

APROBO

ANEXO 2**IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.**

VALIDACION DE PROCESOS

FORMATO DE REPORTE DE CALIFICACION DE AREA.

ELABORADO POR: ^{ESV} FECHA DE EMISION: ^{AULTA: 1993} AUTORIZACION DE C.C.:
 PAG 1 DE 3 CODIGO: FVMA-10

NOMBRE DE LA PERSONA QUE CALIFICA: FECHA:

AREA QUE SE CALIFICA: EDAD:

DEPARTAMENTO:

1.- SE CREDITAN CON PLANOS DEL AREA EN ESTUDIO SI NO

2.- LA ROTACION DEL PERSONAL AL AREA DE TRABAJO PUEDE OCASIONAR CONTAMINACION?
 POR QUE?

3.- EL MEDIO AMBIENTE QUE RODEA AL AREA PUEDE CAUSAR CONTAMINACION. POR QUE?

4.- SE LLEVA A CABO LA LIMPIEZA O SANITIZACION DEL AREA?

5.- LAS AREAS CUENTAN CON ESPACIO SUFICIENTE?

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.**VALIDACION DE PROCESOS****FORMATO DE REPORTE DE CALIFICACION DE AREA**

PAG 1 DE 3

C091001/FR00-10

6.- LA VENTILACION, ILUMINACION Y TEMPERATURA ES LA ADECUADA?
Por qué?

7.- EL AREA CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES DE:

	ESPECIFICACIONES	CUMPLE	NO CUMPLE
UMEDAD			
MICROBIOLOGIA			
EXPOSICION DE ALTA			
TEMPERATURA			

OBSERVACIONES:

8.- LAS PISAS PAREDES Y TECHOS CUMPLEN CON LAS ESPECIFICACIONES DEL AREA

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.
VALIDACION DE PROCESOS

FUENTE DE REPORTE DE CALIFICACION DE AGUA

240 1 98 3

200100; FVVA-10

9.- LAS AGUAS ESTAN BIEN IDENTIFICADAS?

CONSERVACION

CALIFICO

CALIFICO

ANEXO 3**MÉTODOS DE ESTUDIO.****ESPECIFICACIONES PARA LA CALIDAD DEL AGUA EN LOS DIFERENTES PUNTOS DEL SISTEMA.**

La empresa cuenta con dos subsistemas de tratamiento de agua los cuales han sido designados como:

a) Subsistema No. 1

b) Subsistema No. 2

a) El subsistema No. 1 produce 2 tipos de agua estas son:

1) Agua desionizada. Que es distribuida al departamento de control de calidad y a la lavadora de ampollitas en el departamento de inyectables.

2) Agua de Osmosis Inversa. Que es distribuida al área de preparación en el departamento de inyectables y a la lavadora de ampollitas.

b) El subsistema No. 2 produce únicamente agua desionizada la cual es distribuida a los departamentos de sólidos y líquidos orales.

Los puntos muestreados durante la evaluación de los sistemas de agua son:

A) CISTERNA.

Determinación	Especificaciones (42)
1.-Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro
2.-pH	6-8.5
3.-Amonio	No. más de 0.3 ppm
4.-Calcio	No. más de 75 ppm
5.-Cloruros	No. más de 200 ppm
6.-Sulfatos	No. más de 200 ppm
7.-Sustancias oxidables	3-4 mg/ml
8.-Metales pesados	Menor a 0.4 mg/ml
9.-Sólidos totales	menor a 500 mg/L
10.-Cloro residual	0.5-1.0
11.-Límite microbiológico	menor a 500 UFC/ml
12.-Patógenos	Ausencia

B) TANQUE ELEVADO.

Determinación	Especificaciones (42)
1.-Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro
2.-pH	6-8.5
3.-Amonio	No más de 0.3 ppm
4.-Calcio	No más de 75 ppm
5.-Cloruros	No más de 200 ppm
6.-Sulfatos	No más de 200 ppm
7.-Sustancias oxidables	3-4 mg/ml
8.-Metales pesados	Menor a 0.4 mg/ml
9.-Sólidos totales	menor a 500 mg/L

10.-Cloro residual	0.5-1.5
11.-Límite microbiológico	menor a 500 UFC/ml
12.-Patógenos	Ausencia

C) FILTRO DE CARBON.

Determinación	Especificaciones (especificaciones internas)
1.-Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro
2.-pH	6-8.5
3.-Sólidos totales	menor a 500 mg/L
4.-Cloro residual	Cero ppm
5.-Límite microbiológico	menor a 500 UFC/ml
6.-Patógenos	Ausencia

D) LECHE MIXTO, CONTROL DE CALIDAD, SÓLIDOS Y LÍQUIDOS ORALES.

Determinación	Especificaciones (32, 55)
1.-Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro
2.-pH	5-7
3.-Amonio	No más de 0.3 ppm
4.-Calcio	No más de 1.0ppm
5.-Cloruros	No más de 0.5 ppm
6.-Sulfatos	No más de 5.0 ppm
7.-Sustancias oxidables	3-4 mg/ml
8.-Metales pesados	Menor a 0.4 mg/ml
9.-Sólidos totales	menor a 1 mg/L
10.-Bióxido de carbón	Negativo
11.-Límite microbiológico	menor a 100 UFC/ml
12.-Patógenos	Ausencia
13.-Conductividad (desionizador)	Mayor a 10 megahoms de resistividad. Menor a 0.5 de micromhos de conductividad

E) OSMOSIS INVERSA Y AREA DE PREPARACION EN INYECTABLES.

