

32

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

OPTIMIZACIÓN Y CALIFICACIÓN DE UN SISTEMA
GENERADOR DE AGUA DESMINERALIZADA

297241

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

FRANCISCO RENÉ GUTIÉRREZ ROMANO

UNAM
FES
ZARAGOZA

ASESOR: Q. SUSANA EUGENIA RODRÍGUEZ BARBERO

MÉXICO, D.F.

2001

LO HUMANO EJE

DE NUESTRA REFLEXIÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TABLA DE CONTENIDO

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
	1.0 Agua	3
	2.0 Pretratamientos de Purificación	8
	3.0 Tratamientos de Purificación	10
	4.0 Relación Agua y Forma Farmacéutica	18
	5.0 Sistemas en procesos Farmacéuticos	19
	6.0 Fundamentación del Tema	21
II.	Protocolo General	23
	1.0 Planteamiento del Problema	23
	2.0 Objetivos	24
	3.0 Hipótesis	25
	4.0 Método General	26
III.	Calificación de Instalación.	28
	1.0 Características del Equipo.	28
	2.0 Servicios	30
	3.0 Dibujos de Instalación	32
	4.0 Verificación del Equipo.	33
IV.	Calificación de Operación	34
	1.0 Descripción de las Pruebas	34
	2.0 Protocolos	34
V.	RESULTADOS	41
VI.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	46
VII.	CONCLUSIONES	48
VIII.	RECOMENDACIONES	49
IX.	BIBLIOGRAFÍA	51

I. INTRODUCCIÓN

Por el interés de incursionar en la producción de formas farmacéuticas Líquidos Orales, los LABORATORIOS EUROMEX, S.A. de C.V. compran e instalan un equipo de intercambio iónico para la producción de agua purificada. Después de un tiempo de uso, el agua purificada que produce el equipo presenta patógenos, cuenta microbiana alta y genera una cantidad menor de agua purificada a la indicada en el diseño.

Siguiendo los requerimientos de la Secretaria de Salud a través de la Norma Oficial Mexicana 059-SSA1-1993 en el apartado 9.5.3.11. que indica: "Los equipos, los sistemas de aire, agua y esterilización deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada". El laboratorio efectuó las modificaciones, el mantenimiento y optimizo la producción de agua purificada hasta que se cumplió con los límites que se especifican en las farmacopeas en vigencia (USP XXIII y la FEUM 6a Ed) durante el estudio. En la actualidad estas no sufrieron modificaciones (USP XXIV y FEUM 7a. De.).

Cumpliendo con la calificación de la instalación del sistema purificador de agua potable, se efectuó la calificación de operación con la producción de 30 lotes (de 1000 litros) continuos, en donde los análisis químico y microbiológico realizados al agua purificada cumplieron con los límites fijados en el protocolo.

Se concluyó que la operación constante del sistema purificador de agua potable cumple con el diseño y la calidad del producto es satisfactoria, ya que cumplen con los límites fijados en las farmacopeas vigentes.

Si el equipo purificador por cualquier motivo esta sin operación y al día siguiente se necesita producir agua purificada de nuevo, ésta presentará niveles microbianos fuera de límite.

Por lo anterior, al sistema purificador se le debe instalar una lámpara de luz ultravioleta después de la columna pulidora, esta lámpara debe tener la capacidad de operación del equipo deionizador para lograr reducir los niveles microbianos y mantenerlos dentro de especificación.

II. ANTECEDENTES.

1.0 AGUA

El agua no sólo es uno de los componentes más abundantes en el planeta, sino también es el constituyente principal de los organismos vivos. La molécula de agua se compone por dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de oxígeno formando un ángulo de 104° (Fig. 1), es de forma asimétrica dipolar, efectiva para la transferencia térmica.

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, los minerales, sustancias orgánicas, sólidos suspendidos, gases, etc., por lo que es poco probable encontrarla pura en la naturaleza. (1, 11).

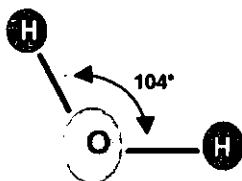


FIG. 1 Esquema de la molécula del agua.

Puesto que el agua natural varía mucho en su composición y el interés de producir agua para consumo humano es muy grande, por muchos años el agua se ha tratado por varios procesos hasta obtener agua potable, la cual se distribuye por la red municipal, en donde se mantiene con un nivel de cloro para evitar su contaminación por microorganismos.

La industria emplea el agua como materia prima en la elaboración de un producto, en producto terminado, como medio de transporte, agente de limpieza, etc. Las exigencias de calidad de los tipos de agua en los procesos industriales varían dentro de límites muy amplios, según el tipo de industria y la función del agua en cuestión. (1, 10, 11)

Varias cualidades hacen que el agua ocupe una posición central en la industria farmacéutica: es abundante, estable, excelente solvente, atóxica y de carácter fisiológico. Los usos farmacéuticos son, por ende, innumerables, desde la higiene industrial hasta el agua como ingrediente de diversas formas posológicas. Cada uso, requiere un tipo diferente de agua.

1.1 CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE AGUA.

En la industria farmacéutica es amplia y variada la terminología empleada para diferentes clasificaciones de agua. Cada uso, cada finalidad requiere un tipo diferente de agua y la costumbre más que otras razones, ha consagrado términos tales como agua industrial, agua de pozo, "blanda", potable, purificada, destilada, para inyectables, etc. Para referirse al agua, se pueden emplear diversos nombres dependiendo del medio de tratamiento, calidad o uso y no todos los grupos involucrados usan la misma terminología. El agua natural contiene, eventualmente materiales en disolución (sólidos, líquidos, gases) y en suspensión (minerales, orgánicos, microorganismos). Algunos de estos materiales pueden ser perjudiciales para ciertos usos e indiferentes para otros. El costo y la dificultad para liberar el agua de algunos o de todos esos materiales extraños, es lo que da origen a esas categorías de agua.

Las diferentes calidades de agua empleadas para procesos farmacéuticos son dos: AGUA PURIFICADA Y AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES (Ver tabla 1). Estos dos tipos básicos son obtenidos a partir de **agua potable**. (3, 7, 9, 11)

Tabla 1 Especificaciones por FEUM 7a. ed. / USP XXIV, Agua uso Farmacéutico.

