



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

VALIDACION DE UN SISTEMA GENERADOR DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES

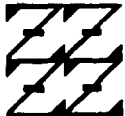
T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA MARIA EUGENIA AGUILAR HERNANDEZ

ASESORES

Q. F. B. AURORA NOGUEZ DE GOMEZ

Q. F. B. CESAR ESCAMILLA FLORES

U. N. A. M. FES. ZARAGOZA



LO DEMANDADO ES DE NUESTRA DEPENDENCIA

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

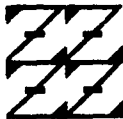
VALIDACION DE UN SISTEMA
GENERADOR DE AGUA PARA LA
FABRICACION DE INYECTABLES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA EUGENIA AGUILAR HERNANDEZ

ASESORES

Q. F. B. AURORA NOGUEZ DE GOMEZ
Q. F. B. CESAR ESCAMILLA FLORES

U. N. A. M.
F. E. S.
ZARAGOZA



LO INSCRIBO EN
DE MI BUSTA DE ESTUDIOS

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

El estudio de validación del sistema de tratamiento de agua para la fabricación de inyectables se llevó a cabo en los laboratorios farmacéuticos **HELBER DE MEXICO S.A. DE C.V.**

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| INTRODUCCION | 1 |
| 1. GENERALIDADES | 1 |
| 1.1. AGUA | 1 |
| 1.2. SISTEMAS DE TRATAMIENTO | 5 |
| 1.3. VALIDACION | 25 |
| 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA | 34 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 37 |
| 4. OBJETIVO GENERAL | 38 |
| 4.1. OBJETIVOS PARTICULARES | 38 |
| 5. HIPOTESIS DE TRABAJO | 39 |
| 6. MATERIAL Y METODO | 40 |
| 6.1. MATERIAL | 40 |
| 6.2. EQUIPO | 40 |
| 6.3. REACTIVOS | 41 |
| 6.4. METODOLOGIA | 42 |

| | |
|---|------------|
| 7. RESULTADOS | 45 |
| 7.1. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS | 45 |
| 7.2. CALIFICACION DE LA INSTALACION | 70 |
| 7.3. PLAN DE CALIBRACION | 72 |
| 7.4. CALIFICACION DE LA OPERACION | 73 |
| 7.5. PROTOCOLO DE VALIDACION | 83 |
| 7.6. RESULTADOS DE ANALISIS FISICOQUIMICOS Y MICROBIOLOGICOS DE AGUA | 86 |
| 8. DISCUSION DE RESULTADOS | 110 |
| 9. CONCLUSIONES | 116 |
| 10. RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS | 117 |
| 11. BIBLIOGRAFIA | 118 |
| ANEXO | 121 |

INTRODUCCION

El agua en la Industria Farmacéutica es usada principalmente como una materia prima en la fabricación de infinidad de formas farmacéuticas, entre las que se encuentran los productos inyectables. Como estos se introducen directamente en el cuerpo sin pasar por las barreras naturales del organismo, se debe tener un estricto control en la calidad de dichos productos, por lo que se especifica que deben fabricarse con agua que cumpla con ciertas especificaciones para asegurar que su administración no cause un efecto nocivo al organismo.

Para asegurar que el agua que se produce es de la calidad requerida es necesario hacer un estudio de validación del sistema generador, que proporcione la suficiente evidencia de la constancia y efectividad del mismo.

El presente trabajo es un estudio de validación realizado a un sistema generador por ósmosis inversa de agua para la fabricación de inyectables. El estudio se realizó en **HELDER DE MEXICO S.A. DE C.V.**, encontrándose que el sistema produce efectiva y consistentemente agua de la calidad requerida por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para la fabricación de inyectables.

1. GENERALIDADES

1.1. AGUA

El agua es la fuente más importante en el origen y desarrollo de la vida; ocupa aproximadamente un 70 % de la superficie terrestre. Debido a que es el disolvente universal, disuelve o acarrea un gran número de contaminantes tanto químicos como microbiológicos, entre los que se encuentran las sales minerales, sustancias orgánicas, sólidos suspendidos, gases, etc., por lo que es poco probable encontrarla pura en la naturaleza. (1-3)

Puesto que el agua natural varía mucho en su composición, el interés por su calidad es muy grande y se ha tratado por muchos años por varios procesos. Para producir agua potable y segura, se mantienen residuos de cloro en el sistema de distribución, protegiéndola de la contaminación, esto con el fin de producir agua para uso residencial, comercial, e industrial. (1-4)

Algunos de los diferentes tipos de agua utilizados en la Industria Farmacéutica y Alimenticia se presentan en la tabla I junto con las especificaciones establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Estos diferentes tipos de agua son usados como materia prima directamente en el producto o

indirectamente como vehículo de energía para el equipo y servicios. (1, 7-9)

CLASIFICACION DE AGUA

Como el agua se usa para la limpieza del equipo y la preparación de soluciones, los servicios de agua son una parte crítica de un laboratorio farmacéutico. El agua puede, en algunas ocasiones, ser parte del producto y la calidad de dicha agua es muy importante.

Los diferentes tipos y calidades de agua para uso farmacéutico están definidas oficialmente en las Farmacopeas. Las especificaciones de pureza dependen del tipo de contaminantes y varía con la aplicación del proceso. (9, 10)

AGUA POTABLE

Se considera agua potable o agua para consumo humano toda aquella que no cause efectos nocivos a la salud, es decir, que se encuentre libre de gérmenes patógenos y de sustancias tóxicas.

Puede usarse agua potable en la obtención de sustancias activas, pero no en la preparación de formas farmacéuticas; es adecuada para el lavado de pisos, paredes y otras superficies en

donde se le puede adicionar jabón u otros agentes de limpieza con los que el producto no está en contacto. (1, 12, 13)

AGUA PURIFICADA

Puede ser obtenida a partir de agua potable por destilación, ósmosis inversa, tratamiento de intercambio iónico u otro método similar y no debe contener sustancias adicionadas como sales minerales. Su calidad está definida en términos de límites aceptables de impurezas orgánicas e inorgánicas, como contenido de iones calcio, magnesio, dióxido de carbono, etc., determinadas por análisis químicos y microbiológicos específicos. (2, 8, 12, 14).

Se puede utilizar en la preparación de reactivos, colorantes, limpieza de material de laboratorio y para la preparación de formas farmacéuticas no estériles. (2, 8, 9, 15)

AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES

Químicamente cumple con los requisitos de agua purificada, se obtiene por destilación u ósmosis inversa, se usa en la formulación de productos parenterales, tiene un límite establecido de pirógenos y debe ser producida, distribuida y almacenada en condiciones que no desarrollen microorganismos o bajos niveles de pirógenos. Sus límites microbiológicos no se

encuentran definidos con exactitud por algunas Farmacopeas. (13, 14-

23)

| ESPECIFICACION | AGUA PURIFICADA | AGUA PARA INYECTABLES |
|---------------------------|--|--|
| DESCRIPCION | líquido transparente inodoro e incoloro | líquido transparente inodoro e incoloro |
| pH | de 5 a 7 | de 5 a 7 |
| CLORUROS | No produce opalescencia | No produce opalescencia |
| SULFATOS | No produce turbidez | No produce turbidez |
| AMONIO | No más oscuro que el estándar | No más oscuro que el estándar |
| CALCIO | No produce turbidez | No produce turbidez |
| DIOXIDO DE CARBONO | La solución permanece clara | La solución permanece clara |
| METALES PESADOS | No más oscuro que el estándar | No más oscuro que el estándar |
| SUSTANCIAS OXIDABLES | El color rosa no desaparece por completo | El color rosa no desaparece por completo |
| SOLIDOS TOTALES DISUELTOS | No más de 1 mg/ 100ml | No más de 1 mg/ 100ml |
| CUENTA MICROBIANA | No más de 800 UFC/100 ml | No más de 50 UFC/100 ml |
| PIROGENOS | No especificado | No más de 0.25 UE/ml |

Tabla I. Especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas de diferentes tipos de agua.

1.2. SISTEMAS DE TRATAMIENTO

El agua potable disponible es abastecida usualmente por el Departamento de Agua Municipal. Esta agua proviene de una superficie o grupos de superficies como lagos, pozos, ríos, etc. El tipo de tratamiento al cual está sujeto depende de la localidad y tipo de contaminantes de la fuente de abastecimiento; algunos contaminantes son:

1. Partículas suspendidas como suciedad, polen, escamas, materiales orgánicos, minerales insolubles, etc.
2. Materiales solubles como calcio, magnesio, zinc, fierro, metales pesados disueltos, gases, etc.
3. Contaminantes orgánicos de procedencia natural de vegetales.
4. Contaminantes bacterianos y productos de desecho de los mismos (pirógenos o endotoxinas).

En muchos municipios adicionan cloro como una medida del control microbiológico. El nivel de cloro libre puede disminuir durante la distribución a través de la tubería.

El análisis del agua de abastecimiento es esencial para el diseño del sistema de tratamiento.

La selección del método de purificación depende de la calidad del agua, requisitos, facilidades de espacio, y costos de operación.

Un sistema de tratamiento se divide en dos secciones principales: **el pretratamiento y la purificación.** El pretratamiento consiste en un lecho profundo de filtración, adsorción por carbón activado y un suavizador. La purificación consiste en un sistema de intercambio iónico, ósmosis inversa, destilación o la combinación de éstas. (1-3, 5, 9-11, 21, 22)

PRETRATAMIENTO

El pretratamiento de agua es una medida para proveer agua de calidad para su posterior desionización, eliminando sólidos suspendidos, sólidos finos que dan turbiedad y color, materiales coloidales, cloro y contaminantes orgánicos, principalmente por filtración en arena y adsorción por carbón activado.

Los prefiltros y suavizadores remueven partículas en el orden de 10 a 50 micrómetros de rango, como las algas filamentosas. (1-3, 24, 25)

FILTRACION DE PROFUNDIDAD

El primer paso en pretratamiento es la filtración por un tipo de filtro, usualmente de profundidad, entre los que se encuentran los de arena, antracita y cuarzo y los filtros multimedia. Este tipo de filtro remueve el 98 % o más de todos los sólidos suspendidos, no disminuye los sólidos totales disueltos o bacterias, debido a que el tamaño del poro es muy grande.

Los filtros multimedia son similares a los de arena pero proveen una distribución más homogénea de los sólidos particulados a través del lecho. (14, 23-27)

ADSORCION CON CARBON ACTIVADO

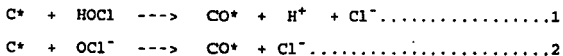
Un filtro de carbón activado tiene dos funciones primarias: remover los desinfectantes residuales que están presentes en el agua de abastecimiento y remover los constituyentes orgánicos.

El carbón activado granular sirve como protección a las resinas de intercambio iónico, ya que adsorbe al cloro residual que oxida a las resinas de intercambio, disminuyendo gradualmente su capacidad.

El cloro libre en el agua ataca las membranas de la ósmosis inversa. El carbón activado tiene una capacidad de dechlorinación infinita y no requiere procesos regenerativos, sólo basta un proceso de retrolavado. (2, 9, 22)

El primer factor que debe tomarse en cuenta para la selección de un filtro de carbón es la habilidad del filtro para remover el cloro residual u otros oxidantes resultantes de la desinfección municipal del agua de abastecimiento. La desinfección se lleva a cabo por el uso de cloro gaseoso, hipocloritos, cloraminas y/o ozonización después de la clorinación.

Química de la remoción de cloro : un filtro de carbón activado remueve el cloro residual del agua cruda abastecida, por adsorción para formar óxidos en la superficie del carbón. El cloro disuelto en el agua forma ácido hipocloroso (HOCl) y el ión hipoclorito (OCl^-). Esto es una reacción química que procede según la ecuación 1 y 2:



Donde:

C^* = Superficie de carbón activado

CO^* = El óxido en el carbón.

El cloro adsorbido no puede ser removido por un simple lavado del filtro de carbón.

Las cloraminas también se adsorben por el carbón activado. Debido a que los equilibrios involucran la remoción de cloraminas por el carbón activado, ésta no es tan rápida como la remoción del ión hipoclorito por el carbón activado. Las cloraminas pueden existir como monoaminas, diaminas o tricloroaminas; la cantidad relativa de cada una está en función del pH. La afinidad del carbón activado por cada uno de estos compuestos es crítica porque involucra un mecanismo de multicomponentes que potencialmente pueden causar la elución de uno o más de estos compuestos.

Finalmente, debido a que un filtro de carbón activado es muy efectivo para remover hipocloritos, se deben considerar que causan un crecimiento microbiano potencial en la porción baja del filtro, el cual contiene un área cálida, oscura y húmeda con abundante material carbonatado que mantiene dicho crecimiento.

Remoción de orgánicos: el segundo factor a considerar en la selección de un filtro de carbón activado es la habilidad del filtro para remover los contaminantes orgánicos.

La capacidad para remover orgánicos depende del área de

superficie, tamaño de poro, fuente y método de manufactura del carbón adsorbente; y las características de los compuestos orgánicos como peso molecular, polaridad, concentración, pH, temperatura y tipo de sal.

Si la remoción de cloro residual no es requerida, la remoción de orgánicos se puede llevar a cabo con eficiencia por el uso de varios adsorbentes sintéticos como son IRA-938 o IRA-904. Cada adsorbente puede mostrar una variación en la capacidad para remover orgánicos, dependiendo de las características del agua abastecida. Todos estos adsorbentes pueden ser periódicamente regenerados con sosa cáustica o ácido, los cuales sanitizan los lechos. Si se requiere la remoción de cloro residual, se puede usar una mezcla de carbón activado y resina Duolita A-7 como alternativa. El carbón activado remueve el cloro residual y la resina remueve los orgánicos. La mezcla también puede ser regenerada con hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, dando una sanitización periódica del lecho.^(9, 24)

SUAVIZADORES

El más común de los intercambiadores iónicos es el suavizador de agua. La suavización es un mecanismo por el cual los iones que dan la dureza al agua como calcio y magnesio son intercambiados por iones sodio en una columna de resina. Esto se

usa para prevenir la formación de carbonato de calcio y sulfato de calcio en las membranas del equipo de ósmosis inversa. También el suavizador se emplea para remover compuestos orgánicos. El suavizador funciona de acuerdo al siguiente proceso:

-Primero el agua dura que contiene iones calcio y magnesio entra a la columna de intercambio iónico.

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

-El intercambio es iniciado, algunos de los iones calcio y magnesio son adsorbidos por las resinas que liberan dos iones sodio por cada ión calcio o magnesio.

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

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

-La cama de resina puede ser regenerada por adición de una solución que contenga iones sodio, como cloruro de sodio.

Los compuestos orgánicos iónicos son extraídos del agua cruda por reemplazo con iones cloruro liberados por una resina de

intercambio aniónico, que tiene una estructura macro-reticular con grandes poros que permite que los aniones orgánicos voluminosos sean eluidos durante la regeneración. En algunas ocasiones una resina macro-reticular con grandes poros se emplea para remover partículas coloidales del agua.

Los suavizadores son generalmente más vulnerables a la contaminación microbiana, debido a que las camas son regeneradas con cloruro de sodio, el cual no tiene el efecto germicida como lo tiene el ácido y la base en las columnas de intercambio iónico. (1-3, 10, 11, 22, 23, 28)

PURIFICACION

PROCESO DE INTERCAMBIO IONICO

El intercambio iónico remueve de una agua cruda los iones indeseables (como iones calcio, cloruro y magnesio), transfiriéndolos a un material sólido, llamado intercambiador iónico, el cual los acepta cediendo un número equivalente de iones de una especie deseable que se encuentra almacenada en el esqueleto del intercambiador de iones. El intercambiador iónico tiene una capacidad limitada para almacenar iones en su esqueleto, llamada capacidad de intercambio; en virtud de esto, llegará finalmente a saturarse con iones indeseables. Entonces se

lava con una solución fuertemente regenerante que contiene la especie deseada de iones, los que sustituyen a los iones indeseables acumulados, dejando el material de intercambio en condición útil. Esta operación es un proceso químico cíclico, y el ciclo completo incluye un ordinario retrolavado, regeneración, enjuague y servicio.

Los intercambiadores iónicos que se emplean en el acondicionamiento de agua son estructuras en forma de esqueleto que poseen muchos sitios para intercambio iónico. El esqueleto de plástico insoluble es un ión de enorme tamaño cargado eléctricamente para retener iones de carga opuesta. Los intercambiadores con sitios cargados negativamente son intercambiadores de cationes, puesto que retienen iones cargados positivamente. Los intercambiadores de aniones tienen sitios positivamente cargados y, en consecuencia, toman los iones negativos. La estructura del plástico es porosa y permeable, de modo que la partícula de intercambio iónico entera participa en el proceso.⁽⁴⁾

La desionización se usa para remover iones cuando el agua de abastecimiento contiene un nivel de sólidos totales disueltos entre 150 y 200 ppm, además contiene trazas de impurezas como bario o magnesio o contienen altas concentraciones de orgánicos, coloides o sílica.

La desionización se puede llevar a cabo por un lecho mixto o por dos unidades separadas. (24)

En el proceso de lechos separados las resinas catiónicas y aniónicas están en recipientes a presión (construidos de material resistente al ácido y base). Durante el ciclo en servicio, el agua pasa primero a través de la resina catiónica, intercambiando cationes del agua por H^+ y a través de la resina aniónica donde cambia aniones por OH^- y así se produce agua pura.

Para regenerar las resinas de un lecho mixto las partículas son limpiadas por retrolavado, entonces la resina aniónica y catiónica, las cuales tienen diferentes gravedades específicas, se separan y se regeneran por separado. Finalmente se enjuagan y se remezclan. (6, 23)

INTERCAMBIO ANIONICO

El grupo funcional de un intercambiador de aniones es una amina, el equivalente orgánico del amoniaco. Los intercambiadores de base débil contienen un grupo de aminas secundarias o terciarias, $RR'-NH$ o $RR'-N-R''$, que puede adsorber ácidos fuertes. Los intercambiadores de base fuerte contienen una amina cuaternaria $RR'R''R'''N.Cl$, que puede intercambiar aniones. La resina cuaternaria más común tiene la fórmula $-R.N(CH_3)_3.Cl$ y su forma estructural está representada en la figura 1.

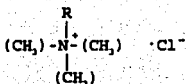
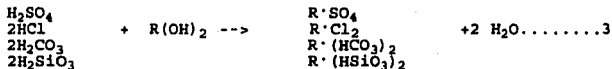
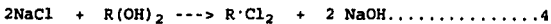


Figura 1: Forma estructural de una resina cuaternaria empleada en el intercambio aniónico, donde R es la matriz polimérica.

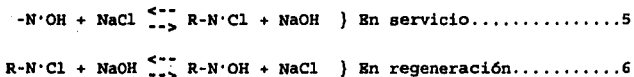
El uso más común de los intercambiadores de una base fuerte lo tienen en la remoción completa de los aniones del efluente en el intercambiador de hidrógeno, para producir agua desmineralizada, como se muestra en la ecuación 3:



Esta resina de intercambio es regenerada con NaOH. En esta forma el intercambiador puede también convertir sales neutras en cáusticos, lo cual se conoce como separación de sal, como se ilustra en la ecuación 4:



Las resinas de intercambio aniónico que tienen grupos de aminas primarias ($-NH_2$), secundarias ($-NHR$) y terciarias ($-NR_2$), se enlazan a la matriz de la resina. Las resinas con grupos de amina cuaternaria son resinas de intercambio aniónica fuertemente básica, denotada $R-N^+OH$, las resinas débilmente básicas tienen otro grupo amino, cuando entran en contacto con una solución salina, la resina fuertemente básica provoca la siguiente reacción reversible, ecuación 5 y 6:

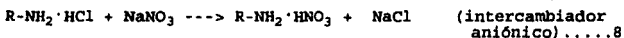


La resina aniónica fuertemente básica remueve todos los aniones disociados, incluyendo bicarbonato, sulfato, cloruro y sílica. Tienen una capacidad de baja a moderada y deben ser regeneradas con álcali fuerte como hidróxido de sodio. Este tipo de resina se usa, si es necesario, para remover dióxido de carbono o sílica.