Determinación	Especificaciones (32, 55)
1.-Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro
2.-pH	5-7
3.-Amonio	No más de 0.3 ppm
4.-Calcio	No más de 1.0ppm
5.-Cloruros	No más de 0.5 ppm
6.-Sulfatos	No más de 5.0 ppm
7.-Sustancias oxidables	3-4 mg/ml
8.-Metales pesados	Menor a 0.4 mg/ml
9.-Sólidos totales	Menor a 1 mg/L
10.-Bióxido de carbón	Negativo
11.-Límite microbiológico	menor a 10 UFC/100 ml
12.-Patógenos	Ausencia
13.-Conductividad (desionizador)	Mayor a 10 megahoms de resistividad. Menor a .5 de microhoms de conductividad
14.-Pirógenos	Menor a 0.25 UE/ml

ANEXO 4

MÉTODOS DE MUESTREO

MUESTREO PARA ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

1. Toma de muestras.

Para la toma de muestras, se utilizan frascos de vidrio o matraces Erlenmeyer estériles, con un volumen de 100 a 250 ml. Durante la toma de muestras, debe evitarse la contaminación, para lograr esto, deben seguirse los pasos que se indican a continuación.

1.1. El personal que tome la muestra debe estar entrenado para este fin y llevar puestos bata, cofia, cubrebocas y guantes.

1.2. Antes de tomar la muestra, abrir y cerrar la llave de la salida varias veces para arrastrar las partículas de suciedad.

1.3. Desinfectar la salida con alcohol al 70 %, después limpiar con gasa estéril.

1.4. Dejar correr el agua durante 0.5 a 2 minutos.

1.5. Abrir el frasco tomándolo del borde de la tapa y el extremo inferior del mismo.

1.6. El frasco no debe llenarse completamente y se tapa lo más pronto posible.

2. Transporte y conservación de las muestras.

La investigación microbiológica debe tener lugar lo más pronto posible después de la toma de muestra. Si no es posible realizarla en el intervalo de una hora, hay que procurar que las muestras se mantengan refrigeradas, especialmente si el transporte es prolongado, en este caso, utilizar refrigerantes portátiles o envases aislantes. Incluso en el caso de refrigeración cuidadosa, no deben pasar más de 6 horas entre la toma de muestras y el análisis.

3. Descloración.

Para fijar el cloro o cloramina que pueda estar presente en el agua, se añade a los frascos para muestreo tiosulfato de sodio antes de la esterilización. 1 ml de sol. al 1% en 100 ml de agua.

MUESTREO PARA ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO.

1. Se utilizarán envases de polietileno o vidrio inertes al agua de 1 litro de capacidad como mínimo con tapón del mismo material que proporcione cierre hermético.

2. Los envases deben estar perfectamente lavados y enjuagados con agua destilada.

3. El muestreo se realizará cuidadosamente evitando contaminar la tapa, boca e interior del envase. Tomar 2 o 3 veces un poco del agua que se va a analizar, cerrar el frasco y agitar fuertemente para enjuagar, desechar esa agua, procediendo enseguida a tomar la muestra.

ANEXOS

MÉTODOS DE ESTUDIO

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

MATERIAL, EQUIPO Y MEDIOS.

Tubos de ensayo
Campanas Durham
Frascos de dilución
Matraces Erlenmeyer de 250 ml
Matraces Erlenmeyer de 500 ml
Pipetas graduadas de 1 y 10 ml
Probeta graduada de 250 ml
Cajas Petri
Asa de inoculación
Frascos con tapa de 250 ml
Tijeras
Gasa
Algodón
Papel aluminio
Papel kraft
Estufa de incubación
Horno
Autoclave
Balanza granataria
Potenciómetro
Caldo soya tripticaseína
Caldo lactosado
Púrpura de bromocresol
Agar eosina azul de metileno
Agar cetrimida
Caldo brila
Caldo verde de malaquita

1. Método de Vertido en placa.

1.1. Homogeneizar la muestra agitando. Con una pipeta estéril de 5 ml, transferir 1 ml del agua a una caja Petri estéril. Hacer esto por duplicado.

1.2. Vaciar de 15 a 20 ml de Agar de Soya Tripticaseína estéril a 45 C a cada caja. Homogeneizar mediante

movimientos circulares.

1.3. Hacer un testigo negativo para comprobar la esterilidad del medio y el material utilizado.

1.4. Incubar a 37 ± C, durante 72 hrs.

1.5. Llevar a cabo el conteo de las colonias y sacar el promedio de la cuenta obtenida en las dos placas.

2. Determinación de E. coli y bacterias coliformes.

Se denominan bacterias coliformes aquellas enterobacterias que fermentan lactosa a 37 C en caldo simple de lactosa con formación de gas. Son las especies de *Escherichia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Klebsiella*. *Escherichia coli* se reproduce principalmente en el intestino de los animales de sangre caliente. Su

presencia en agua es por tanto una indicación de contaminación fecal (germen indicador), con la cual pueden haber llegado al agua gérmenes patógenos.