Determinación	Especificación	
	Agua Purificada	Agua para la fabricación de Inyectables
Descripción	Líquido transparente, incoloro, inodoro, libre de materia extraña	Líquido transparente, incoloro, inodoro, libre de materia extraña
pH a 25°C	5.0 - 7.0	5.0 - 7.0
Cloruros	Ausente	Ausente
Sulfatos	Ausente	Ausente
Amoníaco	No más de 0,3 ppm	No más de 0.3 ppm
Calcio	Ausente	Ausente
Bióxido de carbono	Ausente	Ausente
Metales pesados	Ausente	Ausente
Sustancias oxidables	Ausente	Ausente
Sólidos totales	Ausente	Ausente
Nitratos	No más de 0.2 ppm	No más de 0.2 ppm
Carga microbiana	No más de 100 UFC/ ml	No más de 50 UFC/100ml
Apirogenicidad	No aplica	Cumple
Esterilidad	No aplica	Cumple

1.1.1 AGUA POTABLE.

El agua potable es agua natural que recibe tratamiento químico previo para disminuir los materiales en disolución y suspensión. También recibe tratamiento microbiológico para reducir el nivel de microorganismos presentes en el agua.

Esta agua tiene una composición bastante uniforme, dado que las normas de los distintos países en cuanto a la potabilidad son parecidas. El agua potable (de red municipal) es alcalina débil, tiene un máximo de 0.2% de sales totales y contiene oxígeno, gas carbónico, trazas de cloro y cloroaminas; de esta forma se usa para consumo humano como agua para beber con una

adecuada calidad química y microbiológica, en operaciones de limpieza y enjuagado de área de parenterales, como materia prima para transformarla en otros tipos de agua. (1, 7, 8, 9, 10, 11)

1.1.2 AGUA PURIFICADA.

Esta calidad de agua no debe contener sustancias adicionales, como el cloro. El agua purificada puede ser obtenida por: **destilación, ósmosis inversa**, tratamiento por **intercambio iónico**, u otros sistemas disponibles.

El **agua purificada (deionizada)** producida por sistemas de **intercambio iónico**, se emplea en la alimentación de calderas, lavado de la vidriería, de material de envasado, en los procesos farmacéuticos principalmente como excipiente en la elaboración de formas farmacéuticas tanto sólidas como líquidas, también, es empleada como agente de limpieza de áreas de trabajo, máquinas, equipos que intervienen en la producción de los fármacos, como material básico para obtener agua destilada y sistema de ósmosis inversa.

El proceso de purificación por intercambio iónico resulta ser el más económico y con mayor rendimiento del equipo si se realiza adecuadamente su proceso de limpieza y regeneración.

La obtención de **agua purificada** a partir de agua potable por medio de la **destilación** es de alto costo por el gasto de energía requerida en el proceso, la calidad de agua purificada va disminuyendo conforme al uso del equipo, ya que se forman incrustaciones ó depósitos salinos por el gran contenido de materiales disueltos y en suspensión del agua potable que por el fenómeno de arrastre, también llamado formación de vesículas impone la desionización del agua potable como condición ineludible y de manera gradual se va reduciendo también el tiempo de vida del equipo. (1, 7, 8, 9, 11)

La purificación del agua por **osmosis inversa** resulta ser de las más costosas en su adquisición e instalación, ya que se requiere de un ablandador de agua potable para mantener el tiempo de vida de las membranas del equipo, un desgasificador porque las membranas no retiene los gases disueltos, estos dos equipos provocan que aumente más el costo del sistema. También, las membranas no retienen los compuestos orgánicos de bajo peso molecular (menor de 200) y no polarizados.

1.1.3 AGUA PARA LA PREPARACIÓN DE INYECTABLES.

El agua para la preparación de inyectables es una agua destilada que no solo carece de solutos, sino que se halla estéril, sin trazas de material pirogénico y que no se le han adicionado agentes antimicrobianos u otras sustancias, Este tipo de agua es obtenida a partir de agua deionizada o de osmosis inversa.

El proceso de destilación se mejora y evita el desgaste de los equipos de destilación cuando se emplea agua deionizada como materia prima ya que el contenido de sustancias suspendidas o en disolución se reducen en su mayoría, solo los restos de las estructuras de los microorganismos son retenidas en el depósito de origen del proceso de destilación. También, se propicia un ahorro de energía ya que la energía requerida es menor para calentar agua deionizada que agua potable, esto se debe a la gran cantidad de sales disueltas contenidas en ésta.

La composición química del agua purificada y del agua para inyección es semejante, por esta razón los procesos de purificación empleados en ambos tipos de agua podrían ser los mismos. Sin embargo, los requerimientos microbiológicos cambian totalmente ya que el agua para la fabricación de inyectables acepta como máximo 50 UFC / 100 ml y ausencia de pirógenos y el agua purificada tiene como límite de aceptación 100 UFC / ml y ausencia de patógenos. (1, 7, 8, 9, 11)

2.0 PRETRATAMIENTOS DE PURIFICACIÓN.

La industria farmacéutica emplea **agua potable** (de red municipal) que somete a tratamientos complementarios con el fin de producir agua que reúna las propiedades deseables para alimentar los sistemas de purificación. Dentro de los tratamientos que recibe el agua potable para su purificación se tienen: (10)

2.1) Filtración

2.2) Desinfección

2.3) Adsorción.

2.1 FILTRACIÓN.

Las partículas insolubles ó las que resultan de un tratamiento químico previo presentes en el **agua potable**, se eliminan por filtración. En este proceso las partículas sólidas son separadas por intercepción, haciendo circular el fluido a través de un medio filtrante o de un medio sólido poroso.

Para filtraciones previas de agua con bajo contenido de sólidos se emplean filtros de cartucho. Estos filtros retienen partículas que miden entre 0.1 y 100 micras, consiguiendo así la retención de sólidos prácticamente absoluta. (1, 2, 3, 4)

2.2 DESINFECCIÓN.

El tamaño de muchos microorganismos impide que su remoción sea completa con los tratamientos de filtración, por ende se emplea la desinfección.