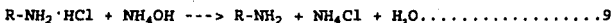
La resina de intercambio aniónico débilmente alcalina no puede dividirse y cambiar con sales neutras como cloruro de sodio o cloruro de calcio, pero puede dividirse con sales básicas como hidróxido de amonio y remover aniones asociados con ácidos libres. No remueven dióxido de carbono ni sílica.

Estas resinas son regeneradas con amonio. Las ecuaciones 7, 8, y 9 indican las reacciones típicas de estas resinas.

En servicio:



En regeneración:



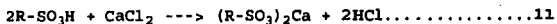
INTERCAMBIO CATIONICO

Los dos tipos comunes de resinas de intercambio catiónico son resinas fuertemente ácidas con grupos de ácido sulfónico $R-SO_3H$ y resinas débilmente ácidas con grupo carboxílico $R-COOH$, donde R representa la matriz polimérica.

Una solución acuosa de una sal de referencia en contacto con la resina fuertemente ácida produce la siguiente reacción, como se muestra en las ecuaciones 10, 11 y 12, donde se muestra que dichas reacciones son reversibles, ya que las resinas pueden ser regeneradas de la forma sódica a la forma ácida con ácido fuerte como ácido clorhídrico o sulfúrico. La resina de intercambio fuertemente catiónica, remueve todos los cationes.

Cada resina tiene una capacidad moderada de intercambio.

En servicio:

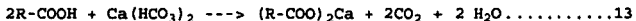


Regeneración:



Las resinas de intercambio débilmente catiónicas se disocian solo bajo condiciones alcalinas no con sales neutras como cloruro de sodio y cloruro de calcio, solamente los cationes se enlazan con la alcalinidad, como bicarbonato o hidróxido, cualquier catión asociado con cloruro o sulfato no es removido.

La ecuación 13 muestra la reacción para esta resina.



El proceso de regeneración ayuda a remover bacterias de las camas de resina por las altas velocidades de flujo de la operación de retrolavado y a la acción de la sanitización del tratamiento químico usado. La población bacteriana se incrementa progresivamente durante la desmineralización, pero la temperatura y la velocidad de flujo en la regeneración hace que disminuya la

velocidad de crecimiento. (1, 2, 4, 9-11, 28)

OSMOSIS INVERSA

La separación, concentración y purificación de especies químicas existentes en un gas o mezclas de líquidos es de gran importancia en la industria farmacéutica. La ósmosis inversa ha sido utilizada para producir agua de alta pureza tanto para la industria farmacéutica como para la eléctrica, alimenticia y química en general. (9, 20).

El tratamiento por ósmosis inversa remueve gran cantidad de sales disueltas, partículas, bacterias y material pirogénico.

La ósmosis inversa es un proceso de filtración por membrana en el que se fuerza el agua a pasar a través de una membrana semipermeable, eliminando una parte de los componentes disueltos y de las impurezas suspendidas; la calidad del agua obtenida depende de la calidad del agua abastecida. (1, 2, 4, 19, 20)

La membrana está definida como cualquier barrera entre dos fases, la cual limita el transporte de varias especies químicas en un camino específico. Una membrana puede ser homogénea o heterogénea, porosa o compacta, simétrica o asimétrica, neutra o iónica. Las membranas homogéneas son una película densa, a través

de la cual ocurre el paso de varias especies químicas causado por un gradiente de presión o concentración. El mecanismo de transporte se llama mecanismo de disolución-difusión, por el cual hay una disolución de una especie química en la película, seguido de esto es la difusión en la membrana y finalmente la absorción en el lado opuesto. Las membranas asimétricas combinan las características de las membranas homogéneas y microporosas. Estas membranas están hechas de una clase de polímero muy delgado (0.1 a 2.0 micrómetros), soportado por otro más grueso, una clase de polímero más poroso (100 a 200 micrometros). Como el flujo, a través de la membrana, es inversamente proporcional a la clase de polímero menos grueso, el resultado es mucho más alto que aquel en el que se obtiene con una membrana homogénea gruesa sin causar bajas excesivas de la selectividad.

La ósmosis ocurre cuando el disolvente pasa a través de la membrana al lado de la solución. La presencia de un soluto causa un potencial químico, induciendo al fluido a transportarse por la membrana. Como regla general, la fuerza causada por el transporte de una especie química a través de una membrana es el gradiente de este potencial químico entre las dos fases de la misma membrana. La presión osmótica del sistema es la presión exacta que debe ser aplicada del lado de la solución para detener el flujo del disolvente a través de la membrana. (9, 29)

La ósmosis inversa usa una presión para separar el agua de sus contaminantes. En la ósmosis inversa una bomba aplica una gran presión, mayor a la presión osmótica del lado de la solución para invertir el flujo y dirigir el disolvente al lado del disolvente puro.

En realidad la membrana es "no ideal". Algunos solutos pasan a través de la membrana del lado del disolvente puro. La presión efectiva que dirige la fuerza a través de la membrana, puede ser definida como la presión mínima aplicada a la presión osmótica neta.

Típicamente el funcionamiento de la membrana es caracterizado en términos de flujo y separación. El flujo es la velocidad del solvente puro transportado por unidad de área de la membrana y separación es un cambio relativo en concentración del disolvente puro, el % de separación se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de separación} = 100 \times \frac{C_f - C_p}{C_f}$$

Donde : C_f = sales en la corriente libre

C_p = sales en la corriente del producto.

Los avances en la investigación de membranas ha sido para producir membranas de ósmosis inversa de alto flujo y reinyección, excelente resistencia química a pH y oxidantes.⁽¹⁾

En la filtración los sólidos suspendidos son removidos sobre la superficie de la membrana. Si los sólidos suspendidos son viscosos o de fácil compresión en la superficie, la membrana puede llegar a obstruirse como cualquier otro medio de filtración y las velocidades de filtración pueden reducirse a niveles de poco uso práctico; entonces debe detenerse el proceso y puede requerirse el reemplazo de la membrana. Las membranas en la filtración remueven poco material coloidal o disuelto. La eficiencia con la cual son removidos los sólidos suspendidos muy finos, depende primeramente del tamaño y de la forma de los poros. En operación normal, las membranas usadas en ósmosis inversa pueden ensuciarse por escamas minerales, material biológico, partículas coloidales y constituyentes orgánicos insolubles. Las membranas de ósmosis inversa deben ser limpiadas periódicamente con sustancias químicas. La selección del agente químico de limpieza debe estar basado en el uso final del agua o del producto y características de la membrana.^(4, 10)

Las membranas de ósmosis inversa están construidas por la formulación de polímeros complejos. En la industria farmacéutica se usan dos tipos de membranas: acetato de Celulosa (CA) y las

membranas compuestas de películas delgadas hechas de un polímero de Poliamida aromática (TFC).⁽²²⁾

Las membranas de acetato de celulosa tienen dos limitaciones, la primera es que son susceptibles a degradación por ataque biológico. Las membranas de acetato de celulosa son generalmente operadas usando agua cruda con un contenido de cloro residual para prevenir dicho ataque. Segundo, el acetato de celulosa se hidroliza a celulosa si el pH no se encuentra en el rango de 4.5 a 7.5. Consecuentemente el pH se puede controlar entre 4.5. y 7.5 para minimizar la hidrólisis.

Las membranas de poliamida no son susceptibles al ataque biológico y resisten la hidrólisis. Pueden, usualmente, ser operadas en un rango de pH de 4 a 11. Sin embargo la membrana sí es afectada por el cloro.^(20, 21, 24)

DESTILACION

El camino tradicional para producir agua para la fabricación de inyectables ha sido la destilación. Existen tres métodos para destilar el agua: los métodos de destilación usados en la purificación de agua son de efecto de destilación simple, donde el agua es evaporada y condensada en una etapa simple; multidestillación, donde el calor latente en el vapor destilado

forma un efecto o vaporiza el agua en el siguiente efecto; y compresión de vapor, en el cual el calor latente se recupera en el evaporador y se usa con el fin de comprimir el vapor para elevar la temperatura y la presión para ser usadas como la fuente de calor en el evaporador. La compresión de vapor es generalmente más económico en las grandes capacidades de agua purificada. La destilación sigue siendo la técnica preferida para la producción de agua para inyectables. (1, 19, 23, 24)

ULTRAFILTRACION

La ultrafiltración es una tecnología relativamente nueva, se emplea en sistemas de agua de alta pureza, la ultrafiltración ofrece una herramienta viable para el control de los parámetros requeridos para la producción de agua purificada e incluso para la fabricación de inyectables. El inconveniente es que este método no es oficial. La ultrafiltración no remueve material iónico. (24)

La ultrafiltración es un proceso de membrana a baja presión, en la cual el rechazo de impurezas o partículas, está en relación al tamaño de poro en la estructura de la membrana. Las membranas de ultrafiltración pueden ser fabricadas para retener moléculas de pesos moleculares específicos, usualmente entre 6000 y 300000 daltons en las membranas usadas en el tratamiento de agua.

Normalmente las membranas tienen una configuración de fibras y son no biodegradables, con una alta estabilidad a degradación física y química, pueden remover una variedad de contaminantes como: microorganismos, partículas, coloides y macromoléculas, incluyendo pirógenos.⁽¹²⁾

A medida que se hace más pequeño el tamaño del poro de la membrana, o sea, muy por debajo de 0.1 micrómetros, aumenta sustancialmente la diferencia de presión requerida para producir velocidades aceptables de flujo. Las membranas de ultrafiltración pueden dañarse permanentemente por el calor o presión excesiva causando que disminuya drásticamente el flujo. Algunas son hechas de materiales de polisulfonas, las cuales exhiben una gran estabilidad al pH y tolerancia a ciertos sanitizantes químicos y limpiadores.^(14, 15, 20)

1.3. VALIDACION

La validación de un proceso es una manera de asegurar que se cumple con la función para la cual fue diseñado, mediante el aporte de una evidencia documentada.

El paso más importante en la validación es definir claramente el sistema. Un método efectivo para establecer una definición de cada uno de los subsistemas, es dividir el sistema

en módulos en que cada uno realiza una función determinada. Cada uno de estos módulos puede ser validado individualmente, es decir, demostrar cuál fue el propósito para el cual fue hecho. Finalmente todos los módulos validados se evalúan en una interacción entre ellos y se demuestra el propósito del sistema.⁽¹³⁾

El propósito de la validación de un sistema de agua es demostrar la capacidad del sistema de tratamiento para proveer continuamente la calidad de agua con los atributos especificados. Esto no sólo mide los aspectos físicos del sistema, sino que también todos los procedimientos relacionados y procesos de monitoreo y control sujetos a la validación del proceso.⁽¹⁴⁾

La ingeniería del diseño en el sistema de tratamiento de agua y los atributos destinados al agua tratada son la estrategia principal para asegurar el funcionamiento del sistema de tratamiento bajo condiciones específicas para encontrar las condiciones de operación futuras. Para proveer el funcionamiento se debe demostrar (por medio de documentación) que el sistema de tratamiento de agua produce consistentemente la cantidad y calidad de agua especificada cuando se opera y mantiene de acuerdo a lo especificado en procedimientos de operación y de mantenimiento.⁽¹⁵⁾

En otras palabras la validación de sistemas de agua involucra los siguientes conceptos:

- Definición del propósito del sistema.
- Definición del sistema y de cada subsistema, configuración del equipo y de diseño, plan de operación y plan de control.
- Definición del propósito de cada subsistema.
- Desarrollo y ejecución del plan de calificación, usando calificación de las instalaciones, calibraciones y calificación operacional.
- Desarrollo y ejecución del protocolo de validación.
- Desarrollo de un método para proteger el estado de control, establecer e implementar cambios de control, incluyendo un sistema para revalidación.
- Complemento del plan de validación por evaluación y suma de resultados.
- Documentar lo realizado en un reporte.

DEFINICION DEL PROPOSITO DEL SISTEMA

Los sistemas de tratamiento de agua están diseñados para producir consistentemente la cantidad requerida de agua que cumpla con la calidad predeterminada por estándares.

DEFINICION DEL SISTEMA Y CADA SUBSISTEMA

Ya que uno de los pasos más importantes en la validación del sistema de agua es definir claramente el sistema, es necesaria la definición del sistema total incluyendo diseño de equipo y su configuración, es decir, definir físicamente el sistema por medio de diagramas y datos técnicos de operación de cada uno de los subsistemas, indicando claramente la localización de válvulas, bombas, puertos de muestreo, medidores de flujo, conductividad, temperatura, etc.

DEFINICION DEL PROPOSITO DE CADA SUBSISTEMA

Cada sistema está diseñado para una gran variedad de condiciones de abastecimiento; por lo cual se deben establecer las condiciones bajo las cuales cada subsistema está diseñado, estas condiciones incluyen velocidades de flujo, rangos de temperatura y presión, concentraciones de impurezas, así como la función principal de cada uno. El objetivo de esto es satisfacer los requisitos de calidad del agua para cada subsistema con los cuales se controla el proceso de producción de agua.

PLAN DE CALIFICACION

La calificación cubre actividades de prevalidación e incluye aspectos tales como:

CALIFICACION DE LA INSTALACION

Se define como la verificación documentada de que todos los aspectos de la instalación cumplen las intenciones para las cuales fueron diseñadas y las recomendaciones de manufactura consideradas.

La calificación de la instalación incluye el establecimiento de una información conveniente, manuales, modelo de los equipos, número de serie, capacidad, materiales de construcción y alguna otra información específica. También incluye la documentación de los resultados de las inspecciones, cuestionarios preformulados para confirmar el material de construcción, dimensiones, etc.

CALIBRACIONES

La calibración de controles mecánicos e instrumentos es un requisito específico en la prevalidación. Es importante la calibración de medidores, indicadores y/o controles de pH, temperatura, conductividad y también un adecuado procedimiento de operación para la calibración de los componentes del sistema para mantener el sistema bajo control.

CALIFICACION DE LA OPERACION

La calificación operacional establece la medida en que cada uno de los componentes del sistema trabaje como debe, es decir, las bombas de liberación de agua trabajan a una velocidad y presión específicas, las válvulas cierran y abren apropiadamente y las alarmas y otros controles automáticos funcionan adecuadamente. Si se usan filtros de retención de microorganismos, su capacidad de retención se debe mantener durante el período de servicio específico. Los parámetros (velocidad de flujo, presión, temperatura, etc.) son establecidos por el fabricante como los indicadores más importantes de fabricación que deben ser chequeados. Estos datos proveen una línea base para el chequeo de rutina. El chequeo periódico del sistema se realiza para asegurar si opera dentro de los límites pre-establecidos.

PROTOCOLO DE VALIDACION

Es un plan escrito que describe la manera en la cual los datos son generados y analizados en orden para obtener evidencia documentada de que el sistema cumple el propósito para el cual fue hecho y opera en un estado de control. El protocolo de validación puede tener referencia de otros documentos, que pueden generarse durante la prevalidación. Todos los protocolos, tanto

para calificación operacional, como de calificación de la instalación o de un equipo nuevo o un proceso, deben tener el mismo formato básico, el cual contendrá cada uno de los siguientes rubros.

OBJETIVO DE LA VALIDACION

Descripción de las razones por las cuales se lleva a cabo el estudio de validación, así como los resultados esperados.

ALCANCE

Es lo que está incluido en el estudio de validación.

DESCRIPCION DETALLADA DEL EQUIPO/PROCESO

Diagramas de equipo, diagramas de flujo del proceso y otros documentos con los cuales se ayuda a la descripción del proceso.

PROCEDIMIENTO

El protocolo debe contener los muestreos y análisis detallados.

CRITERIOS DE ACEPTACION

Son los criterios de aceptación de cada análisis que debe cumplir cada uno de los componentes del sistema o el sistema en general.

Un protocolo formal debe ser lo más completo posible, debe incluir definiciones claras de lo que se va a validar.

EVALUACION DE RESULTADOS

Los datos obtenidos se deben presentar graficamente si es posible, esta representación de los resultados ayuda a reconocer la relación entre las variables.

Mediante un análisis estadístico de los datos obtenidos del análisis fisicoquímico y microbiológico del agua de los diferentes puntos del sistema, se debe demostrar que las variaciones en el agua de abastecimiento no afectan adversamente la operación del sistema o la calidad del agua obtenida.

REPORTE DE VALIDACION

Una vez que se han recopilado los datos y se ha realizado el análisis de los resultados, la última parte en la validación es

la elaboración del reporte final, que debe ser diseñado por el personal apropiado, responsable de la operación y aseguramiento de la calidad del sistema de agua.

El reporte de validación es un documento con la conclusión de la calificación de la instalación y operación del equipo. El reporte debe contener toda la información referente al sistema porque ésto puede servir como una documentación primaria para inspecciones posteriores cuando se requiera hacer cambios en el sistema.

En el reporte de validación se incluyen todas las desviaciones del protocolo, las razones de las mismas y su impacto en la validación.

Las recomendaciones y conclusiones se explican con detalle y se presentan en el orden en el cual aparecieron en el protocolo. (1, 5, 7, 11, 15, 19, 27, 31-33)

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Los productos inyectables están diseñados para usarse por introducción a través o debajo de una o más capas de la piel o membranas mucosas. Debido a que son introducidos dentro de compartimentos internos del cuerpo y están en contacto con la primer línea de defensa del organismo, éste es, la piel y las membranas mucosas, deben protegerse de contaminación microbiológica y de componentes tóxicos. Por lo cual todos los procesos y componentes involucrados en la preparación de formas farmacéuticas deben ser seleccionados y diseñados para eliminar, tanto como sea posible, la contaminación de todo tipo, física, química o microbiológica.⁽³⁴⁾

Uno de los componentes principales de los productos inyectables es el agua que tiene remarcadas propiedades como disolvente y es un vehículo ideal para un gran rango de medicamentos, sin embargo, el agua natural contiene un gran número de contaminantes químicos y microbiológicos, que pueden reaccionar con el principio activo o adversamente afectar al paciente, por lo que es necesario que el agua usada en la manufactura de medicamentos sea purificada y que su calidad cumpla con lo definido por Farmacopea.⁽²⁾

Los tipos de agua para el uso en la manufactura de formas farmacéuticas deben ser purificadas por destilación, ósmosis inversa o intercambio iónico obteniendo agua para inyectables y agua purificada, respectivamente. La única diferencia entre estos dos grados de agua es que el agua para inyectables durante su producción no debe haber microorganismos, y si están presentes no deben producir sustancias pirogénicas. (22)

La características de estos diferentes tipos de agua se muestran en la tabla I.

Para lograr tener esta calidad constante, el sistema de tratamiento de agua debe ser considerado como un proceso de manufactura; es importante reconocer que el sistema total y no cada subsistema tiene el propósito de producir agua de una calidad química y microbiológica aceptable. Dichos sistemas incluyen la instrumentación para monitorear continuamente ciertas cualidades relativas a los atributos del proceso, también como planes de muestreo, procedimientos y métodos de análisis. Todo acompañado por niveles de alerta y acción, diseñados para medir la calidad y para llevar a cabo la corrección cuando difiera de los estandares establecidos. La manera en la cual cada subsistema está diseñado, opera y se controla, puede influir en la capacidad del sistema total para mantener tanto la calidad fisicoquímica como microbiológica. (23, 24)

Y sólo mediante la validación se puede asegurar que el sistema cumpla con los atributos necesarios.