La detección de E. coli y bacterias coliformes se lleva a cabo en tres pasos: Ensayo previo, ensayo preconfirmatorio y ensayo confirmatorio.

2.1. Ensayo previo.

A cada uno de 3 tubos conteniendo 20 ml de caldo lactosado a doble concentración, con indicador púrpura de bromocresol (1 ml de solución al 2 % del indicador por 100 ml de caldo), se agregan 20 ml del agua que se está analizando a cada tubo.

2.1.1. Al cabo de 24 hrs. se examina por primera vez respecto a la formación de gas, viraje de color (púrpura a amarillo) y turbidez por crecimiento. En caso negativo se incuba durante 24 hrs. más y si después el cultivo es todavía negativo, esto indica que en el agua examinada no son detectables bacterias coliformes.

2.1.2. Con ello habría terminado el ensayo. En caso positivo, continuar con el siguiente paso.

2.2 Ensayo preconfirmatorio.

Inocular de los tubos positivos del ensayo previo con un asa, un tubo de ensayo con 10 ml de caldo brila dotado de tubo Durham. Incubar durante 48 hrs. a 37 +/- 2 C.

Para los tubos con formación de gas se considera como positivo el ensayo preconfirmatorio.

2.3. Ensayo confirmatorio.

A partir de los tubos de caldo brila positivos, se resiembrá con un asa en placa de Agar de eosina azul de metileno, de manera que se puedan obtener colonias aisladas. Incubar a 37 +/- 2 C, durante 24 horas. Si se obtienen colonias azul violeta a trasluz y verdes con brillo metálico a la luz reflejada, se considera el ensayo confirmatorio como positivo.

3. Detección de coliformes fecales.

Se recomienda realizar inoculaciones provenientes de los tubos positivos del ensayo previo a tubos con caldo

lactosado simple con indicador púrpura de bromocresol (0.5 ml de la solución al 2 % del indicador por 100 ml de caldo) y tubos de Durham.

Incubar 24 horas a 44.5 +/- 0.2 C. Bajo estas condiciones, la fermentación con formación de gas indica el origen fecal de las bacterias coliformes.

4. Detección de *Pseudomonas aeruginosa*.

4.1. En un frasco con 50 ml de caldo verde de malaquita de doble concentración, agregar 50 ml de la muestra de agua. Incubar a 37 ± 2 C, durante 48 hrs. (Puede utilizarse caldo soya tripticaseína).

4.2. Si no hay turbidez, el ensayo se considera negativo; si la hay, inocular con una asa en placa de Agar de cotrimida. Las colonias de *Pseudomonas aeruginosa* crecen como colonias incoloras a amarillo verdosas, los alrededores pueden estar teñidos de azul verdoso por formación de pigmento.

4.3. En caso de obtener colonias sospechosas, realizar la prueba de la oxidasa (Ver técnica de identificación de microorganismos/ Pruebas bioquímicas); si esta es positiva, inocular un tubo con caldo soya tripticaseína e incubar a 44.5 ± 0.2 C, durante 48 hrs para comprobar crecimiento a esta temperatura. Si también esta prueba es positiva, hay una alta probabilidad de que existan *Pseudomonas* en la muestra de agua.

Método alterno para la determinación de la cuenta total bacteriana (Mesófilos Aerobios).

1. Determinación de la cuenta total bacteriana.

1.1. Método del Número Más Probable (NMP).

1.1.1. Preparar tubos con 10 ml de caldo soya tripticaseína estéril a doble concentración y tubos con 10 ml de caldo soya tripticaseína de concentración simple.

1.1.2. Colocar en una gradilla 4 series de tubos:

1a. serie: 3 tubos con CST a doble concentración

2a. serie: 3 tubos con CST a concentración simple

3a. serie: 3 tubos con CST a concentración simple

4a. serie: 3 tubos con CST a concentración simple

1.1.3. Inocular los tubos de la siguiente forma:

Los 3 tubos de la 1a serie con 10 ml de agua cada uno

Los 3 tubos de la 2a serie con 1 ml de agua cada uno

Los 3 tubos de la 3a serie con 0.1ml de agua cada uno

Los 3 tubos de la 4a serie serán testigos negativos.

1.1.4. Los tubos se incuban a 37 ± 2 C durante 72 hrs.

Examinar los tubos e indicar los que tengan crecimiento (turbidez). Consultar la tabla de Mc. Crady para obtener el número más probable de microorganismos por 100 ml. (Ver Tabla No. 4.3a).

MÉTODOS DE ESTUDIO DE ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO. MATERIAL Y MÉTODOS

A) REACTIVOS

Solución saturada de cloruro de sodio
 Ácido nítrico
 Nitrato de plata
 Solución reactivo de yoduro de potasio mercuríco alcalino
 Solución reactivo de oxalato de amonio.
 Solución reactivo de cloruro de bario.
 Solución reactivo de hidróxido de calcio
 Ácido acético 1N
 Solución reactivo de ácido sulfhídrico
 Ácido sulfúrico 2N
 Permanganato de potasio.