Los procesos de desinfección han sido empleados con la finalidad de destruir o inactivar aquellos microorganismos productores de enfermedades, particularmente las bacterias de origen intestinal. Los procesos de desinfección pueden ser divididos en dos grandes clases: químicos y físicos. En los procesos químicos se utilizan sustancias y elementos tales como el cloro, óxido de cloro, bromo, yodo, cloraminas y ozono, entre otros.

Los procesos físicos más eficaces son sumamente costosos, sin embargo son rentables para producir agua con determinadas características de calidad. En estos procesos se ha generalizado el uso de radiación ultravioleta (U.V.) y radiación gamma. (1, 2, 6, 10)

En México la desinfección del agua potable se hace con cloro y sus derivados. Sin embargo es necesario controlar las características del medio. El contenido orgánico del agua, su pH, la temperatura y otros factores inherentes a la calidad del agua intervienen en la efectividad de este desinfectante. De hecho, el agua potable contiene trazas de cloro ionizado.

El cloro que se agrega como desinfectante se disocia en ácido hipocloroso (HOCl) y ácido clorhídrico(HCl) , y es conocido como cloro libre disponible.



La propiedad oxidante y acción desinfectante del cloro queda retenida por el ácido hipocloroso (HOCl) que se disocia en iones de hidrógeno (H⁺) y hipoclorito (OCl⁻). (1, 2, 6, 9, 10)

2.3 ADSORCIÓN.

La **adsorción** es la acumulación de partículas disueltas de un solvente en la superficie de un adsorbente. Debido a que la adsorción es un fenómeno de superficie, los buenos adsorbentes deben tener una estructura muy porosa para que exista una relación alta de área superficial y volumen. El adsorbente más satisfactorio es el carbón activado.

La filtración por carbón activado se emplea para remover el cloro libre y las formas orgánicas contenidas en el agua durante el proceso de purificación, como una medida de protección para las resinas de intercambio iónico y las membranas de ósmosis inversa; de no ser así, el cloro induce una degradación prematura de estas.

El cloro libre del agua potable que reacciona con la superficie del carbón activado granular forma H^+ , Cl^- y oxida los grupos presentes en este, esto reduce la capacidad de adsorción del carbón por la pérdida de los grupos funcionales o el bloqueo de los poros, aunque la oxidación de la superficie puede degradarse a CO_2 o CO .



donde C^* es carbón de la superficie del carbón activado granular y C^*O es la superficie oxidada del carbón. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 24)

3.0 TRATAMIENTOS DE PURIFICACIÓN.

Para usos farmacéuticos el agua debe tratarse con sistemas o equipos purificadores tales como:

3.1 Destilación

3.2 Electrodiálisis

3.3 Ósmosis inversa

3.4 Intercambio iónico.

Estos sistemas permiten eliminar los componentes solubles presentes en el agua potable de forma definitiva, transformándola en agua purificada.

3.1 DESTILACIÓN.

Cuando el agua se calienta a su punto de ebullición pasa a la forma de vapor mientras que todas las impurezas no volátiles permanecen en el recipiente de partida. Al pasar el vapor a través de una cámara de refrigeración se condensa generando un agua (destilado) más pura que la original. Los gases disueltos pueden estar presentes en el destilado y siempre tienen un pequeño arrastre de materia disuelta y coloidal. Pero es el único proceso que con seguridad elimina las bacterias, virus y pirógenos.

3.2 ELECTRODIALISIS.

Es un proceso de separación por membranas aniónicas y catiónicas, a través de las cuales fluyen los iones bajo la influencia de un campo eléctrico, con lo cual el agua queda parcialmente desmineralizada. Las membranas son de poliestireno, con grupos sulfonados (membranas catiónicas) y grupos amino (membranas aniónicas). Para mantener la electroneutralidad cada carga fija debe estar asociada a un ion de carga opuesta. La semi-permeabilidad no es perfecta pero su selectividad supera el 90%.

Los equipos de electrodiálisis consisten en una multitud de membranas aniónicas y catiónicas dispuestas alternadamente; en un compartimiento el agua se desaliniza y en los dos contiguos se concentran los iones. Después de operar el equipo por 3 ó 4 horas continuas, las membranas se saturan con los iones del agua potable. Cambiando la polaridad de la corriente se eliminan los sedimentos formados sobre las membranas. Es necesario controlar los sedimentos que se producen por coloides y polielectrolitos. (1, 2, 3, 4)

3.3 OSMOSIS INVERSA.

La ósmosis es el fenómeno por el cual el disolvente de una solución pasa a través de una membrana semi-permeable intentando equilibrar los potenciales químicos, mientras que los otros

componentes o solutos no pueden atravesarla. El flujo inverso creado a través de la membrana mediante el incremento de presión, aumenta el volumen de agua pura (libre de iones) a expensas de la solución. A este fenómeno se le conoce como ósmosis inversa.

El rechazo para distintas sales crece con las cargas de los iones. Los gases no son rechazados y atraviesan las membranas. Los compuestos orgánicos de bajo peso molecular y no polarizados tienden a pasar, con un peso molecular inferior a 200 casi todos pasan, pero el rechazo aumenta con el peso molecular, y las formas polimerizadas, que forman complejos, son rechazadas. También se rechazan las bacterias y los virus. Dos tipos básicos de membranas son usados. Las membranas de acetato de celulosa que resisten los productos oxidantes y se usan con aguas cloradas, siendo necesario controlar el pH del agua para evitar su hidrólisis que limita su vida útil, además de la degradación por el ataque microbiano justamente impedido por la cloración. Las otras membranas están hechas de un polímero aromático de poliamida, éstas resisten variaciones de pH pero son sensibles a la degradación por cloro residual. (1, 2, 3, 4, 12, 23)

3.4 INTERCAMBIO IÓNICO.

Ciertos materiales naturales, especialmente zeolitas y las arenas verdes, tienen la capacidad de retener selectivamente los iones disueltos, manteniéndolos temporalmente unidos en combinación química, y cederlos de nuevo frente a una solución fuerte de regenerante. Se han desarrollado materiales sintéticos de intercambio iónico que ofrecen mayor capacidad de intercambio que los compuestos naturales.