Para llevar a cabo la validación es necesario contar con un programa que cumpla con los siguientes puntos:

- Definición del propósito del sistema.
- Definición del sistema y de cada subsistema.
- Definición del propósito de cada subsistema.
- Desarrollo del plan de calificación
- Desarrollo del protocolo de validación.
- Implementar cambios de control incluyendo un sistema para revalidación.
- Evaluación y suma de resultados.
- Documentación. (reporte)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El agua empleada en la fabricación de inyectables presenta uno de los niveles más críticos de calidad y su obtención presenta una serie de problemas por proliferación de microorganismos y contenido de impurezas químicas que pueden reaccionar con el principio activo, por lo cual, es necesario que el equipo empleado para su producción cumpla con ciertas características de diseño y operación.

Los sistemas de tratamiento de agua incluyen la instrumentación para mantener los niveles aceptables de calidad química por monitoreo continuo de la calidad como pH y conductividad. La calidad microbiológica no puede ser monitoreada continuamente en línea por instrumentos, por lo que representa una razón mayor para validar el sistema de tratamiento de agua.⁽¹³⁾

Mediante la validación del sistema se logra determinar los límites de operación y puntos críticos para tener un control total del sistema y no afectar el proceso de producción de agua y la calidad de la misma.^(14, 15)

4. OBJETIVO GENERAL

Obtener evidencia documentada de que el sistema generador por ósmosis inversa producirá efectiva y consistentemente agua de la calidad fisicoquímica y microbiológica especificada para la fabricación de inyectables.

4.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- Recopilar información sobre sistemas de purificación de agua.
- Elaborar procedimientos estándar de operación de los equipos que constituyen el sistema.
- Realizar la inspección técnica del sistema.
- Realizar la calificación operacional del sistema.
- Elaborar un protocolo de validación del sistema.
- Realizar la validación fisicoquímica y microbiológica del agua producida por el sistema.
- Realizar el análisis estadístico de los resultados obtenidos en la validación.
- Concluir la validación del sistema.
- Documentar lo realizado mediante un reporte.

5. HIPOTESIS DE TRABAJO

Al establecer, mediante la validación del sistema los valores de los parámetros a los cuales los subsistemas deben operar y mantenerse constantes, aseguraremos que el agua producida cumplirá con la calidad requerida para la fabricación de formas farmacéuticas inyectables.

6. MATERIAL Y METODO

6.1. MATERIAL

Matraz Erlenmeyer de 125, 250, 500 ml.

Matraz volumétrico de 100, 250, 500 y 100 ml.

Pipetas graduadas de 1, 5, 10, 25 ml.

Pipetas volumétricas de 1, 3, 4, 5, 9, 10, 50, 100 ml.

Vasos de precipitado de 100, 150, 250, 600 ml.

Tubos de ensayo de 18 x 150

Tubos de Nessler de 50 ml.

Gradilla, espátula y perilla de succión.

Microbureta de 10 ml

Probeta de 100 ml.

6.2. EQUIPO

Balanza analítica Marca: CHYO

Horno de despirogenización Marca: RIOSSA HFC-82

Autoclave AMSCO UME-3548-RPD

Potenciómetro BECKMAN 40

Espectrofotómetro BECKMAN DU65

Sistema MILLIFLEX 100 y accesorios.

Filtro de arena

Marca: CAUDA

Modelo. PPF-70T

| | |
|---------------------------------|------------------|
| Filtro de carbón | Marca: CAUDA |
| Modelo: FC-30-1 | |
| Columnas de intercambio ionico | Marca: CAUDA |
| Modelo: D-30-2-30-2 | |
| Desmineralizador de lecho mixto | Marca: CAUDA |
| Modelo: DLM-38-4 | |
| Equipo de ósmosis inversa | Marca: MILLIPORE |
| Modelo: RO/60 | |

6.3. REACTIVOS:

Cromato de potasio
Nitrato de plata 0.1 N
Hidróxido de sodio 1 N
EDTA 0.05 M
Azul de hidroxinaftol
Sulfato de sodio anhidro
Acido clorhídrico concentrado
Glicerina
Cloruro de bario
Cloruro de potasio
Reactivo Pyrogenet liofilizado
Kit de Merck para cloro residual
Ampula con medio nutritivo Wallerstein de 2 ml
Acido nítrico concentrado

Yoduro potásico mercuríco alcalino

Oxalato de amonio

Hidróxido de calcio

Acido acético 1 N

Acido sulfúrico 2 N

Acido sulfhídrico

Permanganato de potasio 0.1 N

6.4. METODOLOGIA (Figura 2)

a) Se recopiló información bibliográfica sobre sistemas purificadores de agua y la validación de los mismos, así como de límites establecidos oficialmente para impurezas químicas y microbianas para cada uno de las diferentes tipos de agua.

b) Se elaboraron los procedimientos de operación estándar para el sistema, de los cuales se generaron los necesarios para el funcionamiento del sistema, como son:

- Procedimiento No. STA-01: "Procedimiento de Operación del Sistema de Tratamiento de agua".
- Procedimiento No. 05C-08M: "Procedimiento de Muestreo de Agua".
- Procedimiento No. PASTA-01: "Procedimiento de Análisis de Agua".

c) Se realizó la calificación de la instalación del sistema por el procedimiento No. CISTA-01.

d) Se realizó la calificación operacional del sistema y la calibración de los instrumentos de los que consta.

e) Se elaboró el protocolo de validación del sistema de Tratamiento de Agua. Procedimiento No.: PVSTA

f) Se realizó tanto análisis fisicoquímico como microbiológico de acuerdo a los métodos establecidos en el procedimiento no. PASTA-01 del agua producida por los diferentes equipos de los que consta el sistema, durante un periodo de 60 días consecutivos y por triplicado, siguiendo el procedimiento no. 05C-08M para el muestreo. (1), (2)

g) Se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos, por pruebas de hipótesis para la media y gráficas de control, las cuales se encuentran en el anexo 1

h) Se reportaron las conclusiones de la validación en el reporte de validación correspondiente.

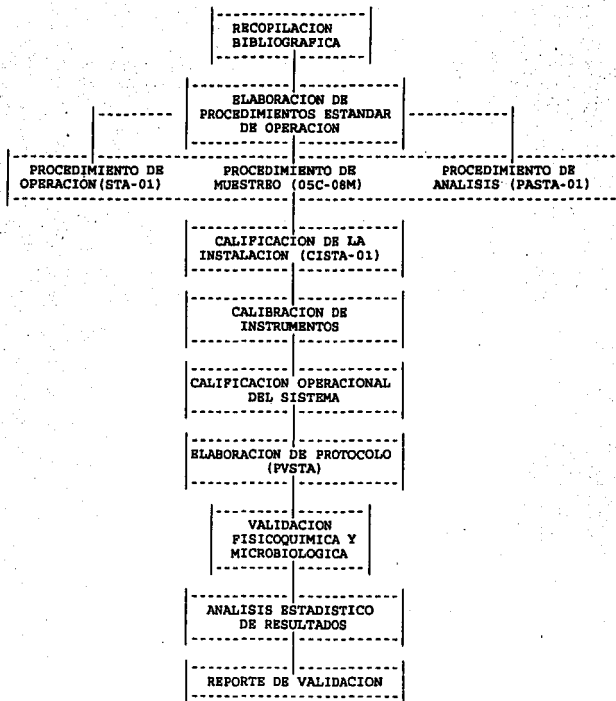


Figura 2. Metodología que se siguió para realizar la validación del sistema de agua para la fabricación de inyectables.

7. RESULTADOS

La figura 3 representa un diagrama de localización del sistema de tratamiento de agua.

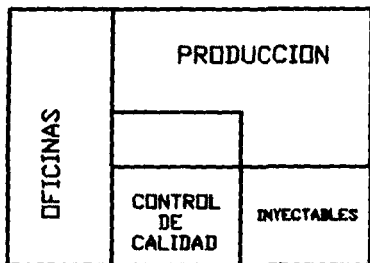
A continuación se presentan los procedimientos de operación elaborados para la realización del estudio de validación del sistema de tratamiento de agua.

El sistema cuenta con un filtro de arena, un filtro de carbón activado, una columna de intercambio catiónico, una columna de intercambio aniónico, un desmineralizador de lecho mixto y un equipo de ósmosis inversa.

7.1. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS

En base a la información recopilada sobre el equipo que constituye al sistema generador de agua se elaboraron los siguientes procedimientos operativos, siguiendo un procedimiento previamente establecido por el laboratorio, en el cual se especifican las puntos que estos deben incluir (Título, número, paginación, fecha de elaboración, próxima revisión, así como las personas responsables de la elaboración, revisión y autorización)

PLANTA BAJA



PLANTA ALTA

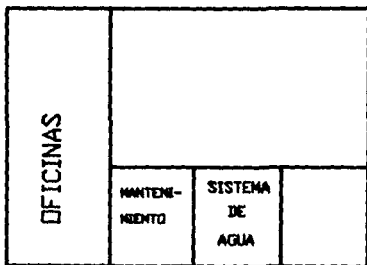


Figura 3: Localización del sistema de agua para la fabricación de inyectables del Laboratorio Farmacéutico HELBER DE MEXICO S.A. DE C.V., en el cual se realizó el estudio para su validación.

**PROCEDIMIENTO DE OPERACION DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA
(STA-01)**

PROCEDIMIENTO DE OPERACION DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA.

PROCEDIMIENTO No: STA-01

PAG. 1 DE 2

FECHA DE ELABORACION
ENERO-1994

PROXIMA REVISION
ENERO-1995

1. OBJETIVO:

Proveer las instrucciones que permitan operar adecuadamente el equipo del sistema de tratamiento de agua para la fabricación de inyectables.

2. ALCANCE:

Sistema de tratamiento de agua (Filtro de arena, filtro de carbón, columna aniónica, columna catiónica, lecho mixto y equipo de ósmosis inversa [R.O.]).

3. RESPONSABILIDADES:

Es responsabilidad del Departamento de Producción, Mantenimiento y Control de Calidad el seguimiento correcto del presente procedimiento.

4. PROCEDIMIENTO:

Ver anexo del presente procedimiento.

4.1. Verificar que las válvulas de servicio de agua cruda (V2) y de alimentación al sistema (V4) se encuentren abiertas.

4.2. Accionar el botón de arranque (sistema eléctrico), con el cual se arranca la bomba de alimentación al sistema (B2).

4.3. Con el regulador de presión T2 llegar a una presión mayor a 3 Kg/cm² en el manómetro M1.

- 4.4. Abrir la válvula de alimentación al filtro de carbón (V6).
- 4.5. Verificar que la presión de flujo de los manómetros de alimentación y de salida del filtro de carbón (M2 y M3) se encuentren entre 2 Kg/cm² y 3 Kg/cm² y abrir la válvula de salida del filtro de carbón (V8).
- 4.6. Abrir la válvula de paso hacia la columna aniónica (V12).
- 4.7. Verificar que las llaves multipuerto solovalve E y F estén en la posición 3.
- 4.8. Abrir la válvula de alimentación al lecho mixto (V14).
- 4.9. Esperar a que la presión de flujo del manómetro del lecho mixto (M4) sea de 2 Kg/cm² a 3.5 Kg/cm² y abrir la válvula de salida del lecho mixto (V21) y la válvula de alimentación al ósmosis inversa (V23).
- 4.10. Esperar a que la presión de manómetro de salida del prefiltro del R.O. (M6) sea de 4 Kg/cm² y encender el R.O. con el botón verde (1) que se encuentra en el tablero del control del ósmosis inversa.
- 4.11. Una vez que ya no se requiera agua para la fabricación de inyectables, apagar el equipo de ósmosis inversa con el botón rojo (0) que se encuentra en el tablero del control.
- 4.12. Cerrar la válvula de entrada al ósmosis inversa (V23).
- 4.13. Apagar la bomba de alimentación del sistema (B2).
- 4.14. Cerrar la válvula de salida del lecho mixto (V21), la válvula de alimentación al lecho mixto (V14), la válvula de paso hacia la columna aniónica (V12), la válvula de salida del filtro de carbón (V8) y la válvula de alimentación al filtro de carbón (V6).

ELABORO

REVISO

REVISO

AUTORIZO

M.B. AGUILAR

QFB A. TREVIÑO

QFB J.L. HERRERA

QFB A. NOGUEZ

LOCALIZACION DE COMPONENTES DEL SISTEMA**EQUIPO:**

| | |
|------|----------------------------------|
| I | Filtro de arena |
| II | Filtro de carbón |
| III | Prefiltro de 5 micras |
| IV | Columna de intercambio catiónico |
| V | Columna de intercambio aniónico |
| VI | Deionizador de lecho mixto |
| VII | Lecho mixto Culligan |
| VIII | Sistema de Osmosis Inversa (RO) |
| IX | Cisterna |
| X | Compresor libre de aceite |

CONTROLES:

| | |
|-----|--|
| T1: | Totalizador de flujo de 5 m |
| T2: | Regulador de presión |
| T3: | Detector de conductividad de IV, V y VI |
| A: | Rotámetro de aire |
| B: | Rotámetro de agua |
| C: | Control automático de retrolavado de filtro de arena |
| D: | Purga del prefiltro |
| E: | Multipuerto solovalve del catión |
| F: | Multipuerto solovalve del anión |
| G: | Control automático programable para la regeneración del deionizador de lecho mixto |
| H: | Trampa reguladora de presión de aire |
| C1: | Celda de conductividad de columna catiónica |
| C2: | Celda de conductividad de columna aniónica |
| C3: | Celda de conductividad de deionizador de lecho mixto |
| C4: | Celda de conductividad de Culligan |
| C5: | Celda de conductividad de entrada al RO |
| C6: | Celda de conductividad de salida del RO |

VALVULAS:

| | |
|----|-----------------------------------|
| V1 | Válvula de paso a la bomba B2 |
| V2 | Válvula de servicio de agua cruda |
| V3 | Válvula de muestreo de agua cruda |

| | |
|-----|---|
| V4 | Válvula de alimentación al sistema |
| V5 | Válvula de muestreo de filtro de arena |
| V6 | Válvula de alimentación al filtro de carbón |
| V7 | Válvula de muestreo de filtro de carbón |
| V8 | Válvula de salida del filtro de carbón |
| V9 | Válvula de enjuague rápido de c. catiónica |
| V10 | Válvula de succión de regenerante de c. catiónica |
| V11 | Válvula de enjuague rápido de c. aniónica |
| V12 | Válvula de paso hacia la columna aniónica |
| V13 | Válvula de succión de regenerante de c. aniónica |
| V14 | Válvula de 2 vias para lecho mixto |
| V15 | Válvula de 2 vias para retrolavado |
| V16 | Válvula de salida de aire |
| V17 | Válvula de empaque de regenerante |
| V18 | Válvula de drenado de lecho mixto |
| V19 | Válvula de muestreo de lecho mixto |
| V20 | Válvula de by-pass al Culligan |
| V21 | Válvula de salida de lecho mixto |
| V22 | Válvula de muestreo de Culligan |
| V23 | Válvula de entrada al RO |
| V24 | Válvula de alimentación al regulador de presión de aire |
| V25 | Válvula de entrada de aire al lecho mixto |
| V26 | Válvula de paso para la entrada al filtro de carbón |
| V27 | Válvula de desfogue |
| V28 | Válvula de paso para retrolavado del filtro de carbón |
| V29 | Válvula de control de presión de salida del f. de carbón |
| V30 | Válvula de salida de gases de columna catiónica |
| V31 | Válvula de paso para salida de columna catiónica |
| V32 | Válvula de salida de gases de columna aniónica |
| V33 | Válvula de paso para salida de columna aniónica |
| V34 | Válvula de inyección de aire para lavado de resinas |
| V35 | Válvula de succión de regenerante de resina catiónica de lecho mixto |
| V36 | Válvula de succión de regenerante de resina aniónica de lecho mixto |
| V37 | Válvula de muestreo para la entrada del RO |
| V38 | Válvula de paso al tanque de almacenamiento de agua de rechazo del RO |
| V39 | Válvula de paso a la cisterna de agua de rechazo del RO |

PROCEDIMIENTO No. STA-01 ANEXO (Continuación)

MANOMETROS:

M1 Manómetro del control T2
 M2 Manómetro de alimentación de II
 M3 Manómetro de salida de II
 M4 Manómetro de presurización de lecho mixto
 M5 Manómetro de entrada al prefiltro del RO
 M6 Manómetro de salida del prefiltro del RO
 M7 Manómetro de salida del filtro del RO
 M8 Manómetro de H
 M9 Manómetro de X

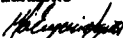
RETROLAVADOS:

R1 Retrolavado del filtro de arena
 R2 Retrolavado del filtro de carbón
 R3 Retrolavado de columna catiónica
 R4 Retrolavado de columna aniónica
 R5 Retrolavado de lecho mixto

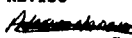
BOMBAS:

B1 Bomba de cisterna
 B2 Bomba de alimentación al sistema de agua
 B3 Bomba del RO

ELABORO


 M. E. AGUILAR

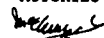
REVISO


 QFB A. TREVIÑO

REVISO


 QFB A. HERRERA

AUTORIZO


 QFB A. NOGUEZ

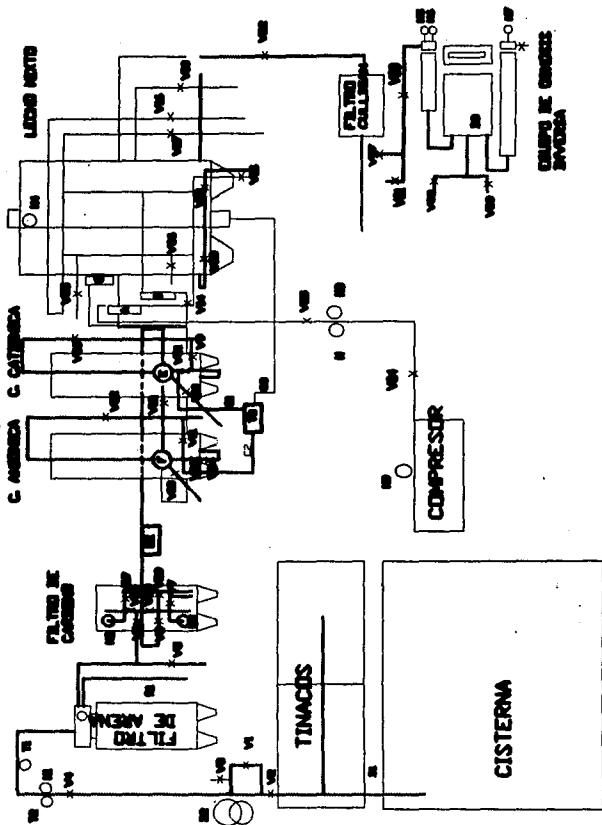


Figura 4: Diagrama general del sistema de agua para la fabricación de inyectables.

PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE AGUA (05C-08M)**PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE AGUA**

PROCEDIMIENTO No: 05C-08M

PAG. 1 DE 3

FECHA DE ELABORACION
ENERO-1994PROXIMA REVISION
ENERO-1995**1. OBJETIVO:**

Proveer las instrucciones para el muestreo de agua en los diferentes puntos del sistema, para su análisis fisicoquímico y microbiológico de agua.

2. ALCANCE:

Sistema de tratamiento de agua (filtro de arena, filtro de carbón, columna catiónica, columna aniónica, lecho mixto, equipo de ósmosis inversa, punto de uso)

3. RESPONSABILIDADES:

Es responsabilidad del personal del Departamento de Control de Calidad la aplicación correcta del presente procedimiento.