B) MATERIAL

Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 ml.
 Vasos de precipitado de 100 y 50 ml
 Probetas de 50 y 100 ml.
 Tubos de Nessler.

C) EQUIPO

Parrilla.
 Estufa.
 Potenciómetro.
 Balanza analítica.

MÉTODOS

AGUA PURIFICADA

- pH:** Entre 5.0 y 7.0 medido potenciométricamente empleando una solución preparada por adición de 0.30 ml de solución saturada de cloruro de potasio a 100 ml de muestra.
- Cloruros:** a 100 ml de muestra, añadir 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de Nitrato de plata SR (solución reactivo). No debe aparecer opalescencia en la solución luego de transcurridos 15 minutos.
- Sulfatos:** A 100 ml de muestra añadir 1 ml de SR de cloruro de bario. No debe producirse turbidez.
- Amonio:** Añadir 2 ml de solución reactivo de yoduro de potasio mercuríco alcalino a 100 ml de la muestra el color amarillo que se produce de inmediato no es mayor que el producido en una solución control que contenga 30 microgramos de amoníaco añadidos al mismo volumen de agua de alta pureza que el volumen de agua empleado para la muestra.
- Calcio:** A 100 ml de muestra añadir 2 ml de SR de oxalato de amonio. No debe producirse turbidez. Bióxido de carbono: A 25 ml de muestra añadir 25 ml de SR de hidróxido de calcio. La mezcla debe permanecer transparente.
- Metales pesados:** Ajustar 40 ml de agua purificada a un pH de 3 a 4 empleando solución 1N de ácido acético (emplear para ajustar, papel indicador de pH con intervalo corto). Añadir 10 ml de SR de ácido sulfhídrico recién preparado y dejar reposar la muestra. Al mismo tiempo que se prepara la muestra se deberá correr un control empleando 50 ml de la misma agua purificada que este siendo analizada y la misma cantidad de ácido acético añadido a la muestra. Transcurridos 10 minutos, inspeccionar la muestra y comparar con el control, ambos en tubos Nessler apartados y observados desde la parte superior empleando un fondo blanco. El color de la muestra no deberá ser más oscuro que el del control.

Sustancias oxidables: A 100 ml de muestra añadir 10 ml de solución 2N de ácido sulfúrico y calentar hasta ebullición. Luego, añadir 0.1 ml de solución 0.1 N de permanganato de potasio y hervir durante 10 minutos. El color rosado no deberá desaparecer por completo.

Sólidos totales disueltos: Evaporar a sequedad 100 ml de una muestra de agua en un baño María y secar a 105 °C durante 1 hr. El total de residuos no deberá ser mayor a 1 mg (0.001%).

AGUA PARA INYECTABLE

Ameale: Añadir 2 ml de solución reactivo de yoduro de potasio mercuríco alcalino a 100 ml de la muestra. El color amarillo que se produce de inmediato no es mayor que el producido en una solución control que contenga 30 microgramos de amoníaco añadidos al mismo volumen de agua de alta pureza que el volumen de agua empleado para la muestra. (12)

Cloruros: Agregar 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de SR de nitrato de plata a 20 ml de muestra colocados en un tubo de Nessler y agitar suavemente en la solución luego de transcurridos 15 minutos. Cualquier turbidez formada en un lapso de 10 minutos no es mayor que la de un control tratado de manera similar y preparado con 20 ml de agua de alta pureza a la que se hayan añadido 10 microgramos de cloruros (0.05 ppm). La inspección de los tubos debe hacerse desde su parte superior, empleando un fondo obscuro y permitiendo que la luz penetre lateralmente en los tubos. (12)

Sustancias oxidables: Agregar 10 ml de una solución 2N de ácido sulfúrico a 100 ml de muestra y calentar a ebullición. Añadir 0.2 ml de solución 0.1 N de permanganato de potasio y hervir durante 5 minutos. El color rosado que se produce no debe desaparecer por completo. (12) Otros requisitos: Cumplen con los requisitos establecidos en las pruebas de pH, sulfatos, calcio, bióxido de Carbono, sólidos totales y metales pesados descritos en agua purificada. (12)