Todo mecanismo de intercambio iónico, ya sea sintético o natural, tiene fijados grupos iónicos que son balanceados con cargas opuestas para mantener la electroneutralidad. El contraión, es aquel ion (catión o anión) que se intercambia con los iones en solución, como se muestra en la reacción (1):



Donde R^- representa la carga negativa del grupo funcional en la resina, A^+ es el ion de regeneración que mantiene la electroneutralidad de la resina. Cuando se expone la resina regenerada a una solución que contiene cationes B^+ , éste desplaza al catión A^+ por las diferencias de concentraciones de los cationes A^+ y B^+ , uno presente en la resina y el otro en solución respectivamente. La resina cuenta con más área de recepción que el volumen de la solución; en la resina se fijarán los iones en los sitios con carga que se encuentran en la superficie de la resina y a esto se suma el efecto de los poros de la misma resina que retiene los iones disueltos en la solución como se muestra en la figura 2.

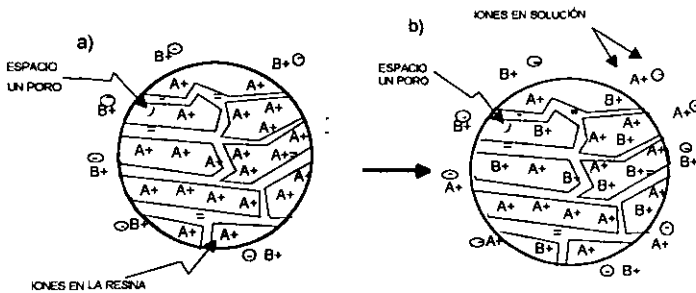


FIG. 2 Esquema del funcionamiento de la resina catiónica,

- regenerada y estabilizada con su contra-cation A^+ en presencia de cationes B^+ en solución y
- la reacción de intercambio de cationes hasta alcanzar el equilibrio A^+ y B^+ .

3.4.1 RESINAS SINTÉTICAS.

La mayoría de las resinas de intercambio iónico son fabricadas por la copolimerización de estireno y divinilbenceno (DVB). Las moléculas de estireno proporcionan básicamente la matriz de la resina, mientras el DVB en forma de enlaces cruzados le confiere su insolubilidad,

también el grado de cruzamiento que es tridimensional determina la estructura del poro interno, el cual tiene un gran efecto en el movimiento interno del intercambio iónico.

Las resinas reciben un tratamiento apropiado para añadir los grupos funcionales. La sulfonación da lugar a resina catiónicas y la aminación a resinas aniónicas. Algunas resinas tiene una matriz acrílica en lugar de estérica, u otros grupos polimerizantes(epoxi, etc.).

Existen cuatro tipos principales de resinas:

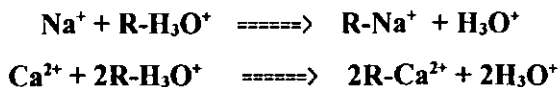
- 1) **Catiónica Fuerte (CF)**
- 2) **Catiónica Débil (CD)**
- 3) **Aniónica Fuerte (AF)**
- 4) **Aniónica Débil (AD).**

3.4.1.1 RESINA CATIONICA FUERTE.

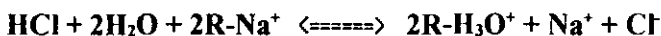
Los grupos funcionales de las resinas ácido fuerte(CF) pueden ser derivados de sus respectivos ácidos para formar los grupos sulfónico (HSO_3^-), fosfónico (H_2PO_3^-) o fenólico (OH^-). Los intercambiadores ácidos fuerte son típicamente operados en el ciclo de hidrógeno, donde las resinas son regeneradas con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en el ciclo sódico, en donde la resina es regenerada con cloruro de sodio al 10%.

Las resinas son regeneradas con el ciclo de hidrógeno, tienen mayor capacidad para quitar los cationes del agua potable, tienen afinidad por los cationes de mayor carga (trivalentes) y disminuye la afinidad conforme a la carga del cátion (monovalente). Son empleadas en el primer paso del agua deionizada. El ciclo sódico es empleado para ablandar el agua quitando hierro y manganeso.

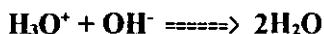
OPERACIÓN DE RESINA CATIONICA REGENERADA



REGENERACIÓN DE LA RESINA CATIONICA

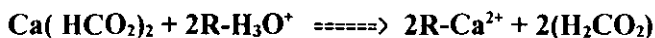


EQUILIBRIO DEL AGUA



3.4.1.2 RESINA CATIONICA DÉBIL.

La resina ácido débil se obtiene después de hacer reaccionar la estructura plástica con ácido carbónico así el grupo carboxílico (COOH) será el grupo funcional que se fije a la matriz de la resina. El intercambio ácido débil requiere de la presencia de alguna especie alcalina que reacciona con la mínima cantidad de iones hidrógeno de la resina, por ejemplo.



El intercambio es efectuado, la neutralización se logra con la alcalinidad (HCO_3^-) captando el H^+ de la resina. La especie alcalina que mejora el funcionamiento son las que presentan mayor carga, ya que se requiere de menor cantidad de ésta.

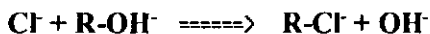
Las resinas ácido débil son similares en sus propiedades a los ácidos orgánicos débiles, ó sea no hacen intercambio de su H^+ tan fácilmente como las resinas ácido fuerte y por este

motivo su regeneración es eficiente, requiriendo una solución regenerante en menor concentración que usadas para la resina ácido fuerte. Por su alta afinidad a los iones hidrógeno, las resinas ácido débil pueden ser usadas a pH superior a 4 ó 5, también se favorecen con el tratamiento de agua con alta dureza por carbonatos y bajo en CO₂ disuelto y sodio. Las resinas son usadas para la desalcalinización y ablandamiento.

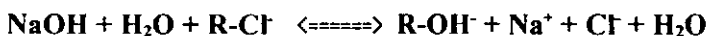
3.4.1.3 RESINA ANIÓNICA FUERTE.

Las resinas de intercambio aniónico fuerte operan bien a lo largo de la escala de pH y requieren de una porción de sal que neutraliza a su correspondiente base, operando en el ciclo de hidrógeno. En este ciclo, las sustancias débilmente ionizadas, tales como el CO₂ y el sílice pueden ser removidos. Los grupos funcionales son formados por derivados de grupos cuaternarios de amonio.