4. MATERIAL:**4.1. Recipientes de muestreo:**

a) 3 botellas o matraces de capacidad de 250 ml, que contenga 0.9 ml de tiosulfato de sodio 0.01 N, con tapa de baquelita o torunda de algodón, esterilizados. (para agua potable).

b) 9 botellas o matraces de 250 ml de capacidad, con tapa de baquelita o torunda de algodón, esterilizados (para el desmineralizador, ósmosis inversa y punto de uso).

c) 24 botellas o matraces de 1000 ml de capacidad con tapa de baquelita limpios (para análisis químico de todos los puntos).

4.2. Etiquetas adheribles con la siguiente información:

- Fuente de agua o toma:
- Localización:
- Fecha de muestreo:
- Hora de muestreo:
- Nombre y firma de quien toma la muestra:

4.3. Planos de localización de los puntos de muestreo (ver anexo de STA-01)

4.4. Lámpara de alcohol y solución sanitizante de alcohol al 70%.

5. PROCEDIMIENTO:

5.1. Identificar perfectamente los recipientes de muestreo con las etiquetas adheribles.

5.2. Muestreo:**5.2.1. Para análisis microbiológico:**

5.2.1.1. Sanitizar con solución de alcohol al 70% o flamear la salida de la válvula, manteniendo la lámpara cerca de la toma (aprox. a 10 cm).

5.2.1.2. Abrir la válvula y dejar salir el líquido por 2 minutos. Controlar el flujo de salida, de manera que al tomar la muestra no se produzcan derrames o salpicaduras.

5.2.1.3. Destapar el recipiente de muestreo.

5.2.1.4. Flamear la boca del recipiente.

5.2.1.5. Colocar el recipiente en la salida de la válvula y tomar un volumen aproximado de 150ml. Flamear la boca del recipiente y tapar.

5.2.2. Para análisis fisicoquímico:

5.2.2.1. Colectar en un recipiente de muestreo un volumen aproximado de 900 ml y tapar.

PROCEDIMIENTO No: 05C-08M

PAG. 3 DE 3

5.2.2.2 Cerrar la válvula.

5.3 Conservación de muestras:

Llevar las muestras a control microbiológico lo antes posible, máximo 2 horas, de no ser así, conservar las muestras bajo refrigeración hasta su análisis.

6. REFERENCIAS:

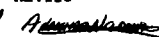
Couriel, B. "Validación de procesos farmacéuticos". AFM, Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica Ac. México, 1982, p 52-68.

ELABORO



M. E. AGUILAR

REVISO



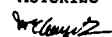
QFB A. TREVIÑO

REVISO



QFB W. HERRERA

AUTORIZO



QFB A. NOGUEZ

PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE AGUA (PASTA-01)**PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE AGUA**

PROCEDIMIENTO No. PASTA-01

PAG. 1 DE 11

FECHA DE ELABORACION
ENERO-1994PROXIMA REVISION
ENERO-1995**1. OBJETIVO:**

Proveer las instrucciones para el análisis químico y microbiológico de agua de los diferentes puntos del sistema.

2. ALCANCE:

Agua obtenida de los diferentes puntos de muestreo del sistema de tratamiento de agua (filtro de arena, filtro de carbón, columna catiónica, columna aniónica, lecho mixto, equipo de ósmosis inversa, punto de uso)

3. RESPONSABILIDADES:

Es responsabilidad del personal del Departamento de Control de Calidad la aplicación correcta del presente procedimiento.

4. EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS**4.1. EQUIPO**

Espectrofotómetro Baeckman DU68 o DU65
 Conductímetro Conductronic
 Potenciómetro Baeckman O40
 Horno de despirogenización.
 Estufa de incubación.
 Campana de flujo laminar.
 Autoclave.
 Sistema de filtración a vacío de cabeza sencilla MILLIFLEX-100

4.2. MATERIAL

Matraz Erlenmeyer de 250 ml
Pipeta volumétrica de 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 50 ml
Pipeta graduada de 10 ml
Pipeta graduada de 5 ml
Pipeta graduada de 1 ml
Probeta de 100 ml
Vaso de precipitado de 100 ml
Vaso de precipitado de 150 ml
Vaso de precipitado de 250 ml
Vaso de precipitado de 600 ml
Unidad de filtración con membrana cuadrículada
Casette para medio de cultivo líquido
Tubos de Nessler de 50 ml

4.3. REACTIVOS

Cromato de potasio
Nitrato de plata 0.1 N
Hidróxido de sodio 1 N
EDTA 0.05 M
Azul de hidroxinaftol
Cloruro de sodio
Sulfato de sodio anhidro
ácido clorhídrico
Glicerina
Cloruro de bario
Cloruro de potasio
Reactivo Pyrogenol liofilizado
Kit de Merck para cloro residual
Ampula de medio nutritivo Wallerstein de 2 ml
Ácido nítrico
Yoduro potásico mercuríco alcalino
Oxalato de amonio
Hidróxido de calcio
Ácido acético 1N
Ácido sulfúrico 2N
Ácido sulfhídrico
Permanganato de potasio 0.1 N

5. PROCEDIMIENTO**5.1. DETERMINACION DE CLORUROS EN AGUA.****METODO A (método interno):**

Tomar 50 ml de muestra de agua, adicionarle 1 ml de cromato de potasio TS. Preparar un blanco con 50 ml de agua destilada. Valorar con Nitrato de Plata 0.1 N, hasta color naranja.

Cálculos:

$$\text{ppm Cl}^- = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} - \text{Bco}) \times N_{\text{AgNO}_3} \times 71000}{\text{Vol. muestra}}$$

METODO B (método FEUM 5a. ed):

A 100 ml de muestra, añadir 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata SR. No debe aparecer opalescencia en la solución luego de transcurridos 15 minutos.

5.2. DETERMINACION DE CALCIO EN AGUA.**METODO A (método interno):**

Tomar 50 ml de la muestra de agua, agregarle 50 ml de agua destilada, 15 ml de hidróxido de sodio 1N y 100 mg de azul de hidroxinaftol.

Preparar un blanco con 100 ml de agua destilada.

Valorar con EDTA 0.05 m hasta color azul.

Cálculos:

$$\text{ppm Ca}^{+2} = \frac{(V_{\text{EDTA}} - \text{Bco}) \times N_{\text{EDTA}} \times 40000}{\text{Vol. muestra}}$$

METODO B (método FEUM, 5a. ed):

A 100 ml de muestra añadir 2 ml de SR de oxalato de amonio. No debe producirse turbidez.

5.3. DETERMINACION DE SULFATOS EN AGUA**METODO A (método interno):****ESTANDAR DE SULFATO**

Pesar aproximadamente 0.1479 g de sulfato de sodio anhidro y aforar a 100 ml con agua destilada (esta solución contiene 100 ppm de sulfato).

Hacer una curva de calibración tomando las alícuotas indicadas a continuación del estándar de sulfato y llevandolas al aforo a 50 ml con agua destilada.

- a) 1 ml que equivale a 2 ppm
- b) 3 ml que equivale a 6 ppm
- c) 5 ml que equivale a 10 ppm
- b) 7 ml que equivale a 14 ppm
- a) 9 ml que equivale a 18 ppm
- b) 10 ml que equivale a 20 ppm
- a) 12 ml que equivale a 24 ppm
- b) 15 ml que equivale a 30 ppm
- b) 20 ml que equivale a 40 ppm

Llevar a cabo el siguiente procedimiento con cada una de las alícuotas.

SOLUCION DE CLORURO DE SODIO

Pesar aproximadamente 240 g de cloruro de sodio, disolverlo en agua destilada que contenga 20 ml de ácido clorhídrico concentrado; aforar a 1000 ml con agua destilada.

SOLUCION DE GLICERINA EN AGUA

Prepara una solución 1:1 de glicerina y agua destilada.

PROCEDIMIENTO:

En matraces Erlenmeyer de 100 ml previamente identificados, tomar los 50 ml correspondientes de cada muestra, 50 ml de cada punto de la curva y 50 ml de agua destilada (Blanco).

A cada muestra adicionar 10 ml de solución de glicerina, 5 ml de solución de cloruro de sodio y 0.3 g de cloruro de bario, agitar hasta completa disolución del cloruro de bario y dejar reposar las muestras por 4 minutos.

Una vez transcurrido el tiempo, leer las muestras a 380 nm, calibrando el espectrofotómetro con el blanco preparado.

Con los datos obtenidos de las soluciones de la curva, hacer una gráfica colocando en el eje de las "X" las ppm de sulfato y en el eje de las "Y" las absorbancias obtenidas.

Una vez que se tiene la curva interpolar las absorbancias de las muestras.

METODO B (método FEUM, 5a. ed):

A 100 ml de muestra añadir 2 ml de SR de cloruro de bario. No debe producirse turbidez.

5.4. DETERMINACION DE pH EN AGUA (método FEUM, 5a. ed)

A 100 ml de muestra de agua, adicionar 0.3 ml de solución saturada de Cloruro de Potasio y determinar su pH con el potenciómetro previamente calibrado.

5.5. DETERMINACION DE CONDUCTIVIDAD EN AGUA (método interno):

Para determinar la conductividad de la muestra de agua, sumergir el electrodo dos centímetros arriba de los orificios que tiene, evitando que queden burbujas; encender y anotar el valor de la pantalla.

Si no es suficiente la escala para la lectura, apagarlo, cambiar la escala y volver a encenderlo.

5.6. DETERMINACION DE CLORO LIBRE EN AGUA (método Kit de Merck)

Lavar la probeta varias veces con la muestra de agua que se va a examinar.

En la probeta vacía adicionar 7 gotas de reactivo 1 (solución amortiguadora). Adicionar una gota del reactivo 2 (solución de DPD)

Adicionar la muestra de agua a examinar hasta la señal de enrase superior y leer inmediatamente el contenido de cloro libre comparando el color de reacción resultante con la escala de colores.

5.7. DETERMINACION DE SOLIDOS TOTALES DISUELTOS (método FKUM, 5a. ed)

Evaporar 100 ml de muestra de agua en un vaso previamente tarado, hasta sequedad y secar el residuo durante 1 hora a 105 °C.

Enfriar el vaso en un desecador y pesarlo.

Determinar la cantidad de sólidos por diferencia de peso.

5.8. DETERMINACION DE PIROGENOS POR EL METODO DE LIMULUS (método interno):

5.8.1. PREPARACION DEL REACTIVO PYROGENT.

Reconstituir el reactivo Pyrogent liofilizado con 1.2 ml de agua libre de pirógenos.

Agitar suavemente durante 30 segundos cuidando de no hacer espuma.

Distribuir 0.1 ml de reactivo reconstituido en los tubos libres de pirógenos (Tubos pyrogen).

5.8.2. PREPARACION DEL CONTROL POSITIVO

Reconstituir el control de la Endotoxina, según las instrucciones de la etiqueta con agua estéril libre de pirógenos.

Agitar 30 minutos manualmente o 5 minutos en vortex.

Diluir la endotoxina con agua estéril libre de pirógenos hasta tener una concentración de 1 Unidades de endotoxina (UE)/ml.

NOTA: Cada dilución debe agitarse en el vortex por lo menos 60 segundos.

5.8.3. OBTENCION DE LA MUESTRA

La muestra debe ser recolectada y preparada utilizando material y reactivos libres de pirógenos.

5.8.4. PROCEDIMIENTO PARA LA PRUEBA CUALITATIVA

Adicionar 0.1 ml de la muestra de agua a cada uno de los tubos pyrogen, que ya contienen el reactivo.

Adicionar 0.1 ml de control positivo (endotoxina 1 UE/ml) a dos tubos pyrogen, que ya contienen el reactivo.

Adicionar 0.1 ml de agua libre de pirógenos (control negativo) a dos tubos pyrogen, que ya contienen el reactivo.

Incubar los tubos 1 hora a 37 °C en incubadora.

NOTA: no abrir la incubadora durante el tiempo de incubación y evitar todo tipo de vibración.

5.8.4.1. INTERPRETACION

PRUEBA POSITIVA: Se forma un gel firme que mantiene su integridad al girar el tubo 180 °.

PRUEBA NEGATIVA: Ausencia total de gel o formación de masa viscosa la cual no mantiene su integridad cuando el tubo se invierte 180 °.

5.8.5. PROCEDIMIENTO PARA LA PRUEBA CUANTITATIVA

Determinar la sensibilidad del reactivo Pyrogenet.

Hacer diluciones dobles de la endotoxina a partir de la dilución 1 UE/ml del reactivo Pyrogenet, en tubos libres de pirógenos.

| | TUBO | CONCENTRACION |
|----|--|---------------|
| A) | 1 ml de endotoxina 1 UE/ml + 1ml de agua libre de pirógenos. | 0.5 UE/ml |
| B) | 1 ml del tubo A + 1 ml de agua libre de pirógenos | 0.25UE/ml |
| C) | 1 ml del tubo B + 1 ml de agua libre de pirógenos | 0.12 UE/ml |
| D) | 1 ml del tubo C + 1 ml de agua libre de pirógenos | 0.06 UE/ml |
| E) | 1 ml del tubo D + 1 ml de agua libre de pirógenos | 0.03 UE/ml |

A cada una de las diluciones se hace la prueba por cuadruplicado como lo indica el método cualitativo.

Los resultados para cada tubo se interpretan como positivo o negativo.

5.8.5.1. INTERPRETACION

La sensibilidad del reactivo Pyrogen es el promedio de la máxima dilución donde da resultado positivo a la prueba.

CUANTIFICACION DE LA MUESTRA PROBLEMA

Diluir la muestra en forma seriada, de modo que las diluciones resultantes contengan la siguiente concentración de endotoxina.

| TUBO | CONCENTRACION |
|--|---------------|
| A) Muestra original | X |
| B) 0.5 ml muestra + 0.5 ml agua libre de pirógenos | 0.5 X |
| C) 0.5 ml tubo B + 0.5 ml agua libre de pirógenos | 0.25 X |
| D) 0.5 ml tubo C + 0.5 ml agua libre de pirógenos | 0.125 X |
| E) 0.5 ml tubo D + 0.5 ml agua libre de pirógenos | 0.06 X |
| F) 0.5 ml tubo E + 0.5 ml agua libre de pirógenos | 0.03 X |

Esta serie de diluciones es probada por duplicado en tubos Pyrogen como lo indica el método cualitativo.

INTERPRETACION

Se registra la dilución más alta positiva para cada una de las pruebas.

El valor promedio de la dilución positiva más alta se utiliza para los cálculos.

$$X = \frac{A}{SR}$$

Donde:

A= Promedio de dilución más alta positiva

SR= Sensibilidad del reactivo

X= Concentración equivalente de la endotoxina estándar U.S.

5.9. DETERMINACION DE AMONIACO (método FEUM, 5a. ed)

Añadir 2 ml de SR de yoduro potásico mercuríco alcalino a 100 ml de muestra. El color amarillo que se produce de inmediato no es mayor que el producido en una solución control que contenga 30 µg de NH₃ añadidos al mismo volumen de Agua de Alta Pureza que el volumen empleado de agua para la muestra.

5.10. DETERMINACION DE BIOXIDO DE CARBONO (método FEUM, 5a. ed)

A 25 ml de muestra añadir 25 ml de SR de hidróxido de calcio. La mezcla debe permanecer transparente.

5.11. DETERMINACION DE METALES PESADOS (método FEUM, 5a. ed)

Ajustar 40 ml de Agua Purificada a un pH de 3.0 a 4.0 empleando solución 1N de ácido acético. Añadir 10 ml de solución reactivo de ácido sulfhídrico recién preparado y dejar reposar la muestra. Al mismo tiempo que se prepare 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 de Nessler apareados y observados desde la parte superior empleando un fondo blanco. El color de la muestra no deberá ser más oscuro que el del control.

5.12. DETERMINACION DE SUSTANCIAS OXIDABLES (método FEUM, 5a. ed)

A 100 ml de muestra añadir 10 ml de solución 2 N de ácido sulfúrico y calentar hasta ebullición. Luego añadir 0.1 ml de solución 0.1N de permanganato de potasio y hervir durante 10 minutos. El color rosado no deberá desaparecer por completo.

PROCEDIMIENTO No. PASTA-01

PAG. 11 DE 11

5.13. DETERMINACION DE CUENTA BACTERIANA (*)

Depositar 100 ml de muestra en la unidad de filtración y seguir el procedimiento VAL-20-001 PROCEDIMIENTO DE OPERACION DEL EQUIPO MILLIFLEX.

Después de filtrar la muestra incubarla a 37°C durante 48 horas. Transcurrido el tiempo de incubación no deberá haber más de 800 UFC/100 ml para agua purificada y no más de 50 UFC/100 ml para agua para la fabricación de inyectables y ausencia de patógenos.

Los criterios de aceptación para cada determinación se dan en el anexo a este procedimiento.

6. REFERENCIAS

Secretaría de Salud. "Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos". 5a. ed. S.S. México, 1988. pp. 477-481.

* International Organization for Standardization, ISO 8199. "Water Quality-General Guide to the enumeration of Micro-Organisms by Culture". 1988.

Nota: Todos los métodos internos han sido validados.

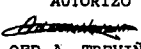
ELABORO


 QFB M. E. AGUILAR

REVISO


 QFB C. LOBATO

AUTORIZO


 QFB A. TREVIÑO


PROCEDIMIENTO NO. PASTA-01 ANEXO

CRITERIOS DE ACEPTACION

Todas determinaciones realizadas por los métodos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos deberán cumplir con los límites establecidos en la 5a. ed. de la misma para agua purificada.

| ESPECIFICACION | AGUA PURIFICADA |
|---------------------------|--|
| DESCRIPCION | líquido transparente inodoro e incoloro |
| pH | de 5 a 7 |
| CLORUROS | No produce opalescencia |
| SULFATOS | No produce turbidez |
| AMONIO | No más oscuro que el estándar |
| CALCIO | No produce turbidez |
| DIOXIDO DE CARBONO | La solución permanece clara |
| METALES PESADOS | No más oscuro que el estándar |
| SUSTANCIAS OXIDABLES | El color rosa no desaparece por completo |
| SOLIDOS TOTALES DISUELTOS | No más de 1 mg/ 100ml |
| CUENTA MICROBIANA | No más de 800 UFC/100 ml |

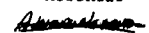
ELABORO


 QFB M.E. AGUILAR

REVISO


 QFB C. LOBATO

AUTORIZO


 QFB A. TREVIÑO

PROCEDIMIENTO No. PASTA-01 ANEXO

CRITERIOS DE ACEPTACION

Todas determinaciones realizadas por los métodos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos deberán cumplir con los límites establecidos en la 5a. ed. de la misma para agua para la fabricación de inyectables.

| ESPECIFICACION | AGUA PARA INYECTABLES |
|---------------------------|--|
| DESCRIPCION | líquido transparente inodoro e incoloro |
| pH | de 5 a 7 |
| CLORUROS | No produce opalescencia |
| SULFATOS | No produce turbidez |
| AMONIO | No más oscuro que el estándar |
| CALCIO | No produce turbidez |
| DIOXIDO DE CARBONO | La solución permanece clara |
| METALES PESADOS | No más oscuro que el estándar |
| SUSTANCIAS OXIDABLES | El color rosa no desaparece por completo |
| SOLIDOS TOTALES DISUELTOS | No más de 1 mg/ 100ml |
| CUENTA MICROBIANA | No más de 50 UPC/100 ml |
| PIROGENOS | No más de 0.25 UE/ml |

ELABORO

M. E. Aguilar
QFB M. E. AGUILAR

REVISO

C. Lobato
QFB C. LOBATO

AUTORIZO

A. Treviño
QFB A. TREVIÑO

PROCEDIMIENTO No. PASTA-01 ANEXO

Para los métodos internos, las determinaciones deberán cumplir con los límites siguientes:

| ESPECIFICACION | PUNTO DE MUESTREO | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------|-----------------|--------------|
| | AGUA POTABLE | FILTRO DE ARENA | FILTRO DE CARBON | COLIMA CAYONTICA | COLIMA ANTONICA | LECHO MIXTO | OSMOSES INVERSA | PUNTO DE USO |
| CLORO RESIDUAL (ppm) | 1.5 | 1.5 | 0 | X | X | X | X | X |
| SULFATOS (ppm) | 50 | X | X | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CALCIO (ppm) | 35 | X | X | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CLORUROS (ppm) | 100 | X | X | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| pH | 7 A 8.5 | 7 A 8.5 | 7 A 8.5 | 2 A 6 | 5 A 11 | 5 A 7 | 5 A 7 | 5 A 7 |
| CONDUCTIVIDAD (µmhos/cm) | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 500 | 5 | 1 | 1 |
| SOLIDOS TOTALES DISUELTOS (mg/100ml) | 50 | 50 | 50 | 25 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| CUENTA MICROBIANA (UFC/100 ml) | X | X | X | X | X | 500 | 50 | 50 |
| PIROGENOS NO MAS DE 0.25 (U/ml) | X | X | X | X | X | X | NEGATIVO | NEGATIVO |

1.- NO SE REALIZA LA PRUEBA

ELABORO

M. E. Aguilar
QFB M. E. AGUILAR

REVISO

C. Lobato
QFB C. LOBATO

AUTORIZO

A. Treviño
QFB A. TREVIÑO

7.2. CALIFICACION DE LA INSTALACION

El sistema de tratamiento de agua se localiza en la parte superior de las instalaciones del laboratorio en un área de 64.75 m³. El agua que abastece al sistema proviene de la red municipal, la cual tiene una calidad de agua potable satisfactoria. El agua se almacena en una cisterna de 30 m³ de capacidad y dos tinacos de 1.2 m³ cada uno, la limpieza del sistema se realiza semestralmente.