ANEXO 6**GLOSARIO DE TERMINOS.**

- Adsorción:** El proceso en el cual un líquido, gas o vapor, es atraído y retenido en la superficie de un sólido.
- Agotamiento de una resina:** El estado en el cual, la resina de intercambio iónico ha perdido la propiedad de intercambiar iones.
- Agua cruda:** Agua de pozo (agua de suelo) o de alguna fuente superficial (lagunas, ríos, presas etc.) que no ha sido procesada o purificada.
- Agua potable:** Agua disponible para consumo humano. Esta agua tiene usualmente algunos procesos de purificación.
- Anión:** Ión con carga negativa.
- Antracita:** Partícula granular que regularmente es utilizada como capa de filtración intermedia en los filtros de arena.
- Bacterias coliformes:** Grupo de microorganismos encontrados principalmente en el intestino y excremento de humanos y animales. Estos microorganismos, son empleados como indicadores de contaminación fecal. Estos pueden ser fácilmente detectados en el agua de suministro.
- Calibración:** Conjunto de operaciones que tienen por finalidad determinar los errores de un instrumento para medir y, de ser necesario, otras características metrológicas.
- Calificación de la instalación:** Es la descripción y documentación de cada uno de los componentes adecuados de los edificios, servicios, materiales de construcción del equipo, posición, exactitud y calibración de los instrumentos. Esto generalmente se efectúa vía comparación contra diseño y especificaciones.
- Calificación de la operación:** Es la evaluación y documentación de cada uno de los controles de las variables del equipo y principalmente de la operación. Verificar mediante pruebas y programas experimentales que los componentes del sistema cumplen con las especificaciones funcionales.
- Catión:** Un ión con carga positiva.
- Carbón activado:** Carbón que puede ser "activado" por altas temperaturas para formar un material que tienen gran capacidad de adsorción. Usualmente se encuentra disponible en forma de partículas granulares, el carbón activado es usado como etapa de purificación primaria para la remoción de cloro y cloraminas o materia orgánica disuelta.
- Clamp:** Tipo de unión especial para las tuberías empleadas en procesos asépticos (tipo sanitario).
- Cloración:** Tratamiento al agua de suministro por adición de cloro gaseoso (usado por las plantas de tratamiento municipal) o una solución de cloro (usada por la industria, en los sistemas de purificación de agua y en el hogar) para controlar el desarrollo microbiano.
- Conductividad:** Lo opuesto a la resistividad o la habilidad de conducir la corriente eléctrica. En el agua la conductividad puede ser medida para determinar la concentración de minerales disueltos y/o sales.

Desionización: Es la remoción de todos los minerales ionizados y sales de una solución. La desionización es además referida como desmineralización.

Despirogenación: Es la remoción de todas las endotoxinas bacterianas (pirógenos). Los pirógenos pueden ser principalmente removidos por procesos de destilación y de ósmosis inversa.

Dureza del agua: La presencia de ciertos minerales disueltos (generalmente calcio y magnesio) en el agua de suministro. Expresado en grains por galón o en partes por millón (ppm) como carbonato de calcio (CaCO_3).

Dureza total: El nivel combinado de calcio y magnesio disuelto en el agua. Expresado por grains por galón de carbonato de calcio.

Esterilización: Proceso por el cual son destruidas todas las formas de vida (bacterias, virus, esporas, etc.) con un agente o proceso esterilizante.

Esterilización UV: Tratamiento por radiaciones U.V. para matar o inhibir el desarrollo bacteriano. No es muy efectivo en la muerte de algunos tipos de bacterias gram-negativas.

Filtración de profundidad: Proceso por el cual, materiales particulados presentes en un fluido quedan atrapados y adsorbidos en el lecho de un material filtrante.

Filtración microporosa: Esta filtración es utilizada como sinónimo de "filtración absoluta", y ocasionalmente, "filtración de cortina". La filtración microporosa es absoluta ya que remueve "absolutamente" todos los contaminantes que presenten mayor tamaño en relación al tamaño del poro (típicamente medido en micrómetros.)

Filtro de arena: Un filtro de profundidad que utiliza un lecho de arena empaquetada, a través del cual el agua puede fluir, removiendo partículas insolubles.

Filtro de profundidad: Filtro de arena compactada, o tierras diatomáceas; material o vidrio sintético; fibras de algodón enmarañadas o compactadas, fibras enrolladas. La eficiencia de los filtros de profundidad está relacionada con el término "nominal".

Filtro de ventos de los tanques de almacenamiento: Filtros hidrófobicos.

Funcionalidad del sistema: Retar al sistema para asegurar la correcta operación de todos los componentes interactivos de un sistema.

Grif: unidad para designar la calidad del pulido interno de las tuberías de acero inoxidable.

Índice de densidad de sedimento: Estudio usado para determinar la concentración de partículas insolubles o coloides del agua de la llave que será empleada como agua de alimentación para el equipo de ósmosis inversa.

Intercambio iónico: El proceso en el cual ciertos iones con una determinada carga en una solución son reemplazados con diferentes iones de la misma carga.

Ión: Atomo cargado positiva o negativamente o grupo de átomos. Este tiene una carga positiva o negativa, dependiendo de si este a ganado o perdido uno o más electrones.