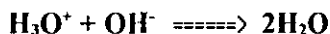
OPERACIÓN DE RESINA ANIÓNICA REGENERADA



REGENERACIÓN DE LA RESINA ANIÓNICA



EQUILIBRIO DEL AGUA



En el mercado internacional se encuentran disponibles dos tipos de resinas de base fuerte (fig. 3). El tipo I tiene tres grupos metilo que marcan ampliamente al grupo funcional. La

resina de tipo II tiene un grupo etanol que reemplaza a un grupo metilo. El tipo I tiene una gran estabilidad química, mientras que el tipo II tiene un escaso grado de regeneración y capacidad. Las resinas de base fuerte son usadas después del intercambio catiónico para quitar todos los aniones y completar la desmineralización.

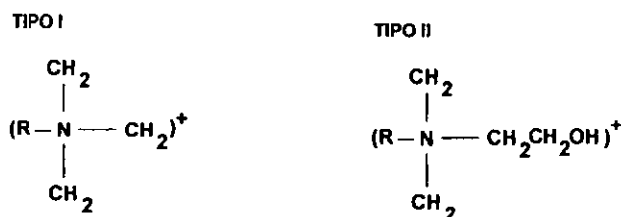


FIG. 3 Dos tipos de resina aniónica fuerte.

La resina Tipo I, se compone de tres grupos metilo.

La resina Tipo II tiene un grupo etanol que reemplaza a un grupo metilo,

en los dos tipos de resina R representa la matriz de ésta.

3.4.1.4 RESINA ANIÓNICA DÉBIL.

Las resinas base débil son compuestas con grupos funcionales de aminas. Las aminas empleadas son primarias, secundarias o terciarias. Estas resinas eliminan los aniones de los ácidos fuertes, pero no de los ácidos débiles y, no funcionan a pH superior a 6. Las resinas de base débil pueden ser regeneradas con NaOH, NH₄OH o Na₂CO₃. (1, 2, 4, 5, 11, 13, 14, 15)

4.0 RELACIÓN AGUA Y FORMA FARMACÉUTICA.

La existencia de una relación entre el agua y las formas farmacéuticas es evidente; esta relación marca la calidad del agua. En la literatura se reportan dos tipos básicos de agua para uso farmacéutico: agua purificada y agua para inyección. Ambas calidades comparten los mismos límites de contaminantes químicos. Sin embargo, en los límites microbiológicos hay una gran diferencia, que es parte de la caracterización de la calidad del agua misma.

El agua para inyectables tiene restringido el límite microbiológico y no permite la presencia de estructuras de microorganismos (pirógenos). Esto tiene que ver con la vía de administración a la cual se destina y el efecto de estas estructuras de microorganismos en el punto de uso, en el torrente sanguíneo y en otras partes fisiológicas del paciente, los daños que pueden ser graves e inmediatos.

En el agua purificada empleada para formas farmacéuticas líquidas orales, los límites microbiológicos no son tan restringidos como para el agua para inyección. Sin embargo, si limitan la presencia de microorganismos patógenos y coliformes. Ya que el emplear agua purificada con cuenta microbiana fuera de límites en la producción de jarabes, suspensiones u otras formas posológicas, el medicamento puede verse afectado en su estabilidad y caducar antes de su uso. Otro daño mayor es, si el fármaco líquido oral usado en un paciente contiene microorganismos patógenos ó coliformes, la presencia de estos microorganismos pueden causar un desequilibrio en la flora intestinal y propiciarle un daño a su salud a nivel intestinal que en vez de obtener el beneficio que él buscaba adquiere un daño más. (7, 9, 11)

5.0 SISTEMAS EN PROCESOS FARMACÉUTICOS.

Los sistemas empleados en los procesos farmacéuticos, son **diseñados** para la satisfacción de sus requerimientos. La capacidad y requerimientos de varios de los sistemas y equipos empleados, son estimados mediante el uso de datos existentes en la industria y los proporcionados por el proveedor.

Los sistemas imprescindibles son :

- a) eléctrico
- b) calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)
- c) agua (caliente, fría y vapor)
- d) de vacío
- e) aire comprimido

El criterio de diseño depende de la calidad y los servicios requeridos. Los sistemas de aire y agua se consideran como sistemas críticos en la industria farmacéutica; esto es debido a los constituyentes químicos y microbiológicos que traen consigo de manera natural. Si el aire y el agua se encontraran en la naturaleza puros, no habría ningún problema, pero no es así, la manufactura de productos farmacéuticos en presencia de alguno de estos elementos tiene el riesgo de provocar contaminación cruzada, afectando la estabilidad del producto, acelerando su degradación, y disminuyendo su calidad; por tal motivo, es necesario llevar a cabo la calificación de los sistemas que alimentan las instalaciones de producción, para garantizar que los productos tengan la calidad óptima para ser empleados en los procesos farmacéuticos. (3, 11)

5.1 DISEÑO.

El diseño es la parte preliminar en el proceso de la invención, y es seguido después de ciertos criterios esenciales que pueden favorecerlo asegurando su conformación. En el diseño se encuentran involucrados todos los aspectos del sitio para el cual va a ser creado. Estos aspectos incluyen ingeniería de procesos, construcción, servicios ambientales, etc. (3, 25)

5.2 PLAN DE CALIFICACIÓN.

La calificación es la valoración del funcionamiento de un componente o un proceso de manufactura, que permite determinar si este posee los atributos requeridos para obtener un producto con la calidad especificada. La calificación se realiza a dos niveles: **de instalación y de operación.**

5.2.1 La calificación de instalación; es la inspección documentada de todos los aspectos de la instalación, verificando que cumplan con las funciones para las cuales fueron diseñadas. Los puntos a considerar son las indicaciones y recomendaciones del fabricante y del diseño.