El sistema de tratamiento está constituido por un filtro de arena, filtro de carbón, columna de intercambio aniónico, columna de intercambio catiónico, desmineralizador de lecho mixto y un equipo de ósmosis inversa; en la tabla II se presentan las características de diseño e instalación de cada uno de éstos.

EQUIPO

| STA-RFE | CAUDA | CAUDA | CAUDA | CAUDA | MILLIPORE |
|-------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|
| FPF-701 | FC-30-1 | D-30-2-30-2 | D-30-2-30-2 | DLM-38-4 | ROBO |
| 84882 | 89/278 | 89/139 | 89/139 | 89/275-A | ZFNC-1158D |
| FIBRA DE VIDRIO | EPOXY | NO SE TIENEN DATOS | NO SE TIENEN DATOS | HULE NATURAL CALANDREADO | NO SE TIENEN DATOS |
| PRIMARIO ANTI-CORROSIVO | ESMALTE GRIS MARTILLADO | NO SE TIENEN DATOS | NO SE TIENEN DATOS | ESMALTE GRIS MARTILLADO | NO SE TIENEN DATOS |
| 1 | 7 | 6 | 6 | 9 | 5 |
| NO SE TIENEN DATOS | CARBON ACTIVADO MINERAL DGR-8030 | RESINA AMBERLITE IRA-102 | RESINA AMBERLITE IRA-120 | RESINA AMBERLITE IRA-120 E IRA-102 | MEMBRANA TFC POLIAMIDA |
| 2 PIES CUBICOS | 52 LITROS | 2 PIES CUBICOS | 2 PIES CUBICOS | 56 LITROS C/U | NO APLICA |
| PARA RETRO LAVADO | NINGUNO | PARA RETRO LAVADO | PARA RETRO LAVADO | PARA RETRO LAVADO | TABLERO DE OPERACION |
| STA-02 | STA-03 | STA-04 | STA-05 | STA-06 | STA-07 |
| NINGUNA | NINGUNA | NINGUNA | NINGUNA | NINGUNA | 1 |
| NINGUNO | 2 | 1 EN EL SIST. DE AIRE | 1 EN EL SIST. DE AIRE | 1 | 3 |
| NINGUNO | NINGUNO | 1 | 1 | 1 | INTEGRADO |

TABLA II: CARACTERISTICAS DE DISEÑO E INSTALACION DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA

7.3. PLAN DE CALIBRACION

La tabla III presenta el plan de calibración de instrumentos, en el cual la calibración de manómetros se realizó contra una balanza de pesos muertos como patrón (B. PESOS MTOS). Siguiendo el procedimiento VAL-03-002 del Departamento de Validación.

La calibración del potenciómetro se realizó con soluciones amortiguadoras estándar, los conductímetros se calibraron con una solución de referencia de cloruro de sodio, de acuerdo a los procedimientos de Control de Calidad.

| INSTRUMENTO | MARCA | PATRON DE CALIBRACION | FECHA DE CALIBRACION | RESULTADO | PROXIMA CALIBRACION |
|----------------|--------------|-----------------------|----------------------|-----------|---------------------|
| MANOMETRO (M1) | METRON | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| MANOMETRO (M2) | METRON | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| MANOMETRO (M3) | METRON | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| MANOMETRO (M4) | METRON | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| MANOMETRO (M5) | MILLIPORE | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| MANOMETRO (M6) | MILLIPORE | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| MANOMETRO (M7) | MILLIPORE | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| MANOMETRO (M8) | METRON | B. PESOS MTOS. | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| CONDUCTIMETRO | MYRON | SOLN. NaCl | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| CONDUCTIMETRO | CONDUCTRONIC | SOLN. NaCl | ENERO-94 | CUMPLE | JULIO-94 |
| POTENCIOMETRO | BECKMAN | AMORTIGUADOR | DIARIO | CUMPLE | DIARIO |

Tabla III: Plan de calibración de los instrumentos de medición con los que cuenta el sistema de agua, así como de los instrumentos utilizados para determinar los parámetros fisicoquímicos del agua en los diferentes puntos de interés.

7.4. CALIFICACION DE LA OPERACION

La calificación de la operación se llevó a cabo mediante la determinación de los parámetros de operación de los componentes del sistema.

FILTRO DE ARENA

En la figura 5 se presenta un diagrama del filtro de arena.

El cuadro 1 presenta la descripción del filtro de arena proporcionada por el fabricante y los parámetros de operación establecidos en la calificación del equipo.

| FILTRO DE ARENA | |
|-------------------------------------|---|
| MARCA: STA-RITE MODELO: PPF-70T | |
| DIAMETRO DE LA COLUMNA | 300 mm |
| ALTURA DE LA SECCION RECTA | 1220 mm |
| ESPESOR DE LA PLACA | 3.2 mm |
| TUBERIA PRINCIPAL GALVANIZADA | 19 mm de diámetro |
| CAMA DE ARENA | 52 l |
| ACABADO INTERIOR | FIBRA DE VIDRIO PRIMARIO |
| ACABADO EXTERIOR | ANTICORROSIVO Y ESMALTE GRIS MARTILLADO |
| SISTEMA DE CONTROL PARA RETROLAVADO | |
| PARAMETROS DE OPERACION: | |
| PRESION DE SERVICIO | 4.7 Kg/cm ² |
| VELOCIDAD DE FLUJO | 0.2 m ³ /s |

Cuadro 1: Descripción y parámetros de operación del filtro de arena.

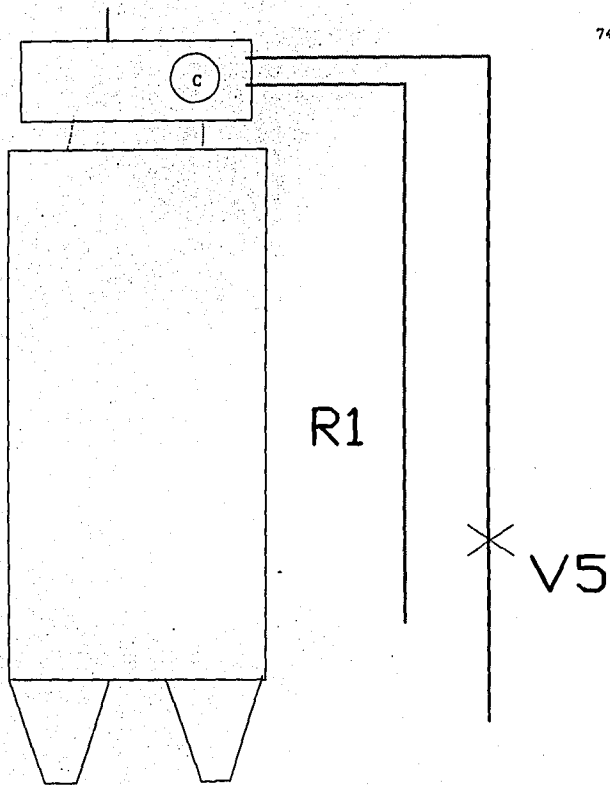


Figura 5: Componentes del filtro de arena: (C) Control de retrolavado; (R1) Salida de retrolavado; (V6) Válvula de alimentación al filtro de carbón.

FILTRO DE CARBON

En la figura 6 se presenta un diagrama del filtro de carbón.

El cuadro 2 presenta la descripción del filtro de carbón proporcionada por el fabricante y los parámetros de operación establecidos en la calificación del mismo.

| FILTRO DE CARBON ACTIVADO | |
|----------------------------------|---|
| MARCA: CAUDA | |
| MODELO: FC-30-1 | |
| DIAMETRO DE LA COLUMNA | 300 mm |
| ALTURA DE LA SECCION RECTA | 1220 mm |
| ESPESOR DE LA PLACA | 3.2 mm |
| TUBERIA PRINCIPAL GALVANIZADA | 19 mm de diámetro |
| VALVULAS POR COLUMNA | 6 |
| MANOMETROS POR COLUMNA | 2 |
| CAMA DE CARBON ACTIVADO MINERAL | 52 l |
| ACABADO INTERIOR | EPOXY |
| ACABADO EXTERIOR | PRIMARIO ANTICORROSIVO Y ESMALTE GRIS MARTILLADO |
| PARAMETROS DE OPERACION: | |
| PRESION DE SERVICIO | 4.7 Kg/cm ² |
| VELOCIDAD DE FLUJO | 0.2 m ³ /s |

Cuadro 2: Descripción del filtro de carbón y parámetros de operación.

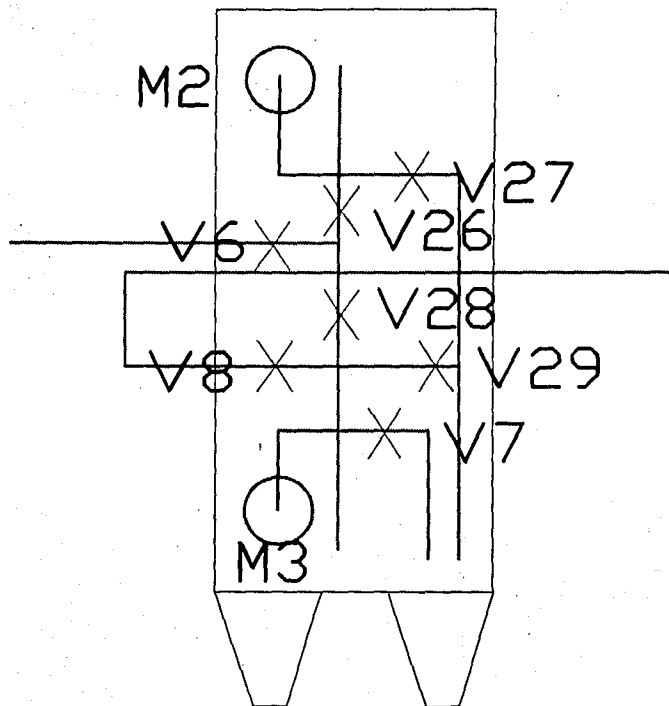


Figura 6: Descripción del filtro de carbón; (M2 y M3) manómetros; (V7, V8, V26, V27, V28, V29) válvulas y (R2) Retrolavado.

COLUMNA CATIONICA Y COLUMNA ANIONICA

El cuadro 3 presentan la descripción de los componentes de las columnas de intercambio iónico proporcionada por el fabricante y los parámetros de operación establecidos en la calificación del equipo, así como en la figura 7 se presenta un diagrama de éstas.

| DESMINERALIZADOR DE INTERCAMBIO IONICO DE COLUMNAS SEPARADAS | | |
|--|------------------------|------------------------|
| MARCA: CAUDA | | |
| MODELO: D-30-2-30-2 | | |
| COLUMNA DE INTERCAMBIO CATIONICO Y ANIONICO | | |
| DIAMETRO DE LAS COLUMNAS | 305 mm | |
| ALTURA DE LA SECCION RECTA | 1220 mm | |
| ESPSOR DE LA PLACA | 3.2 mm | |
| SOLOVALVE MULTIPORT DE OCHO VIAS | | |
| ACIDO-RESISTENTE | 1 | |
| ALCALI-RESISTENTE | 1 | |
| TUBERIA PRINCIPAL PVC | 19 mm de diámetro | |
| VALVULAS | 10 | |
| RESINA DE INTERCAMBIO CATIONICO | AMBERLITE IRA-120 | |
| RESINA DE INTERCAMBIO ANIONICO | AMBERLITE IRA-402 | |
| PARAMETROS DE OPERACION: | | |
| | CATIONICA | ANIONICA |
| PRESION DE SERVICIO | 4.7 Kg/cm ² | 4.7 Kg/cm ² |
| pH DE AGUA PRODUCIDA | 3.0 | 9.5 |
| VELOCIDAD DE FLUJO | 0.2 m ³ /s | 0.2 m ³ /s |
| VOLUMEN ENTRE REGENERACION | 9.59 m ³ | 5.8 m ³ |
| CONDUCTIVIDAD | 1049.91 µmho/cm | 618.43 µmho/cm |

Cuadro 3: Descripción y parámetros de operación de columna de intercambio catiónico y columna de intercambio aniónico.

C. ANIÓNICA

C. CATIONICA

78

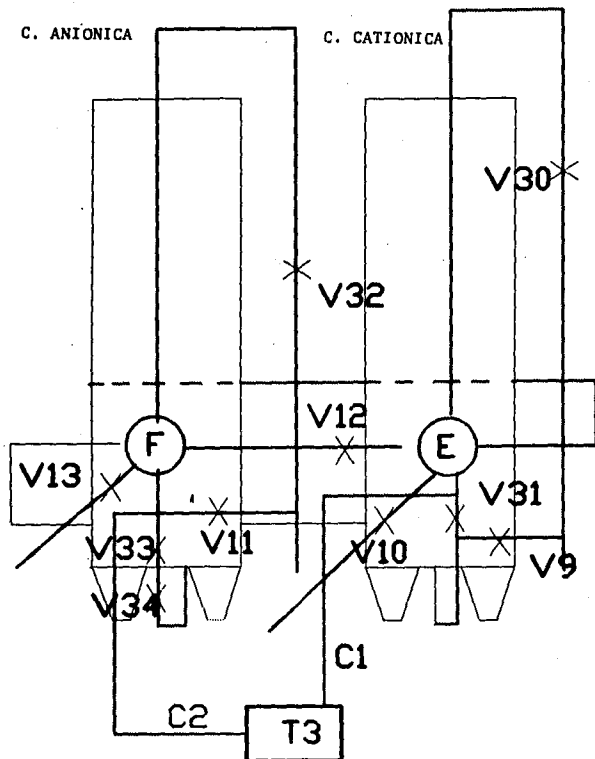


Figura 7: Componentes de las columnas de intercambio iónico: (V) válvulas, (R3 y R4) retrolavados, (T3) Detector de conductividad, (C1 y C2) celdas de conductividad, (E y F) solovalves multipuerto

DESMINERALIZADOR DE LECHO MIXTO

El cuadro 4 presenta la descripción de los componentes del desmineralizador de lecho mixto proporcionada por el fabricante y los parámetros de operación establecidos en la calificación del equipo.

La figura 8 representa un diagrama de este equipo.

| DESMINERALIZADOR DE LECHO MIXTO | |
|--|---|
| MARCA: CAUDA | |
| MODELO: DLM-38-4 | |
| DIAMETRO DE LA COLUMNA | 380 mm |
| ALTURA DE LA SECCION RECTA | 2130 mm |
| ESPEJOR DE LA PLACA | 3.2 mm |
| TUBERIA PRINCIPAL DE PVC REFORZADO | 12 mm de diámetro |
| VALVULAS | 9 |
| RESINA CATIONICA | AMBERLITE IRA-120 |
| RESINA ANIONICA | AMBERLITE IRA-402 |
| ACABADO INTERIOR | HULE NATURAL CALANDREADO |
| ACABADO EXTERIOR | PRIMARIO ANTICORROSIVO Y ESMALTE GRIS MARTILLADO |
| PARAMETROS DE OPERACION: | |
| PRESION DE OPERACION | 4.5 Kg/cm ² |
| SUMINISTRO DE AIRE | 10 lb/pulg |
| pH DE AGUA PRODUCIDA | 5.3 |
| VELOCIDAD DE FLUJO | 0.2 m ³ /s |
| VOLUMEN ENTRE REGENERACION | 13.24 m ³ |
| CONDUCTIVIDAD | 32.33 µmho/cm |

Cuadro 4: Descripción y parámetros de operación del desmineralizador de lecho mixto.

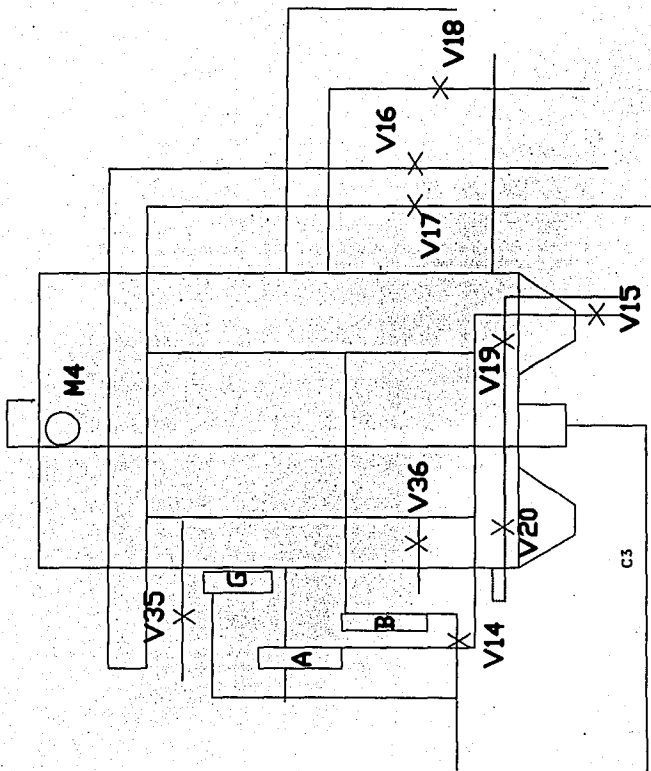


Figura 8: componentes del desmineralizador de lecho mixto: (V) válvulas, (R5) Retrolavado, (M4) manómetro, (A) Rotámetro de aire, (B) rotámetro de agua, (G) Control automático, (C3) celda de conductividad.

EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA

En el cuadro 5 presenta la descripción del equipo de ósmosis inversa que proporcionó el fabricante y los parámetros de operación establecidos en la calificación del equipo.