- Lecho mixto de intercambio iónico:** Proceso de intercambio iónico en el cual las resinas aniónicas y catiónicas se encuentran ambas contenidas en un mismo tanque.
- Lechos separados de intercambio iónico:** Proceso de intercambio iónico en el cual las resinas de intercambio aniónico y catiónico se encuentran en tanques separados.
- Materia inorgánica:** Sustancias que no se derivan de organismos vivos (plantas o animales) y que no contienen la presencia de carbón. La materia orgánica se deriva de rocas, minerales y metales.
- Materia orgánica:** Sustancias derivadas de plantas o animales, esta materia es opuesta a la materia inorgánica derivada de rocas y minerales. La materia orgánica es caracterizada por las estructuras carbón-hidrógeno.
- Osmosis:** Proceso en el cual un solvente tal como el agua pasa a través de una membrana semi-permeable. El paso del agua se efectúa de la solución menos concentrada a la solución más concentrada.
- Osmosis inversa (O.I.):** Proceso por el cual un solvente tal como el agua es forzada a pasar a través de una membrana semi-permeable por aplicación de una presión mayor a la presión osmótica. En este proceso el agua pasa de la solución más concentrada a la solución menos concentrada, llevándose a cabo de esta manera la purificación del agua.
- Partes por millón (ppm):** Unidad de medida empleada para expresar la cantidad de sólidos disueltos en el suministro de agua. Una parte por millón es equivalente a un miligramo de sólidos disueltos en un litro de agua (1 mg/litro).
- Permeado:** Es la porción de la corriente de alimentación que pasa a través de la membrana semi-permeable para emerger como agua purificada o agua de ósmosis inversa.
- Permeador:** Otra palabra empleada para referirse a los cartuchos del equipo de ósmosis inversa.
- Peróxido de hidrógeno:** Compuesto inestable usado como un agente oxidante y blanqueador. Además, de ser utilizado para sanitizar los sistemas de agua y tuberías de distribución.
- Pirógenos:** Sustancias o agentes que producen fiebre cuando son introducidos en la corriente sanguínea de humanos o animales. Los pirógenos son endotoxinas bacterianas, producidas por las bacterias gram-negativas.
- Protocolo de validación:** Plan descrito donde se especifica la manera de conducir la validación, incluyendo parámetros de prueba, características del producto, equipo de producción y especificaciones.
- Rechazo:** Es la porción de la corriente de agua de alimentación que entra al sistema de ósmosis inversa y que no pasa a través de la membrana como agua purificada, sino que es retenida por la membrana y eliminada hacia el drenaje como agua sobrante. Esta agua rechazada lleva todos los contaminantes rechazados. El rechazo es usado como sinónimo con los términos "concentrado" "residuo" y "brine" cuando es usado en referencia a los sistemas de ósmosis inversa.
- Rechazo de sal:** Es el porcentaje de sales disueltas provenientes del agua de alimentación que es rechazada por la membrana del equipo de ósmosis inversa. En algunas ocasiones es referido como "porcentaje de sal rechazada" o simplemente rechazo.
- Recobro:** Es el porcentaje de la corriente de agua de alimentación que entra al sistema de ósmosis inversa (o cartuchos) y que es recobrado (agua que no fue eliminada hacia el drenaje o agua sobrante).

Regeneración: La restauración química de aniones y cationes en la resina de intercambio iónico por tratamiento con sosa y ácido, respectivamente.

Resinas de intercambio iónico: Lechos de polímeros que están químicamente estructurados para mantener una carga positiva o negativa, los cuales son capaces de atraer a ciertos iones.

Resistividad: Medida de resistencia al flujo de la corriente eléctrica.

Retrolavado: El proceso en el cual un lecho de resina, arena o algún otro material que se encuentra en un tanque, es sujeto a un flujo en dirección opuesta del servicio de flujo normal con el objetivo de desprender o enjuagar y eliminar los contaminantes indeseables que hayan sido detenidos en el lecho del filtro.

Salmuera: Solución de cloruro de sodio usada para regenerar un suavizador exhausto de agua. Además, referido a la solución sobrante de un suavizador de agua después de que este ha sido regenerado. Estas soluciones contienen una mezcla de sodio, calcio y cloruro de magnesio.

Sanitización: Proceso por el cual son destruidos la mayoría de los microorganismos (pero no todos) con un agente proceso sanitizante. Otro término de sanitización es desinfección.

Sólidos totales disueltos: El total de toda la materia orgánica e inorgánica en una muestra de agua.

Suavización: La remoción de los minerales que dan la dureza al agua tal como el calcio y magnesio. Cuando el agua es pasada a través de un suavizador, los cationes calcio y magnesio son intercambiados por una cantidad equivalente de cationes sodio.

Unidades formadoras de colonia (UFC): Unidad usada como medida del contenido total de bacterias (usualmente expresado como unidades formadoras de colonia por mililitro de agua).

Validación: Es la evidencia documentada que provee un alto grado de certeza de que un proceso específico consistentemente genere un producto que alcance una calidad predeterminada.

Es la comprobación (o al menos un grado de certidumbre) de que un sistema particular producirá un producto de alta calidad una y otra vez, suponiendo que el procedimiento y los factores de un proceso en particular no cambian y sean adecuadamente controlados.

Validación Prospectiva: Establecimiento de una evidencia documentada antes de que el proceso se implemente demostrando que el sistema hace lo que tiene que hacer basado en un protocolo previamente planeado.