5.2.2 La calificación de operación; establece las medidas para que cada constituyente que interviene en el sistema, trabaje como lo estableció el fabricante. La verificación se realiza periódicamente con el fin de asegurar que el equipo opere consistentemente, dentro de los límites y tolerancias establecidas. (3, 25)

6.0 FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.

Desde la autorización de la primera patente en 1945, otorgada a D'Alelio, para la producción de resinas de intercambio iónico, empleadas en la purificación de agua, esta fue la pauta para el desarrollo de la tecnología sobre el tratamiento de agua a nivel industrial. El interés de la industria farmacéutica se demuestra en trabajos como el de Jeff Brown et.al. (1991), en el cual se hace mención sobre la calidad y los tipos de agua empleados en esta industria, también se describen los tipos de agua para procesos farmacéuticos que son definidos por la USP XXI, los cuales son los mismos hoy en día. Se denota que ambos tipos de agua comparten los mismos límites de contaminantes químicos, y la caracterización se realiza mediante los límites microbiológicos y biológicos. [12]

Un año más tarde Collentro y Angelucci consideran que los requerimientos de agua para procesos farmacéuticos no son únicos y, por lo tanto no existe un producto estándar, ya que los productos farmacéuticos deben cumplir con las especificaciones de la USP XXII, por tal motivo surge la necesidad de calificar y validar los procedimientos de purificación junto con el pretratamiento para generar agua de uso farmacéutico. Por este motivo se proponen estrategias para lograr una adecuada validación de los equipos y sistemas de purificación, dependiendo de las necesidades y tipos de agua requeridas. [13]

Retomando el tema de los sistemas de purificación, en 1994 Francis DeSilva desarrolla un trabajo sobre intercambio iónico, donde considera a este tratamiento de purificación como uno de los óptimos, y que las resinas de intercambio iónico presentan una alta capacidad de remover los iones, y una larga vida de operación. [14]

En los trabajos sobre purificación de agua, se encuentra la aportación realizada por Collentro, (1994) con respecto al pretratamiento del agua como materia prima para alimentar los sistemas de purificación; en este trabajo hace una clasificación sobre los tipos de agua cruda y el pretratamiento que deberá recibir cada tipo de agua para obtener agua purificada de alta calidad También hace mención sobre las especificaciones de conductividad y el carbón orgánico total (TOC) que pueden ser cumplidas utilizando las unidades de operación clásicas

para agua purificada. [15, 16] En otro trabajo realizado por el mismo autor, demuestra que los sistemas de intercambio iónico pueden ser sustituidos por los procesos de membranas como son la electrodiálisis y la ósmosis inversa. Sin embargo, se mantiene gran interés por los sistemas de intercambio iónico, ya sea empleándolos como pretratamiento para alimentar a los sistemas de membranas o como sistemas de purificación de agua. [17, 18]

En 1995 Finlay, et. al. Realizan un estudio empleando toda la tecnología disponible para la producción de agua purificada por medio de ósmosis inversa, en conjunto con un sistema desionizador continuo, con el cual se han obtenido buenos resultados con respecto a la pureza del agua. [19] En el mismo año Cohen, realiza un estudio sobre agua purificada y propone estrategias de pretratamiento para reducir el carbón orgánico total que es uno de los puntos críticos en el mantenimiento de los sistemas de purificación. [20]

En el trabajo presentado por Zoccolante, et. al., uno de los proyectos más recientes sobre sistemas de purificación, se hace mención de las recomendaciones realizadas por la asociación productora y de investigación farmacéutica (PHARMA) sobre la eliminación de las pruebas subjetivas y de reemplazar estas con pruebas de aplicación, en conjunto con los límites de conductividad y carbón orgánico total que son propuestas a la farmacopea de los Estados Unidos y esperan que se editen en los suplementos de la USP XXIII. [21]

II. PROTOCOLO GENERAL.

1.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Por el interés de incursionar en la producción de formas farmacéuticas Líquidos Orales, los LABORATORIOS EUROMEX, S.A. de C.V. compran e instalan un equipo de intercambio iónico para la producción de agua purificada. Después de un tiempo de uso, el agua purificada que produce el equipo presenta patógenos, cuenta microbiana alta y genera una cantidad menor de agua purificada a la indicada en el diseño.

En cumplimiento con la Norma Oficial Mexicana-059 -SSA1-1993, en donde dice lo siguiente: los equipos, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada. Mediante la calificación de instalación, se verifica que el sistema purificación de agua potable con lo especificado por el diseño y el proveedor. De no ser así se debe realizar las modificaciones y mantenimiento antes de efectuar la calificación de operación en donde se logra probar si el sistema con las condiciones de instalación adecuadas se obtiene el agua purificada de uso farmacéutico requerida.

2.0 OBJETIVOS.

Objetivo general :

· Calificar el sistema generador de agua deionizada (purificada), que será empleada para la producción de formas farmacéuticas orales en los LABORATORIOS EUROMEX, S.A. de C.V.

Objetivos particulares:

1. Evaluar las condiciones actuales de operación del sistema de agua deionizada del laboratorio farmacéutico.
2. Proponer los cambios pertinentes con el fin de optimizar la operación del sistema de agua deionizada.
3. Calificar el proceso de obtención de agua purificada para la fabricación de formas farmacéuticas orales, mediante los lineamientos indicados en el plan maestro de calificación / validación de equipos y sistemas del laboratorio.

3.0 HIPÓTESIS.

Con el trabajo continuo del sistema purificador de agua, se podrán realizar las correcciones pertinentes e identificar los puntos críticos de operación del sistema, logrando de esta forma, la optimización de producción de agua purificada. Mediante el análisis del agua producida por dicho sistema y el cumplimiento de las especificaciones de la farmacopea vigente, se obtendrá la calificación del sistema generador de agua desmineralizada, garantizando así su calidad como materia prima para la producción de formas farmacéuticas líquidas orales.

4.0 MÉTODO GENERAL.

1. Mediante el seguimiento del protocolo de calificación de instalación una vez aprobado, se realizará la inspección de la instalación con el fin de generar un diagrama que describa la ubicación del sistema dentro del laboratorio farmacéutico con el que se trabajará; se efectuará un reporte con las características del material de construcción y tipo de soldadura.

Dentro de la calificación de instalación se requieren los procedimientos de operación estándar, un listado de las partes auxiliares usadas en el sistema purificador y los procedimientos de calibración. La calibración de los instrumentos auxiliares se realizará conforme lo marca el procedimiento y de acuerdo al programa interno del laboratorio.