La figura 9 representa un diagrama de este equipo.

| EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA | |
|---------------------------------|------------------------|
| MARCA: MILLIPORE | |
| MODELO: RO/60 | |
| PRESION RECOMENDADA DE SERVICIO | 200 psi |
| CARTUCHOS POR EQUIPO | 2 |
| MANOMETROS | 3 |
| AGUA DE ABASTECIMIENTO | DESIONIZADA |
| MEMBRANA | TFC POLIAMIDA |
| BOBINA | 1 |
| VALVULAS | 5 |
| PARAMETROS DE OPERACION: | |
| VELOCIDAD DE FLUJO | 0.01 m ³ /s |
| PRESION DE ENTRADA | 4.5 Kg/cm ² |
| PRESION DE SALIDA | 180 psi |

Cuadro 5: Descripción y parámetros de operación del equipo de ósmosis inversa.

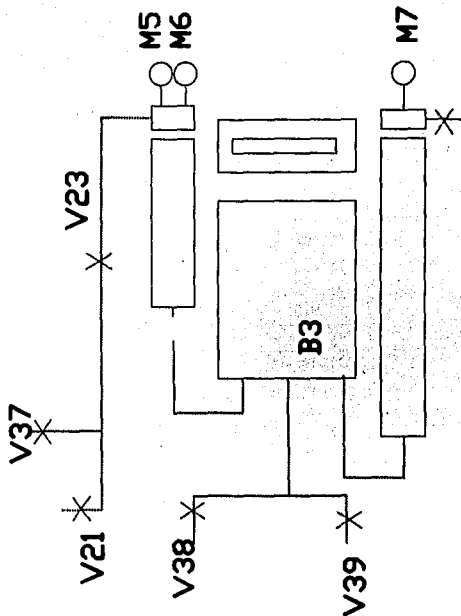


Figura 9: componentes del equipo de ósmosis inversa: (M5, M6 y M7) manómetros, (V) válvulas, (B?) bomba,

7.5. PROTOCOLO DE VALIDACION

Después de haber cubierto la fase de prevalidación (calificación de la instalación, calibraciones y calificación de la operación), se procedió a elaborar el protocolo de validación del sistema.

| |
|--|
| PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES |
|--|

| |
|-------------------------|
| PROCEDIMIENTO No: PVSTA |
|-------------------------|

| |
|-------------|
| PAG. 1 DE 2 |
|-------------|

| |
|-----------------------|
| FECHA DE ELABORACION: |
|-----------------------|

| |
|--------------|
| FEBRERO-1994 |
|--------------|

1. OBJETIVO:

Demostrar que el sistema producirá efectiva y consistentemente agua de la calidad especificada (química y microbiológica) cuando es operado de acuerdo al procedimiento de operación No. STA-01

2. ALCANCE:

Este protocolo cubre un sistema que consta de un filtro de carbón; un filtro de arena; columnas de intercambio iónico (catiónica, aniónica y un lecho de intercambio iónico mixto); y el equipo de ósmosis inversa, así como los accesorios que lo integran.

3. RESPONSABILIDADES:

Los Departamentos responsables de la Validación del sistema de agua son:

PROCEDIMIENTO No. PVSTA

PAG. 2 DE 2

- a) Departamento de Producción
- b) Departamento de Control de Calidad
- c) Departamento de Mantenimiento

El Departamento de Validación es responsable de apoyar todos los trabajos que se requieran.

4. PROCEDIMIENTO DE VALIDACION:

4.1. Una vez que el sistema ha iniciado su operación de acuerdo al Procedimiento de Operación No. STA-01, y opera en régimen constante, tomar muestras de acuerdo al programa de muestreo para la validación del sistema de agua (anexo), siguiendo el procedimiento de muestreo de agua 05C-08M.

4.2. Para obtener resultados confiables y que puedan ser analizados se deben llevar a cabo las pruebas por triplicado durante 60 días consecutivos.

4.3. Analizar las muestras tomadas de acuerdo al procedimiento de análisis de agua del Departamento de Control de Calidad. PASTA-01

5. CRITERIOS DE ACEPTACION

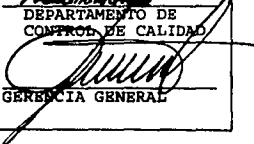
La calidad del agua tanto química como microbiológica deberá cumplir con las especificaciones marcadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición, para agua para la fabricación de inyectables.

6. APROBACIONES:


 DEPARTAMENTO DE PRODUCCION


 DEPARTAMENTO DE VALIDACION


 DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD


 GERENCIA GENERAL

7.6. RESULTADOS DE ANALISIS FISICOQUIMICOS Y MICROBIOLOGICOS DE AGUA.

Una vez que se aprobó el protocolo de validación (PVSTA) y se llevó a cabo el procedimiento de validación, se analizaron las muestras de agua obtenidas en cada uno de los puntos de muestreo siguiendo el procedimiento PASTA-01, con lo que se obtuvieron los resultados fisicoquímicos y microbiológicos presentados en las tablas IV a XI, cada una con su gráfica de control para cada uno de los parámetros evaluados.

La tabla XII muestra los resultados obtenidos siguiendo los métodos de análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición para agua para la fabricación de inyectables.

Al final del trabajo se presenta un anexo con el tratamiento estadístico de los resultados.

DETERMINACION DE CALCIO

| PUNTO DE MUESTREO | LIMITE (ppm) | MEDIA | DESVIACION ESTANDAR | Tcal | Ttab |
|-------------------|--------------|-------|---------------------|------|------|
|-------------------|--------------|-------|---------------------|------|------|

| | | | | | |
|--------------------|----|-------|------|--------|-------|
| +AGUA POTABLE | 35 | 20.10 | 5.63 | -20.49 | 1.671 |
| *COLUMNA CATIONICA | 0 | 0.13 | 0.42 | 2.39 | 2.00 |
| *COLUMNA ANIONICA | 0 | 0.32 | 0.98 | 2.52 | 2.00 |
| *LECHO MIXTO | 0 | 0.06 | 0.27 | 1.72 | 2.00 |
| *OSMOSIS INVERSA | 0 | 0.03 | 0.14 | 1.65 | 2.00 |
| *PUNTO DE USO | 0 | 0.02 | 0.12 | 1.29 | 2.00 |

TABLA IV: Parámetros estadísticos de los resultados de las determinaciones de calcio en los diferentes puntos del sistema de agua.

*Los límites que se presentan fueron los establecidos por el fabricante del equipo.

+Los límites que se presentan fueron establecidos en base a Normas Internacionales y Nacionales para Agua Potable.^(22, 29)

DETERMINACION DE CALCIO

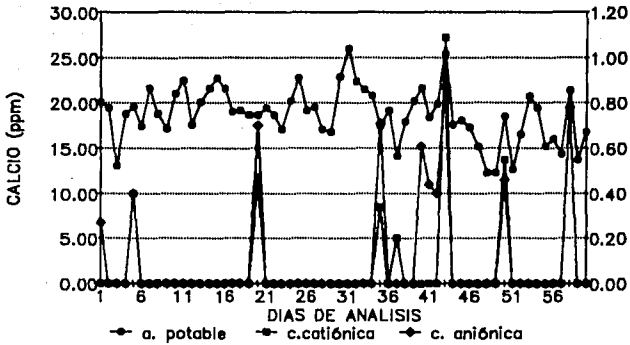


Figura 10: gráfica de la determinación de calcio de agua potable, columna catiónica y columna aniónica. La escala a la izquierda es para los datos de agua potable.

DETERMINACION DE CALCIO

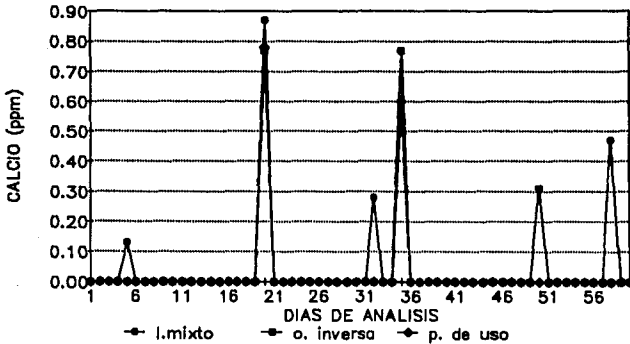


Figura 11: Gráfica de la determinación de calcio en el desionizador de lecho mixto, equipo de ósmosis inversa y punto de uso.

DETERMINACION DE CLORUROS

| PUNTO DE MUESTREO | LIMITE (ppm) | MEDIA | DESVIACION ESTANDAR | Tcal | Ttab |
|--------------------|--------------|--------|---------------------|-------|-------|
| *AGUA POTABLE | 200 | 159.79 | 46.41 | -6.71 | 1.671 |
| *COLUMNA CATIONICA | 200 | 153.34 | 47.35 | -7.63 | 1.671 |
| *COLUMNA ANIONICA | 0 | 20.63 | 81.94 | 1.95 | 2.00 |
| *LECHO MIXTO | 0 | 2.92 | 10.90 | 2.07 | 2.00 |
| *OSMOSIS INVERSA | 0 | 1.44 | 6.01 | 1.85 | 2.00 |
| *PUNTO DE USO | 0 | 1.39 | 6.93 | 1.55 | 2.00 |

Tabla V: Parámetros estadísticos de los resultados de las determinaciones de cloruros en los diferentes puntos del sistema de agua.

*Los límites que se presentan fueron los establecidos por el fabricante del equipo.

*Los límites que se presentan fueron establecidos en base a Normas Internacionales y Nacionales para Agua Potable. (23, 29)

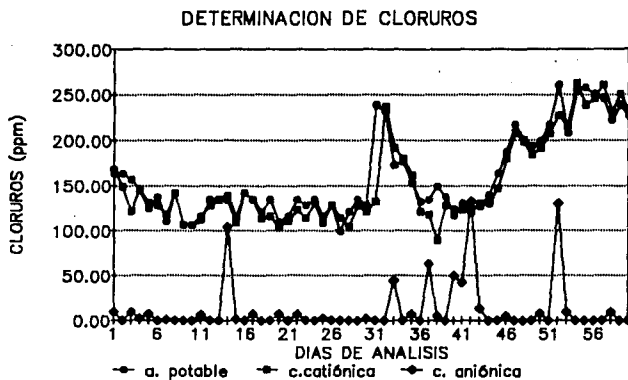


Figura 12: Gráfica de la determinación de cloruros en agua potable, columna catiónica y columna aniónica.

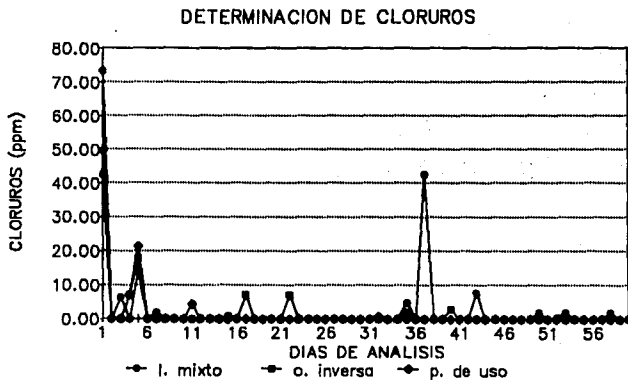


Figura 13: Gráfica de la determinación de cloruros en el desmineralizador de lecho mixto, el equipo de ósmosis inversa y el punto de uso.

DETERMINACION DE SULFATOS

| PUNTO DE MUESTREO | LIMITE (ppm) | MEDIA | DESVIACION ESTANDAR | Tcal | Ttab |
|--------------------|--------------|-------|---------------------|-------|-------|
| *AGUA POTABLE | 50 | 36.27 | 26.28 | -4.04 | 1.671 |
| *COLUMNA CATIONICA | 50 | 35.01 | 34.58 | -3.35 | 1.671 |
| *COLUMNA ANIONICA | 0 | 2.74 | 13.54 | 1.56 | 2.00 |
| *LECHO MIXTO | 0 | 1.68 | 7.95 | 1.63 | 2.00 |
| *OSMOSIS INVERSA | 0 | 0.10 | 0.54 | 1.43 | 2.00 |
| *PUNTO DE USO | 0 | 0.11 | 0.58 | 1.46 | 2.00 |

Tabla VI: Parámetros estadísticos de los resultados de las determinaciones de sulfatos en los diferentes puntos del sistema de agua.

*Los límites que se presentan fueron los establecidos por el fabricante del equipo.

*Los límites que se presentan fueron establecidos en base a Normas Internacionales y Nacionales para Agua Potable. (23, 29)

DETERMINACION DE SULFATOS

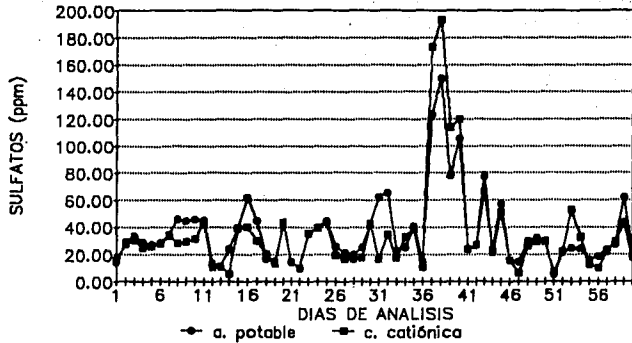


Figura 14: Gráfica de la determinación de sulfatos en agua potable y columna catiónica.

DETERMINACION DE SULFATOS

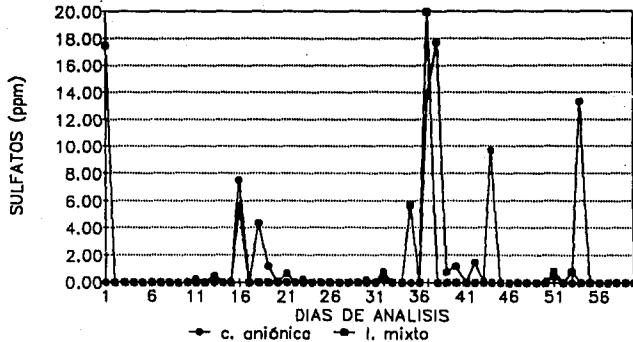


Figura 15: Gráfica de la determinación de sulfatos en la columna aniónica y desmineralizador de lecho mixto.

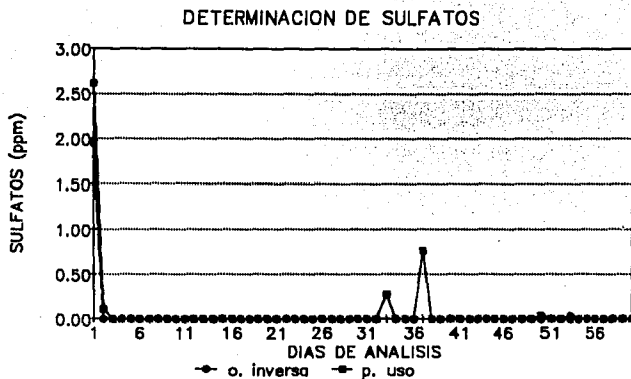


Figura 16: Gráfica de la determinación de sulfatos en el equipo de ósmosis inversa y el punto de uso.

DETERMINACION DE CLORO RESIDUAL

| PUNTO DE MUESTREO | LIMITE (ppm) | MEDIA | DESVIACION ESTANDAR | Tcal | Ttab |
|-------------------|--------------|-------|---------------------|-------|-------|
| AGUA POTABLE | 1.5 | 1.5 | 0.02 | 0 | 1.671 |
| FILTRO DE ARENA | 1.5 | 1.19 | 0.49 | -4.90 | 1.671 |
| FILTRO DE CARBON | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.00 |

Tabla VII: Parámetros estadísticos de los resultados de las determinaciones de cloro residual en el agua de abastecimiento, filtro de arena y filtro de carbón.

Los límites del agua de abastecimiento y del filtro de arena son en base a Normas Internacionales y Nacionales sobre Agua Potable (23, 29). El límite de 0 ppm para el filtro de carbón es porque su función es eliminar totalmente el cloro residual.

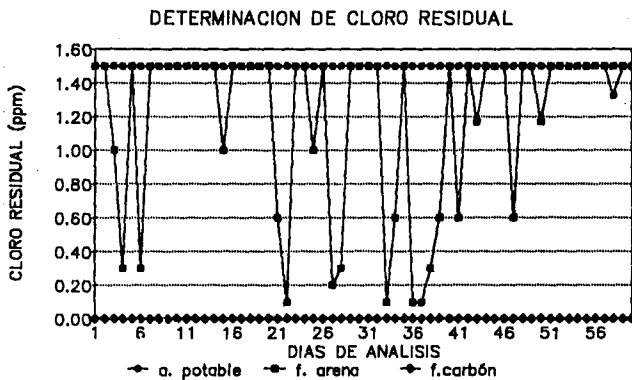


Figura 17: Gráfica de la determinación de cloro residual en el agua potable, filtro de arena y filtro de carbón.

DETERMINACION DE pH

| | MEDIA | MAXIMO | MINIMO | DESVIACION ESTANDAR | LIMITE |
|-----------------------|-------|--------|--------|------------------------|---------|
| #AGUA POTABLE | 7.82 | 8.62 | 7.27 | 0.24 | 7 A 8.5 |
| #FILTRO DE ARENA | 7.86 | 8.85 | 7.50 | 0.23 | 7 A 8.5 |
| #FILTRO DE CARBON | 7.56 | 8.87 | 7.08 | 0.27 | 7 A 8.5 |
| *COLUMNA CATIONICA | 2.77 | 3.04 | 2.3 | 0.16 | 2 A 4 |
| *COLUMNA ANIONICA | 9.92 | 11.05 | 8.07 | 0.54 | 9 A 11 |
| **LECHO MIXTO | 6.05 | 6.97 | 5.08 | 0.44 | 5 A 7 |
| +OSMOSIS INVERSA | 5.99 | 6.94 | 5.05 | 0.39 | 5 A 7 |
| +PUNTO DE USO | 6.18 | 6.95 | 5.23 | 0.44 | 5 A 7 |

Tabla VIII: Resultados de las determinaciones de pH en los diferentes puntos del sistema de agua.

Los límites que se presentan fueron establecidos en base a Normas Nacionales e Internacionales para Agua Potable. (23, 29)

*Los límites que se presentan fueron los establecidos por el fabricante del equipo.

+Los límites que se presentan son los que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición.

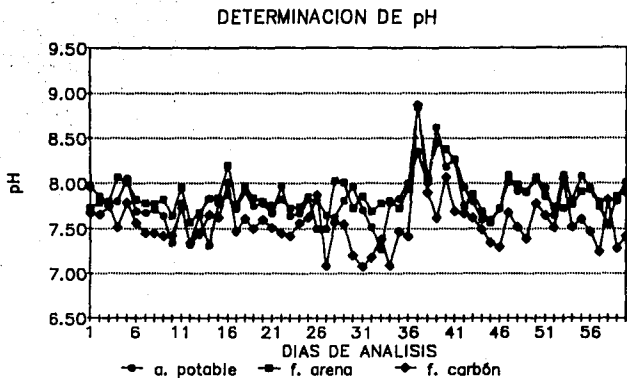


Figura 18: Gráfica de la determinación de pH en agua potable, filtro de arena y filtro de carbón.