Validación retrospectiva: Establecer una evidencia documentada de que un sistema hace lo que tiene que hacer, basado en la revisión y análisis de su información histórica.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Aquafine Corporation.- "Unidad de Desinfección Ultravioleta." - Manual de Operación, September 1990.
2. Alexander C. and MacLeod T. M.- Research and Reports.- "Filtration as Part of the Validation and Routine Testing of a Purified Water System."-Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 15, 97-99, 1990.
3. Amador L. R., Avilés R. D., Eusebio H. M., Fernández R. E.,- "Manual de Laboratorio de Microbiología Sanitaria."- IPN, ENCB.
4. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.- "Destilación de Agua."- Taller Internacional de Agua. Casos y Crisis, México D.F. 15- 19 de abril de 1991.
5. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.- "VI Taller Internacional de Validación."- México, D.F. 23-27 de agosto de 1993.
6. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.- "Taller Internacional del Agua."-Abril de 1991.
7. Asociación Farmacéutica Politécnica.- "Diseño de Fármacos y Formas Farmacéuticas."-ENCB INP. México D.F. Septiembre -Octubre 1986.
8. Asociación Farmacéutica Politécnica.- "Evaluación y Validación de Sistemas Críticos en Areas Asépticas."- Curso Auditorio Nacional de las Ciencias Biológicas y Auditorio del Instituto de Higiene.29 de junio a 17 de julio, México D.F., 1992.
9. Asociación Farmacéutica Politécnica.- "Temas Selectos de Microbiología Farmacéutica."-ENCB INP. México D.F. 1987.
10. Bemmer.- "Equipos de Tratamiento de Agua."- Manual de Bemmer 1989.
11. Bigelow P. T. And Divasto R. J., "Tubing, Welds And Inspection Techniques for WFI And Other Critical Process Fluid Systems."-Pharm. Eng., 6, 1, 21-24 January/February, 1986.
12. Bruce I. C. and Donald J. T.,- "Pretreatment Equipment Guidelines for Ion Exchange Demineralization."- Illinois water treatment company, J. of Parenteral Science and technology, 40, 4, 122-133, July-August, 1986.
13. Bustamante Y.,- "Sistemas Críticos."- Seminario realizado en el Instituto Mexicano de Capacitación de la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica, México D.F. Agosto de 1990.
14. Carleton F.J., Conrad D., Myers R., Chrai S., and Kieffer R.,- "Desing Concepts for the Validation of a Water for Injection System."-Parenteral Drug Association Inc., Report Technica No 4, 1983.
15. Clesceri L. S., Greenberg A. E., "Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater."- APHA-AWWA-WPCF. 17 th. Ed. (1989).
16. Cole J. C.,- "Considerations in Application of Bacteria -Retentive Air- Vent Filters."-Pall Corporation Publication, U.S.A. 1988.
17. Collentro W. V.-"Water Purification Systems: Similarities Between the Pharmaceutical And Semiconductor Industries."- Pharm. Tech., 10, 9, 54-70, September 1986.
18. Collins B.,- "Microbiological Control in Purified Water Systems." Pharm. Eng., 7, 3, 79-82, May-June, 1987.
19. Comité Nacional de Validación SSA.-"Guía Filtros Asépticos y Sistemas de Generación de Agua Calidad Inyectable", Marzo de 1991.
20. Cooper M. J.,- "The Microbiological UPDATE."-Pharm. medical Devices, and cosmetics, 8, 8, November 1993
21. Cross J.R.,- "Contemporary Techniques for the Production of Ultra-Pure Water in the Pharmaceutical Industry."-Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 9-11, 1569-1591, 1987.
22. Cross J.R.,- "Steam sterilisable ultrafiltration membranes", Manuf.Chem., 60, 25-27, March, 1989.
23. Cutler, R.M. and Nykanen, J.F.,- "High Purity Water Production, Storage, and Distribution."- Pharm.Eng. 8, 5, 29-34, Sept-Oct. 1988.
24. Chapman K.G.,- "A Suggested Validation Lexicon."- Pharm. Tech., 7, 8, 51-57, August 1983.
25. Chapman K.G., Alegnani W.C., Heinze G.E., Flemming C.V., Kochling J., Croll D.B., Kladko M., Lehman W.J., Smith D.C.,