2. La calificación de operación del sistema se realizará empleando el protocolo aprobado, con el fin de asegurar que el sistema y el diseño de los equipos involucrados puedan operar consistentemente dentro de los límites establecidos. Con respecto al diseño se deberá contar con la suficiente información (diagramas, dibujos y especificaciones) para la definición completa del sistema que asegure la calidad de agua producida en cada etapa de uso.

La información a recabar debe estar en relación a las especificaciones y documentación del sistema así como a los equipos empleados dentro del proceso de purificación; esta incluye:

Documentación

- * Procedimientos de calibración
- * Bitácoras de uso
- * Programas de mantenimiento preventivo
- * Procedimiento Estándar de Operación.
- * Procedimiento Estándar de Regeneración de resina iónica.
- * Procedimiento Estándar de Operación de limpieza y sanitización.
- * Procedimiento de verificación de la calidad del agua.
- * Programa general de muestreo de agua.

Sistema

- * Bomba
- * Válvulas
- * Filtros
- * Tipos de resinas de intercambio iónico.
- * Filtro de carbón activado granular.
- * Unidades de intercambio iónico.

Equipos

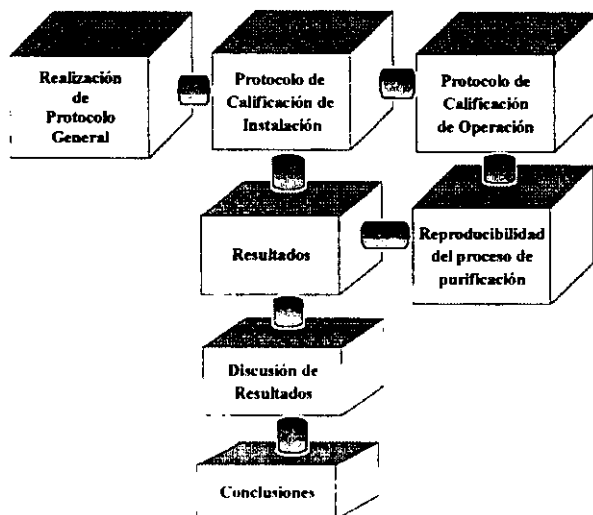
- * Analizador de conductividad
- * Clorinador

En la calificación de operación se verificará la capacidad de producción de agua, la retención y el desagüe del sistema, empleando la especificaciones del proveedor y diseño para la aprobación del sistema.

3. Para efectuar la calificación de operación del sistema purificador se emplearán sesenta (60) lotes de mil litros. En este punto, si la calidad de agua producida no es la requerida, se realizarán las modificaciones con el fin de obtener la calidad requerida y solo se emplearán treinta (30) lotes continuos que cumplan con la calidad de agua purificada para uso farmacéutico. Estos treinta lotes representan el número promedio anual utilizado por los LABORATORIOS EUROMEX S.A. de C.V. en sus procesos de elaboración de medicamentos.

Las pruebas de control para el agua purificada se realizarán de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición (FEUM) y la USP XXIV y se incluye también los criterios de aceptación para el agua purificada de uso farmacéutico.

Diagrama de flujo mostrando las actividades que se realizarán durante el proyecto.



III. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.

1.0 Características del equipo.

1.1 Descripción detallada del sistema:

El proceso de purificación de agua se inicia con una columna de filtro de carbón activado granular, continua por un filtro de cartucho de 20 micras y enseguida pasa al sistema de intercambio iónico.

El equipo deionizador está formado por tres columnas que contienen resina de intercambio iónico, la primera columna contiene resina catiónica, la segunda columna contiene resina aniónica y el equipo termina con una columna que tiene resina catiónica efectuando la acción de pulidor. (ver tabla No. 4) El último equipo es un tanque de 1500 litros con fondo cónico de acero inoxidable para el almacenamiento del agua purificada.

La alimentación del sistema deionizador es con una bomba hidráulica a través del sistema de tubería de PVC. (ver tabla No 2 y 3 respectivamente)

Tabla No. 2. Bomba hidráulica de alimentación.

Característica	Descripción
Marca	KOBLENZ
Modelo	CBP112CHSL, ARM56
No. de serie	12 - 92 - 273
Material del impulsor	Fierro colado
Potencia	0.746, 1 CP
R.P.M.	3.45
Volts	127
Amp.	CN 15
Diámetro de tubería de entrada	1 ½ de pulgada
Diámetro de tubería de salida	1 ¼ con reducción a 3/4.

Tabla No. 3. Tuberías del sistema.

Tramo	Diámetro (Pulgadas)	Material	Reducciones y Aumentos	No. de codos y uniones	Válvulas	Otros
Alimentación de cisterna	1	Cobre	-	-	-	Medidor de agua municipal
Cisterna - Bomba (1)	1 1/4	Cobre	-	1	-	-
Cisterna - Bomba (2)	1 1/4	Cobre	Aumento 1 1/2	1	-	-
Bomba (2) - Columna de carbón activado granular.	3 1/4, 1 1/4 y 5 porciones de 1	Cobre, P.V.C. duro y P.V.C. Blando	2 reducciones y 1 aumento	9	1 de esfera	Filtro de 10 pulgadas
Columna de carbón activado granular - Columna de resina catiónica (1)	3/4	P.V.C.	-	13	3 de esfera	2 Salidas
Columna de resina catiónica (1) - Columna de resina aniónica	1 y 3/4	P.V.C.	1 reducción y 1 aumento	16	3 de esfera	2 Salidas
Columna de resina aniónica - Columna de resina catiónica (2)	1 y 3/4	P.V.C.	1	12	3 de esfera	-
Columna de resina catiónica (2) - Tanque de almacenamiento	Manguera 1	P.V.C. Blando	-	-	1 de esfera	-