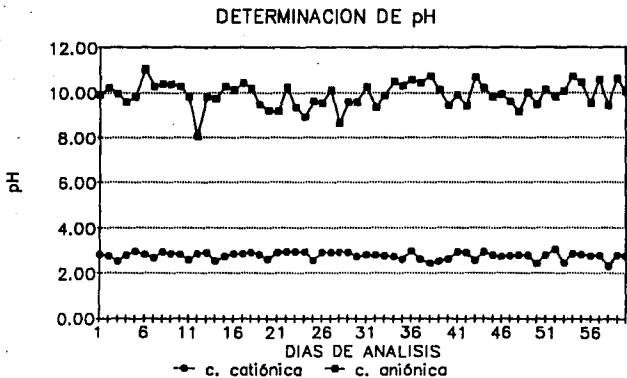


Figura 19: Gráfica de la determinación de pH en columna catiónica y aniónica.

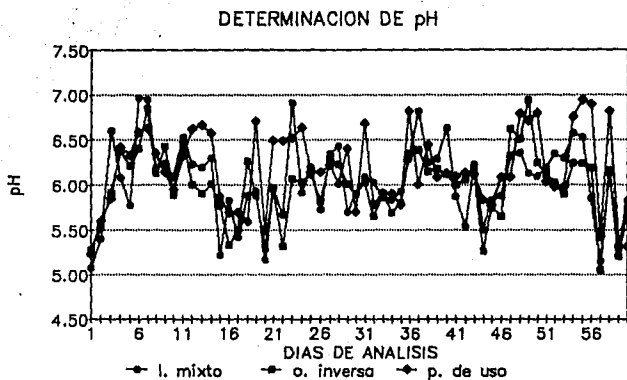


Figura 20: Gráfica de la determinación de pH en el desmineralizador de lecho mixto, equipo de ósmosis inversa y punto de uso.

DETERMINACION DE CONDUCTIVIDAD

| PUNTO DE MUESTREO | LIMITE ($\mu\text{mho/cm}$) | MEDIA | DESVIACION ESTANDAR | Tcal | Ttab |
|--------------------|-------------------------------|--------|---------------------|--------|-------|
| AGUA POTABLE | 1000 | 667.88 | 284.80 | -9.03 | 1.671 |
| FILTRO DE ARENA | 1000 | 658.15 | 279.04 | -9.48 | 1.671 |
| FILTRO DE CARBON | 1000 | 676.71 | 282.48 | -8.86 | 1.671 |
| *COLUMNA CATIONICA | 1000 | 942.44 | 542.35 | -0.82 | 1.671 |
| *COLUMNA ANIONICA | 500 | 141.27 | 146.48 | -18.96 | 1.671 |
| *LECHO MIXTO | 5 | 15.82 | 67.14 | 1.24 | 1.671 |
| *OSMOSIS INVERSA | 1 | 10.82 | 38.49 | 1.97 | 1.671 |
| *PUNTO DE USO | 1 | 22.54 | 114.70 | 1.45 | 1.671 |

Tabla IX: Parámetros estadísticos de los resultados de las determinaciones de conductividad en los diferentes puntos del sistema de agua.

*Los límites que se presentan son los establecidos por el fabricante del equipo.

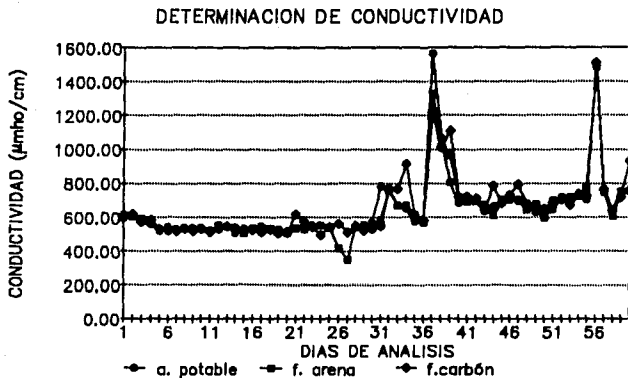


Figura 21: Gráfica de la determinación de conductividad en el agua potable, filtro de arena y filtro de carbón.

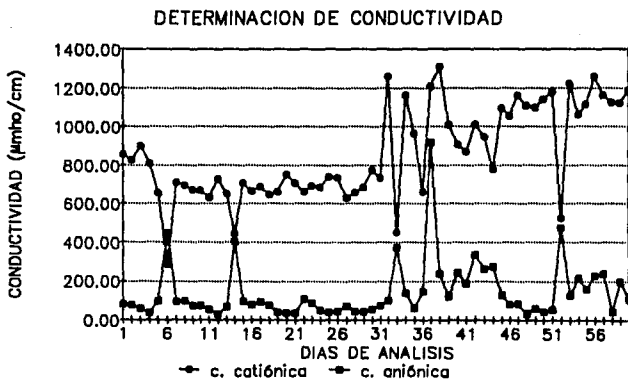


Figura 22: Gráfica de las determinaciones de conductividad en la columna catiónica y aniónica.

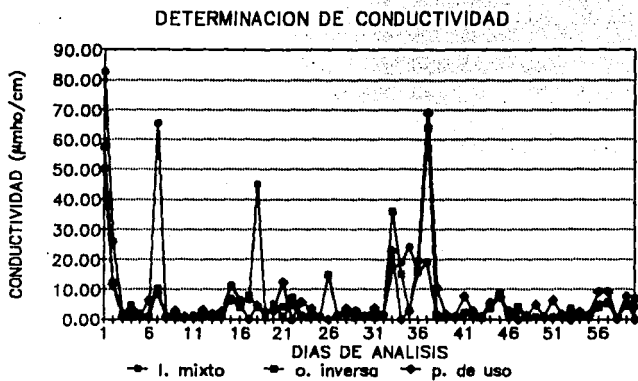


Figura 23: Gráfica de las determinaciones de conductividad en el desionizador de lecho mixto, equipo de ósmosis inversa y punto de uso.

DETERMINACION DE SOLIDOS TOTALES DISUELTOS

| PUNTO DE MUESTREO | LIMITE (mg/100ml) | MEDIA | DESVIACION ESTANDAR | Tcal | Ttab |
|--------------------|-------------------|-------|---------------------|-------|-------|
| +AGUA POTABLE | 50 | 40.58 | 22.98 | -3.17 | 1.671 |
| +FILTRO DE ARENA | 50 | 40.84 | 29.08 | -2.43 | 1.671 |
| +FILTRO DE CARBON | 50 | 40.80 | 22.50 | -3.16 | 1.671 |
| *COLUMNA CATIONICA | 22 | 18.11 | 17.23 | -1.74 | 1.671 |
| *COLUMNA ANIONICA | 2 | 19.07 | 43.56 | 3.03 | 1.671 |
| *LECHO MIXTO | 1 | 15.52 | 43.14 | 2.60 | 1.671 |
| *OSMOSIS INVERSA | 1 | 14.12 | 45.55 | 2.23 | 1.671 |
| *PUNTO DE USO | 1 | 13.80 | 45.27 | 2.19 | 1.671 |

Tabla X: Parámetros estadísticos de los resultados de las determinaciones de sólidos totales disueltos en los diferentes puntos del sistema de agua.

*Los límites que se presentan son los establecidos por el fabricante del equipo.

+Los límites que se presentan son los establecidos en un estudio previo a la validación.

DETERMINACION DE SOLIDOS TOTALES DIS.

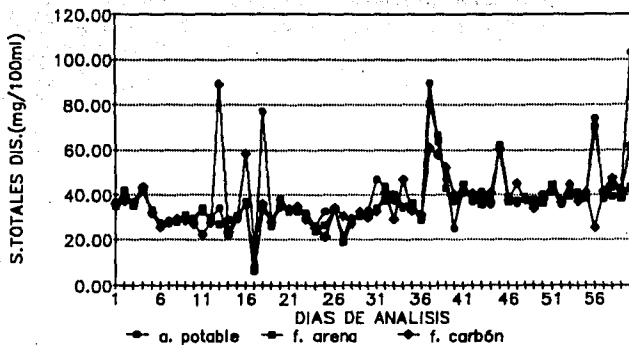


Figura 24: Gráfica de las determinaciones de sólidos totales disueltos en el agua de abastecimiento, filtro de arena y filtro de carbón.

DETERMINACION DE SOLIDOS TOTALES DIS.

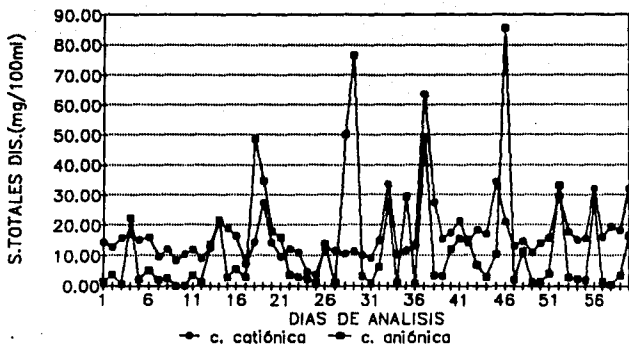


Figura 25: Gráfica de las determinaciones de sólidos totales disueltos de la columna aniónica y catiónica.

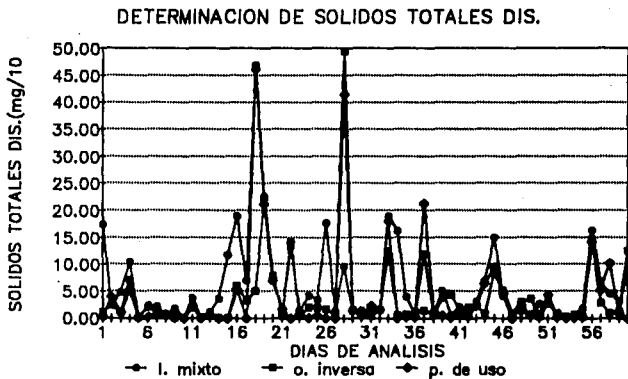


Figura 26: Gráfica de las determinaciones de sólidos totales disueltos en el deionizador de lecho mixto, equipo de ósmosis inversa y punto de uso.

DETERMINACION DE CUENTA MICROBIANA

| PUNTO DE MUESTREO | LIMITE (UFC/ml) | MEDIA | DESVIACION ESTANDAR | Tcal | Ttab |
|-------------------|-----------------|-------|---------------------|------|------|
|-------------------|-----------------|-------|---------------------|------|------|

| | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|-------|
| *LECHO MIXTO | 8 | 8.71 | 8.64 | 0.63 | 1.671 |
| *OSMOSIS INVERSA | 0.50 | 0.51 | 0.10 | 0.57 | 1.671 |
| *PUNTO DE USO | 0.50 | 0.51 | 0.08 | 1.42 | 1.671 |

Tabla XI: Parámetros estadísticos de las determinaciones de cuenta microbiana en el desionizador de lecho mixto, equipo de ósmosis inversa y punto de uso.

*Los límites son los establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición.

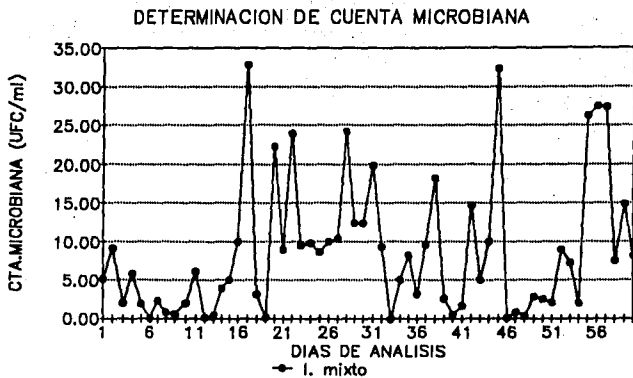


Figura 27: Gráfica de las determinaciones de cuenta microbiana del deionizador de leche mixto.

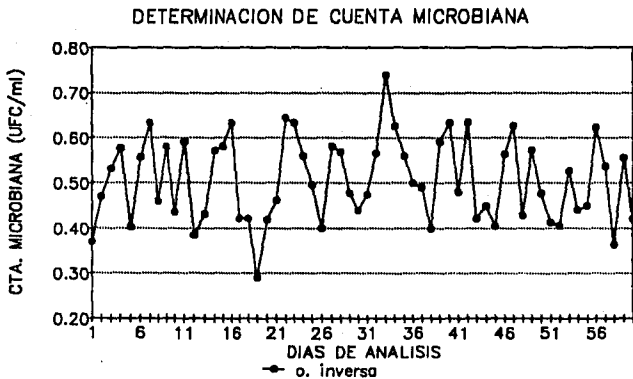


Figura 28: Gráfica de las determinaciones de cuenta microbiana en el equipo de ósmosis inversa.

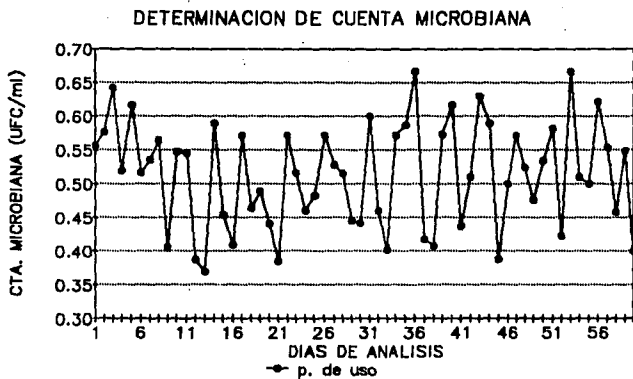


Figura 29: Gráfica de las determinaciones de cuenta microbiana en el punto de uso.

DETERMINACION DE PIROGENOS

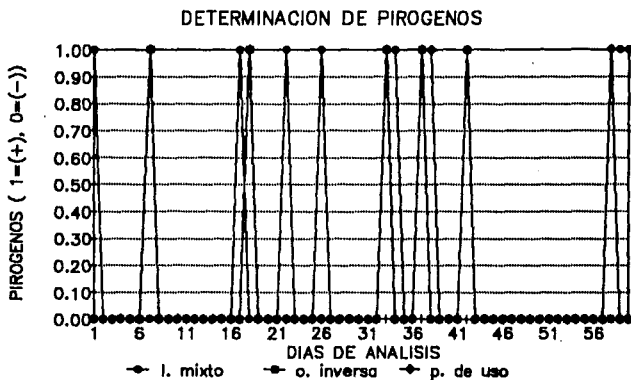


Figura 30: Gráfica de la determinación de pirógenos en el desmineralizador de leche mixto, equipo de ósmosis inversa y punto de uso

Debido a que los resultados se reportan como positivo o negativo, se les dió el valor de 1 para positivo y 0 para negativo para poder presentar las variaciones gráficamente.

RESULTADOS DE PRUEBAS LIMITE

| DIA | CLORUROS | SULFATOS | AMONIO | CALCIO | CO2 | NET. PES. | SUB. OXI |
|-----|----------|----------|--------|--------|-----|-----------|----------|
| 1 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 2 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 3 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 4 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 5 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 6 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 7 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 8 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 9 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 10 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 11 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 12 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 13 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 14 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 15 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 16 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 17 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 18 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 19 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 20 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 21 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 22 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 23 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 24 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 25 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 26 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 27 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 28 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 29 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 30 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 31 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 32 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 33 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 34 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 35 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 36 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 37 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 38 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 39 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 40 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 41 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 42 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 43 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 44 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 45 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 46 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 47 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 48 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 49 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 50 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 51 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 52 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 53 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 54 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 55 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 56 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 57 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 58 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 59 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |
| 60 | - | - | - | - | - | - | PARA PBA |

(-) = RESULTADO NEGATIVO

Tabla XII: Resultados de las pruebas límites para agua para la fabricación de inyectables, establecidas por la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición.

8. DISCUSION DE RESULTADOS

En la elaboración de procedimientos estándar de operación, se tuvieron algunos problemas ya que para algunos equipos no se contó con el manual de operación, por lo que para establecer el procedimiento de operación se tuvo que buscar información con proveedores y entrenamiento en el manejo de dicho equipo.

Los procedimientos operativos elaborados se clasificaron de acuerdo a una clave que se asignó siguiendo el procedimiento correspondiente para la elaboración numeración de los mismos.

Se realizó una revisión minuciosa de dichos procedimientos ya que cualquier instrucción que no esté bien detallada u omisión modifica totalmente la operación del equipo y provoca problemas para el muestreo y/o análisis de las muestras.

La calificación de la instalación se llevó a cabo mediante un cuestionario en el que se incluyeron los aspectos mínimos que debe tener un sistema de tratamiento de agua, dejando bien establecidas las especificaciones del proveedor para su operación. En esta fase se determinó que al sistema le faltaba la frecuencia de sanitización y de retrolavado, y una vez determinada ésta se procedió a realizar la siguiente fase.

La calibración de instrumentos de medición se lleva a cabo cada seis meses. A menos que se determine una falla en el instrumento se calibra antes. La calibración de manómetros se realizó siguiendo el procedimiento VAL-03-002 con una balanza de pesos muertos que cuenta con certificado vigente de calibración aprobado por el SISTEMA NACIONAL DE CALIBRACION (SNC). Los conductímetros se calibraron con una solución de cloruro de sodio de referencia, también con una frecuencia de seis meses. El potenciómetro se calibra diariamente antes de su uso con soluciones amortiguadoras de referencia a pH=4 y pH=10, siguiendo el procedimiento de Control de Calidad respectivo.

En la fase de calificación operacional se determinaron los parámetros de operación a los cuales trabaja el equipo.

El protocolo de validación se elaboró después de que el sistema estuvo calificado (Instalación, Calibración y Operación) para determinar la manera en la que se generarían los datos y el análisis de los mismos, así como el establecimiento de los criterios de aceptación.

Una vez aprobado se llevó a cabo como se propuso y no hubo desviaciones al procedimiento.

Los análisis tanto fisicoquímicos como microbiológicos se

realizaron como se indicó en el protocolo, para su realización no se registraron problemas ni cambios en las técnicas de análisis.

El análisis cuantitativo realizado fue para generar datos a los cuales se les hizo un análisis estadístico, ya que las pruebas límite establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos no aportan un resultado numérico, esto no quiere decir que dichas pruebas no se realizaron. Como se muestra en la tabla XII, los análisis fisicoquímicos se realizaron según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos del agua producida por el sistema total, durante 60 días consecutivos, cumpliendo satisfactoriamente con las especificaciones.

La tabla IV muestra los resultados de las determinaciones de calcio, se observa que para el agua potable T_{cal} (-20.49) debe ser menor a T_{tab} (1.671) y se cumple. Para los demás equipos T_{cal} debe estar comprendida entre -2.0 y +2.0, en los equipos que esto no se cumple son las columnas de intercambio iónico (aniónica y catiónica) debido a que el valor experimental de la media sobrepasa el valor teórico, pero en la figura 10 se observa que la columna catiónica tiene la capacidad suficiente para disminuir la concentración de este constituyente. Lo mismo ocurre con el lecho mixto.

La tabla V, muestra los resultados de las determinaciones de cloruros, se observa que para agua potable y columna catiónica **Tcal** debe ser menor a **Ttab** y esto se cumple ($-6.71 < 1.671$ y $-7.63 < 1.671$), para los demás equipos **Tcal** debe estar comprendida entre -2.0 y $+2.0$ y también se cumple. Las figuras 12 y 13 muestran como disminuye la concentración de cloruros desde el agua potable hasta el punto de uso.

La tabla VI, muestra los resultados del análisis de sulfatos, los valores de **Ttab** son iguales a los de cloruros, y como se observa todos los valores de **Tcal** están dentro de lo especificado. Las figuras 14, 15 y 16 muestran la disminución de sulfatos.

La tabla VII, muestra los resultados de las determinaciones de cloro residual en agua potable, filtro de arena y filtro de carbón. **Tcal** debe ser menor a **Ttab** para agua potable y filtro de arena, para filtro de carbón **Tcal** debe estar entre -2.0 y $+2.0$, la prueba se cumplen para los tres. La figura 17 muestra que el filtro de carbón elimina totalmente el cloro residual proveniente del agua potable y del filtro de arena.