26. Adair F.W., Amos R.L., Enzinger R.M. and Soli T.C.,- (PMA's Deionized Water Committee),- "Protection of Water Treatment Systems, Part I The Problem."- Pharm.Tech., 7, 5, 48-57, May 1983.
27. Chapman K.G., Alegnani W.C., Heinze G.E., Flemming C.V., Kochling J., Croll D.B., Kladio M., Lehman W.J., Smith D.C., Adair F.W., Amos R.L., Enzinger R.M. and Soli T.C.,- (PMA's Deionized Water Committee),- "Protection of Water Treatment Systems, Part II: Potential Solutions."-Pharm. Tech., 7, 9, 86-92, September 1983.
28. Chapman K.G., Alegnani W.C., Heinze G.E., Flemming C.V., Kochling J., Croll D.B., Kladio M., Lehman W.J., Smith D.C., Adair F.W., Amos R.L., Enzinger R.M. and Soli T.C.,- (PMA's Deionized Water Committee),- "Protection of Water Treatment Systems Part IIb: Potential Solutions."-Pharm. Tech., 3, 10, 38-48, Oct 1983.
29. Chapman K.G., Alegnani W.C., Heinze G.E., Flemming C.V., Kochling J., Croll D.B., Kladio M., Lehman W.J., Smith D.C., Adair F.W., Amos R.L., Enzinger R.M. and Soli T.C.,- (PMA's Deionized Water Committee),- "Protection of Water Treatment Systems, Part III Validation And Control."- Pharm. Tech., 8, 9, 54-68, September 1984.
30. Chrai S. S.,- "Integrity Test For Filter Systems."- Pharm. Tech., 10, 9, 62-70, October 1988.
31. Deborah L. Jackman P.E. "Troubleshooting Your Pharmaceutical Water System."- Pharm. Eng., 8, 2, 22-28, March-April 1988.
32. Dupont, Permeadores Permasep.- "Tratamiento de Aguas por Osmosis Inversa."- Folleto ilustrativo, 1989.
33. Farmacopen de los Estados Unidos Mexicanos.- "Métodos Generales."-5 edición, México, 1988.
34. Frederick J. C. and James P. A.,- "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes."- New York:Basel 1986.
35. Ganzl, G. C. and Parise, P.L.,- "The Production of Pharmaceutical Grades of Water Using Continuous Deionization Post-Reverse Osmosis."-J. Parenter Sci. Technol, 44, 231-241, Jul-Aug 1990.
36. Helman J. y Visaro E.,- "Intercambio Iónico", Farmacotecnia Teórica y Practica, tomo II, C.E.C.S.A., Editorial Continental, S.A. de C.V., México, Noviembre de 1982.
37. Henry L. Avalone,- "High purity water."- Pharm. Eng., 6, 1, 29-33 January/February 1986.
38. Heyl H.- Staff Engineering Boehringer Ingelheim International, "Deionized Water in Pharmaceutical Plants-An Essential Requirement."-Pharm. Eng., pp 16-19 Ingelheim, west Germany, March-April 1983.
39. Ion Pure Corporation,- "Información Proporcionada por el Proveedor."-1990.
40. LAL Users Group,- "Preparation And Use of Endotoxin Indicators for Depyrogenation Process Studies."- J. of Parenter. Sci. and Tech., 43, 3, May-jun 1989.
41. Luna B. L., Kenneth S. D. Y Los Redactores de Los Libros de Time-Life, "El Agua."- Colección Científica de Time-Life, Editado por LITO OFFSET LATINA, S.A. 1979, Jacarandas No 270, México 4, D.F. pp 172, 173, 186, 187.
42. MacDonald W.D., Pelletier C.A. and Gaseper D.L.,- "Practical Methods for the Microbial Validation of Esterilizing Grade Filters Used in Aseptic Processing."- J. Parenter. Sci. Technol., 43, 6, 266-270, 1989.
43. Martindale, "The Extra Pharmacopeia."- 27 Edition, 1979.
44. Merck, "Manual de Análisis Microbiológico del Agua."- Merck. 1990.
45. Meyvick, C.E.,- "Practical Design of a High Purity Water System."-Pharm.Eng., 9, 7, 29-34, Sept-Oct. 1989.
46. Millipore,- "Filter Integrity Test Methods."- 1989.
47. Nelida N. A., Asociación Farmacéutica Mexicana A. C.- "Taller Sobre Microbiología de los Sistemas de Agua."- México D.F. 1992.
48. Novitaky T. J.,- "Monitoring And Validation of High Purty
49. Water Systems with the Limulus Amebocyte Lyrate Test For
50. Pyrogena."- Pharm. Eng., 21-23, March-April 1984.
51. Parker, B. S.- "Get Your Process Water to Come Clean."- Chem. Eng., pp 70-85, January 1991
52. Parker J. H.,- "Establishment And Use of Minimum Product Bubble Points In Filter-Integrity Testing."- Pharm. Manuf., 92-94, March, 1988.
53. Perry R. H.,- "Manual del Ingeniero Químico."- Mc Graw-Hill, 5 edición 16-11 y 16-13, 1983.
54. PMA's Deionized water committe,- "Validation And Control Concepts for Water Treatment Systems", Pharm. Tech., 9, 11, 52-56, Nov 1985.
55. Sheppard T. P.,- "Acondicionamiento de agua para la industria."- Ed Limusa, 5 reimpression, México D.F.1986

56. Smith, V.C.,- "Pure Water."- *Manuf. Chem.*, 61, 22-24, March 1990.
57. Saldan M.T., Swoyink V.L. and Schmitz R.A.,- "Reduction of Aqueous Free Chlorine With Granular Activated Carbon-pH And Temperature Effects."- *Environ. Sci. Technol.*, 11, 8, 785-789, August 1977.
58. S. Pharmacopeia National Formulary, XXII/NFXVII, 1990.
59. Valdez T. Armando y Contreras José Antonio,- "Folleto Ilustrativo Ingeniería Sanitaria y Ambiental."- México D.F. 1989.
60. Ward M. J.,- "Validation of Water Systems for Sterile And Nonsterile Products."- CIBA-GEIGY Corporation, Summit, New Jersey.
61. Wasy M. E.,- "Understanding And Setting Endotoxin Limits."- *J. of Parenter. Sci. and Tech.*, 44, 1, 16-17, January-February 1990.
62. Weiner Pedro E.,- "Sistemas de Tratamiento de Agua Para Plantas Farmacéuticas."- Taller Internacional de Agua, Información Proporcionada por Bristol-Myers Squibb Company, Abril 1991.
63. White J. L.,- "Water System Validation."- ISPE High purity water Seminar, 1990
64. Wolber P. and Duszmar M.,- "Depyrogenation of Pharmaceutical Solutions by Ultrafiltration: Aspects of validation."- *Pharm. Tech.*, 11, 9, 38-43, September 1987.