En la tabla VIII se encuentran los resultados de la determinación de pH, a estos resultados no se les realizaron pruebas de hipótesis ya que el valor de pH debe estar contenido

entre dos límites, como se observa en las figuras 18, 19, 20 y en la misma tabla, estos valores de pH se mantienen entre los dos límites establecidos.

En la tabla IX se presentan los resultados de la determinación de conductividad. En las figuras 21, 22 y 23 se observa que la variación es grande para el agua potable, filtro de arena y filtro de carbón, aunque los resultados en la tabla VII indican que todos los valores de T_{cal} son menores a los de T_{tab} . Los valores de la media para lecho mixto, ósmosis inversa y punto de uso son mayores a los límites establecidos, y las desviaciones estándar también; esto tiene gran influencia en la prueba de hipótesis, ya que en base a ésta se puede aprobar un parámetro que a simple vista se rechazaría.

La tabla X, muestra los resultados de sólidos totales disueltos en la que se observa que el agua potable, filtro de arena y filtro de carbón tienen el mismo límite de 50 mg/100ml, este límite se estableció en base a un estudio previo, para tener conocimiento de la cantidad de sólidos totales disueltos que contiene el agua de abastecimiento para poder evaluar posteriormente la efectividad de los demás componentes del sistema para eliminarlos. Como se observa, los demás componentes no tienen la capacidad suficiente para disminuir totalmente los sólidos disueltos.

En lo que se refiere a la cuenta microbiana en las figuras 27, 28 y 29 se observa que la mayoría de las veces las cuentas se encuentran por arriba del límite, mientras que en la tabla XI se observa que los equipos cumplen con la prueba de hipótesis realizada, esto se debe al efecto que causa una gran desviación estandar en el cálculo del estadígrafo.

La figura 30 muestra la gráfica de la determinación de pirógenos en el agua del lecho mixto, ósmosis inversa y el punto de uso, para poder realizar esta comparación se le asignó el valor de 0 cuando la prueba resultara negativa y 1 cuando resultara positiva. Como se observa sólo en un 10 % de las ocasiones el agua proveniente del equipo de ósmosis inversa dió un resultado positivo, es decir, que el equipo produce agua que puede utilizarse para la fabricación de inyectables con un 90 % de confiabilidad. Los días que el agua dió resultado positivo, el agua no se utilizó para fabricación.

9. CONCLUSIONES

Se concluye que en base a la información obtenida en la calificación del sistema, tanto de instalación como de operación y al análisis estadístico de los resultados fisicoquímicos y microbiológico del agua producida, el sistema generador de agua por ósmosis inversa produce efectiva y consistentemente agua de la calidad requerida por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para la fabricación de inyectables.

10. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

Se recomienda no realizar cambios significativos en la instalación y operación del sistema, ya que ésto invalidará los resultados obtenidos en el presente estudio, también se recomienda seguir todos los procedimiento elaborados ya que cualquier desviación en cuanto a manejo, muestreo o análisis que tenga un impacto significativo causará una revalidación del sistema.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Couriel, B. "Validación de Procesos Farmacéuticos." AFM, Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica Ac. México, 1982 p 52-68.
2. Cross, J. "Contemporary Techniques for the Production of Ultra-Pure Water in the Pharmaceutical Industry." Drug Dev. and Ind. Pharm. 13(9), 1569-1591 (1987).
3. PAM'S DIW Committee. "Protection of water treatment systems. Part IIA: Potential solutions." Pharm. Technol. 7(9), 86-92 (1983).
4. Nalco Chemical Company. "Manual del agua, su naturaleza, tratamiento y aplicaciones", McGraw-Hill, México, 1989.
5. Nash, R. "Pharmaceutical Process Validation". second ed. Marcel Dekker, N.Y., 1993.
6. Organización Mundial de la Salud. "Normas Internacionales para el agua potable." OMS. 1972.
7. Collentro, W. "Coordinating Validation Requirements for Pharmaceutical Water Purification Systems". Pharm. Technol. 2(16), 68-78 (1992).
8. Heyl, H. "Deionized Water In Pharmaceutical Plants- An essential requirement-." Pharm. Engin. 2(3), 16-27 (1983).
9. Parek, B. "Get your Process Water to Come Clean." Chem. Engin. 4(12), 70-85 (1991).
10. Brown, S. "Water Systems for Pharmaceutical Facilities". Pharm. Engin. 4(11), 15-23 (1991).
11. Carleton, J. "Validation of Aseptic Pharmaceutical Process." Marcel Dekker, Inc. USA. 1986.
12. Leyes y códigos de México. "Ley General de Salud". Porrúa S.A. México. 1993. p. 224-226.
13. Secretaría de Salud. "Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos." 5a. ed. S.S. México. 1988. p. 477-481.
14. Collins, B. "Microbiological Control in Purified Water Systems." Pharm. Engin. 7(3), 24-32 (1987).
15. PAM'S DIW Committee. "Validation and Control Concepts for water treatment systems." Pharm. Technol. 8(10), 50-54 (1985).

16. Avallone, H. "High Purity Water." Pharm. Engin. 6(1), 29-33 (1986).
17. Coates, J. "The Water for Injection System at the Upjohn Company." J. Parent. Sci. Tech. 37 (4), 113-117. (1983).
18. Committee on Microbial Purity. "Validation and Environmental Monitoring of Aseptic Processing." J. Parent. Sci. Tech. 44(5), 272-280 (1990).
19. Cutler, J. "High-Purity Water Production, Storage and Distribution." Pharm. Engin. 5(8), 29-43 (1988).
20. Dawson, M. "Microbes, Endotoxins and Water." Pharm. Engin. 2(8), 9-12 (1988).
21. Marquardt, K. "State of the Art in Ultra-pure Water Technology New Trends." Rug Mede in Germany, 8(2), 82-92 (1985).
22. PAM'S DIW Committee. "Protection of water treatment systems. Part I: the problem." Pharm. Technol. 7(5), 48-52 (1983).
23. Meyrick, C. "Practical Design of a High Purity Water System." Pharm. Engin. 5(9), 20-27 (1989).
24. Jackman, D. "Troubleshooting Your Pharmaceutical Water System." Pharm. Engin. 2(8), 22-28 (1988).
25. PAM'S DIW Committee. "Protection of water treatment systems. Part IIB: Potential solutions." Pharm. Technol. 7(10), 38-48 (1983).
26. Collentro, W. "Water Purification systems: similarities between the Pharmaceutical and semiconductor industries". Pharm. Technol. 2(10), 54-63(1986).
27. Technical Report No.4. "Design Concepts for the Validation of Water For Injection System." Parenteral Drug Association, 1-12. 1983.
28. Bacaro, M. "Membrane Processes." Pharm. Engin. 6(13), 8-10 (1993).
29. Clesceri, L. "Standard Method for Examination of Water and Wastewater." American Public Health Ass. 2a. ed. USA.
30. Disesa, P. "Generación de agua grado farmacéutico por destilación." Industria Internacional 11(4), 30-33 (1984).

31. Comité Nacional de Validación. "Guía de Validación de Filtros Asépticos y Sistemas de Generación de Agua Calidad Inyectable." S.S., México, 1991.
32. Domínguez, G. "Evaluación y validación de sistemas críticos en áreas asépticas." Asociación Farmacéutica Politécnica. 1992.
33. PAM'S DIW Committee. "Protection of water treatment systems. Part III: Validation and Control." Pharm. Technol. 2(9), 54-64 (1984).
34. Lachman, L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy." Lea and Febiger. USA, 1986.
35. Novitsky, T. "Monitoring and Validation of High Purity Water Systems with the Limulus Amebocyte Lysate Test for Pyrogens." Pharm. Engin. 2(4), 45-51(1984).
36. International Organization for Standarization, ISO 8199. "Water Quality- General Guide to the enumeration of Microorganisms by Culture." 1988.
37. United States Pharmacopoeia XXIII. Marcel Publishing. USA. 1994. p. 1635-1637.
38. Wayne, D. "Bioestadística". 3a. ed. Limusa. México. 1993. p. 226-241.
39. Conavos, G. "Probabilidad y estadística". McGraw Hill. México. 1992. p. 303-353, 379-396.

ANEXO

TRATAMIENTO ESTADISTICO

El tratamiento estadístico que se dió a los resultados obtenidos es por tablas de control y pruebas de hipótesis para la media.

TABLAS DE CONTROL

En la Industria Farmacéutica se desea mantener cierto nivel de calidad en el producto final, en este caso el agua producida, por lo que es necesario implantar un procedimiento para detectar cualquier desviación seria del estándar de calidad deseado.

Para cualquier proceso, es inherente cierta cantidad de variabilidad en la calidad, sin importar cuantos esfuerzos se encaminen para lograr su control. La variabilidad se puede deber a causas no aleatorias o fijas; éstas pueden ser debido a un mal funcionamiento de una máquina, al trabajador, a la calidad de las materias primas, etc. De esta forma, una tabla de control estadístico es el procedimiento inferencia con el cual se decide si una desviación observada de la norma deseada se debe sólo al

azar o a alguna causa fija. Si la decisión es que la variación es aleatoria, entonces se dice que el proceso se encuentra bajo control. De otro modo, se juzga como fuera de control y en este caso lo que se hace es detener el proceso y llevar a cabo todos los esfuerzos para detectar la causa del problema.

La tabla de control es una gráfica de los valores de la estadística observada contra el número de muestras o contra el periodo durante el cual se obtuvo ésta. La tabla contiene límites de control superior e inferior, los cuales constituyen los criterios de decisión para el proceso, es decir, el proceso será juzgado bajo control mientras los valores de la estadística se encuentren dentro de estos límites.

LIMITES DE CONTROL

$$LC = \mu \pm s / \sqrt{n}$$

PRUEBAS DE HIPOTESIS

Una hipótesis estadística es una afirmación con respecto a alguna característica desconocida de una población de interés. La esencia de probar una hipótesis estadística es el decidir si la afirmación se encuentra apoyada por la evidencia experimental que se obtiene a partir de una muestra aleatoria. La afirmación

involucra ya sea a algún parámetro o a alguna forma funcional no conocida de la distribución. La decisión acerca de si los datos muestrales apoyan estadísticamente la afirmación se toma como base la probabilidad, y, si ésta es mínima, entonces será rechazada

ESTADIGRAFO DE PRUEBA:

Es alguna estadística que se puede calcular a partir de los datos de la muestra. El estadígrafo de prueba sirve como un productor de decisiones, ya que la decisión de rechazar o no la hipótesis nula depende de la magnitud de la estadística de prueba. "3. "

$$t = \frac{\bar{X} - \mu_0}{s/\sqrt{n}}$$

Donde:

n = número de datos

\bar{X} = media muestral

μ^0 = valor estimado

s = desviación estandar muestral

| HIPOTESIS NULA | HIPOTESIS ALTERNA | CRITERIO DE RECHAZO |
|----------------|-------------------|--|
| $\mu = \mu_0$ | $\mu \neq \mu_0$ | $t_{1-\alpha/2, n-1} \leq t_{cal}$ ó $t_{cal} \geq t_{\alpha/2, n-1}$ |
| $\mu > \mu_0$ | $\mu \leq \mu_0$ | $t_{cal} \leq t_{\alpha, n-1}$ |
| $\mu < \mu_0$ | $\mu \geq \mu_0$ | $t_{cal} \geq t_{1-\alpha, n-1}$ |

$\alpha = 0.05$ nivel de significancia

TRATAMIENTO ESTADISTICO PARA LA DETERMINACION DE CLORUROS

AGUA POTABLE

$H_0: \mu < 200$
 $H_1: \mu \geq 200$
 $\mu_0 = 200$
 $X = 159.79$
 $s = 46.41$

$t_{tab} = 1.671$

$t_{cal} = -6.71$

COLUMNA CATIONICA

$H_0: \mu < 200$
 $H_1: \mu \geq 200$
 $\mu_0 = 200$
 $X = 153.34$
 $s = 47.35$

$t_{tab} = 1.671$

$t_{cal} = -7.63$

COLUMNA ANIONICA

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 20.63$
 $s = 81.94$

$t_{tab} = \pm 2.00$

$t_{cal} = 1.95$

LECHO MIXTO

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 2.92$
 $s = 10.9$

$t_{tab} = \pm 2.00$

$t_{cal} = 2.07$

OSMOSIS INVERSA

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 1.44$
 $s = 6.01$

$t_{tab} = \pm 2.00$

$t_{cal} = 1.85$

PUNTO DE USO

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 1.39$
 $s = 6.93$

$t_{tab} = \pm 2.00$

$t_{cal} = 1.55$

TRATAMIENTO ESTADISTICO PARA LA DETERMINACION DE SULFATOS

AGUA POTABLE

$H_0: \mu < 50$
 $H_1: \mu \geq 50$
 $\mu_0 = 50$
 $X = 36.27$
 $s = 26.28$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -4.04$$

COLUMNA CATIONICA

$H_0: \mu < 50$
 $H_1: \mu \geq 50$
 $\mu_0 = 50$
 $X = 35.01$
 $s = 34.58$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -3.35$$

COLUMNA ANIONICA

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 2.74$
 $s = 13.54$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 1.56$$

LECHO MIXTO

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 1.68$
 $s = 7.95$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 1.63$$

OSMOSIS INVERSA

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0.10$
 $s = 0.54$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 1.43$$

PUNTO DE USO

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0.11$
 $s = 0.58$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 1.46$$

TRATAMIENTO ESTADISTICO PARA LA DETERMINACION DE CALCIO

AGUA POTABLE

$H_0: \mu < 35$
 $H_1: \mu \geq 35$
 $\mu_0 = 35$
 $X = 20.1$
 $s = 5.63$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -20.49$$

COLUMNA CATIONICA

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0.13$
 $s = 0.42$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 2.39$$

COLUMNA ANIONICA

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0.32$
 $s = 0.98$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 2.52$$

LECHO MIXTO

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0.06$
 $s = 0.27$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 1.72$$

OSMOSIS INVERSA

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0.03$
 $s = 0.14$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 1.65$$

PUNTO DE USO

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0.02$
 $s = 0.12$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 1.29$$

TRATAMIENTO ESTADISTICO PARA LA DETERMINACION DE SOLIDOS TOTALES DISUELTOS

AGUA POTABLE

$H_0: \mu < 50$
 $H_1: \mu \geq 50$
 $\mu_0 = 50$
 $X = 40.58$
 $s = 22.98$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -3.17$$

FILTRO DE ARENA

$H_0: \mu < 50$
 $H_1: \mu \geq 50$
 $\mu_0 = 30$
 $X = 40.84$
 $s = 29.08$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -2.43$$

FILTRO DE CARBON

$H_0: \mu < 50$
 $H_1: \mu \geq 50$
 $\mu_0 = 50$
 $X = 40.8$
 $s = 22.5$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = -3.16$$

COLUMNA CATIONICA

$H_0: \mu < 22$
 $H_1: \mu \geq 22$
 $\mu_0 = 22$
 $X = 18.11$
 $s = 17.23$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -1.74$$

COLUMNA ANIONICA

$H_0: \mu < 2$
 $H_1: \mu \geq 2$
 $\mu_0 = 2$
 $X = 19.07$
 $s = 43.56$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 3.03$$

LECHO MIXTO

$H_0: \mu < 1$
 $H_1: \mu \geq 1$
 $\mu_0 = 1$
 $X = 15.52$
 $s = 43.14$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 2.6$$

OSMOSIS INVERSA

$H_0: \mu < 1$
 $H_1: \mu \geq 1$
 $\mu_0 = 1$
 $X = 14.12$
 $s = 45.55$

$$t_{\text{tab}} = 1.671$$

$$t_{\text{cal}} = 2.23$$

PUNTO DE USO

$H_0: \mu < 1$
 $H_1: \mu \geq 1$
 $\mu_0 = 1$
 $X = 13.8$
 $s = 45.27$

$$t_{\text{tab}} = 1.671$$

$$t_{\text{cal}} = 2.19$$

TRATAMIENTO ESTADISTICO PARA LA DETERMINACION DE CONDUCTIVIDAD

AGUA POTABLE

$H_0: \mu < 1000$
 $H_1: \mu \geq 1000$
 $\mu_0 = 1000$
 $X = 667.88$
 $s = 284.80$

$$t_{\text{tab}} = 1.671$$

$$t_{\text{cal}} = -9.03$$

FILTRO DE ARENA

$H_0: \mu < 1000$
 $H_1: \mu \geq 1000$
 $\mu_0 = 1000$
 $X = 658.15$
 $s = 279.04$

$$t_{\text{tab}} = 1.671$$

$$t_{\text{cal}} = -9.48$$

FILTRO DE CARBON

$H_0: \mu < 1000$
 $H_1: \mu \geq 1000$
 $\mu_0 = 1000$
 $X = 676.71$
 $s = 282.48$

$$t_{\text{tab}} = 1.671$$

$$t_{\text{cal}} = -8.86$$

COLUMNA CATIONICA

$H_0: \mu < 1000$
 $H_1: \mu \geq 1000$
 $\mu_0 = 1000$
 $X = 942.44$
 $s = 542.35$

$$t_{\text{tab}} = 1.671$$

$$t_{\text{cal}} = -0.82$$

COLUMNA ANIONICA

$H_0: \mu < 500$
 $H_1: \mu \geq 500$
 $\mu_0 = 500$
 $X = 141.27$
 $s = 146.48$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -18.96$$

LECHO MIXTO

$H_0: \mu < 5$
 $H_1: \mu \geq 5$
 $\mu_0 = 5$
 $X = 15.82$
 $s = 67.14$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 1.24$$

OSMOSIS INVERSA

$H_0: \mu < 1$
 $H_1: \mu \geq 1$
 $\mu_0 = 1$
 $X = 10.82$
 $s = 38.49$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 1.97$$

PUNTO DE USO

$H_0: \mu < 1$
 $H_1: \mu \geq 1$
 $\mu_0 = 1$
 $X = 22.54$
 $s = 114.7$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 1.45$$

TRATAMIENTO ESTADISTICO PARA LA DETERMINACION DE CLORO RESIDUAL

AGUA POTABLE

$H_0: \mu < 1.5$
 $H_1: \mu \geq 1.5$
 $\mu_0 = 1.5$
 $X = 1.5$
 $s = 0.02$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 0$$

FILTRO DE ARENA

$H_0: \mu < 1.5$
 $H_1: \mu \geq 1.5$
 $\mu_0 = 1.5$
 $X = 1.19$
 $s = 0.49$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = -4.9$$

FILTRO DE CARBON

$H_0: \mu = 0$
 $H_1: \mu \neq 0$
 $\mu_0 = 0$
 $X = 0$
 $s = 0$

$$t_{tab} = \pm 2.00$$

$$t_{cal} = 0$$

TRATAMIENTO ESTADISTICO PARA LA DETERMINACION DE CUENTA MICROBIANA

LECHO MIXTO

$H_0: \mu < 8$
 $H_1: \mu \geq 8$
 $\mu_0 = 8$
 $X = 8.71$
 $s = 8.64$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 0.63$$

OSMOSIS INVERSA

$H_0: \mu < 0.5$
 $H_1: \mu \geq 0.5$
 $\mu_0 = 0.5$
 $X = 0.51$
 $s = 0.10$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 0.57$$

PUNTO DE USO

$H_0: \mu < 0.5$
 $H_1: \mu \geq 0.5$
 $\mu_0 = 0.5$
 $X = 0.51$
 $s = 0.08$

$$t_{tab} = 1.671$$

$$t_{cal} = 1.42$$