Tabla No. 4. Columna de filtro de carbón activado y equipo deionizador.**

Característica	Columna de carbón activado	Columna de resina Catiónica ⁽¹⁾	Columna de resina Aniónica	Columna de resina Catiónica ⁽²⁾
Marca	Sin marca	H.W.R.	H.W.R.	Sin marca
Modelo	Sin modelo	Cationa	Aniona	Sin marca
No. de serie	Sin número	No legible	No legible	Sin número
Acabado interior	P.V.C.	Vulcanizado	Vulcanizado	P.V.C.
Acabado exterior	P.V.C.	Fierro	Fierro	P.V.C.
Material de relleno	Mineral en gránulos	Amberlite IR - 120	Amberlite IRA - 402	Amberlite IR - 120
Volumen de relleno	20 litros (0.7 ft ³)	42 litros (1.5 ft ³)	42 litros (1.5 ft ³)	14 litros (0.5 ft ³)
Volumen de la columna	Diámetro: 18 cm Altura: 150 cm	Diámetro: 28 cm Altura: 123 cm	Diámetro: 28 cm Altura: 123 cm	Diámetro: 16 cm Altura: 100 cm
No. de válvulas	5*	3*	3*	3*
Manómetro	1	-	-	-
Filtros	Previo de 20 micras	-	-	-
Diámetro de tubería de entrada	¾ de pulgada	1 pulgada	1 pulgada	¾ pulgada
Diámetro de tubería de salida	¾ de pulgada	1 pulgada	1 pulgada	¾ de pulgada

Nota: * Válvulas de diafragma de cuerpo y uniones SW de P.V.C. de ½ pulgada.

** El equipo desmineralizador cuenta con un inyector de P.V.C. ½ pulgada roscado y una válvula marca Georg Fisher, tipo ¾ pulgada, de P.V.C, diámetro de ½ pulgada de entrada y salida, para la succión de los regenerantes.

(1) Resina catiónica Inicial.

(2) Resina catiónica Final (Pulidor)

1.2 Descripción del proceso:

El proceso de Purificación de agua potable, inicia con la alimentación de agua potable clorada que pasa por una columna de filtro de carbón activado granular, en donde al agua potable se le retira el cloro con el fin de no dañar la resina de intercambio catiónico, continua su paso a través de un filtro de cartucho de 20 micras para evitar que pase materia a las columnas de resina, en seguida pasa el agua potable a las columnas de intercambio iónico, primero por la resina catiónica, aniónica y finaliza con el paso a una segunda columna de resina catiónica con el fin de obtener el agua purificada con un pH de 5 a 7 y una conductividad menor a 1.5 µS / cm para iniciar su almacenamiento en el tanque de acero inoxidable de fondo cónico.

2.0 Servicios

Responder "Si" o "No" o N/A (no aplica) en la columna apropiada

Tipo de Servicio	Eléctrico	Agua potable Clorada	Hipoclorito de sodio al 2%	Ácido clorhídrico 30%	Hidróxido de sodio 50%
Mantenimiento satisfactorio	Si	No	Si	Si	Si
Pendiente apropiada de la tubería	N/A	No	No	No	No
Prueba de fuga aceptable	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ID adecuada de líneas	Si	Si	Si	Si	Si
Puntos de muestreo	N/A	Si	N/A	N/A	N/A
Protección para evitar cruce de aire comprimido	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.1 Descarga del equipo:

Los desechos de las soluciones regenerantes se descargan a un cárcamo en donde se efectúa la neutralización para desalojar al drenaje municipal.

3.0 Dibujo de instalación.

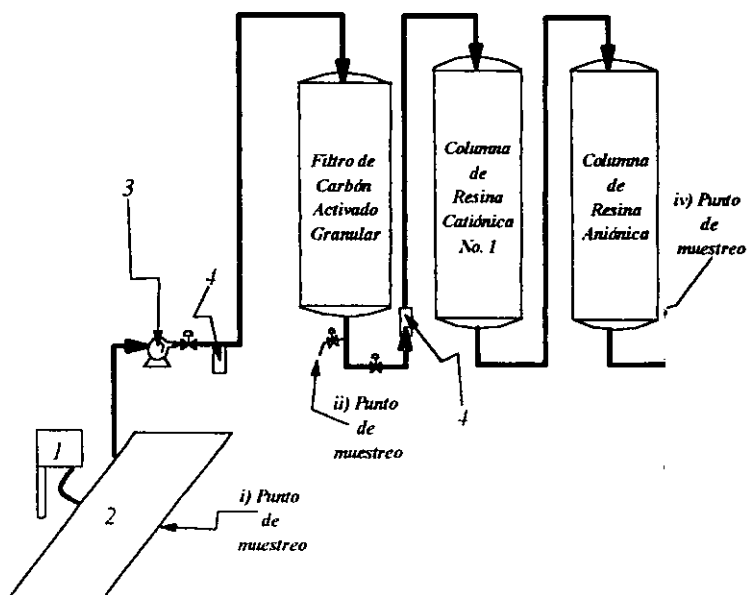


FIG. 4 Diagrama de componentes del sistema pu
1. Bomba dosificadora de cloro, 2. Cisterna de a;
distribución y 4. Filtros i

4.0 Verificación del equipo:

4.1 Descripción de las pruebas a realizar: Verificar la instalación del sistema purificador de agua potable para evaluar si corresponde con el diseño establecido para lograr la función, el rendimiento y la calidad del agua purificada requerida.

Función No. 1 Descripción: Verificación de la instalación del sistema purificador.

Objetivo de la prueba: Evaluar las condiciones actuales de la instalación del sistema purificador para determinar cuales son las causas de no obtener la calidad y el rendimiento del sistema.

Resultados esperados: Las instalaciones deben cumplir con las características de diseño establecidas por los LABORATORIOS EUROMEX y el proveedor del equipo de intercambio iónico.

Referencia: Paquete de diseño de ingeniería de planta e indicaciones del proveedor.

Método:

1. Efectuar la verificación del sistema purificador de agua potable en base a los planos correspondientes proporcionados por ingeniería de planta.
2. Verificar la instalación del equipo de intercambio iónico con las descripciones y especificaciones proporcionados del proveedor.

Resultados: Ver tablas I, III, V, VII y IX.

Conclusión:

En la verificación del sistema purificador, se observó que no se efectuaba con regularidad el mantenimiento preventivo y correctivo a las instalaciones correspondientes, causando así su deficiencia en la calidad de agua purificada. Con lo observado se propone que se efectúe el mantenimiento a las instalaciones del sistema purificador de agua potable para realizar la calificación de operación.

IV. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

1.0 Descripción de las pruebas.

Evaluar la operación del sistema purificador con las acciones correctivas generadas por mantenimiento para observar si se obtiene la calidad del agua purificada para uso farmacéutico

2.0 Protocolo

No.	Función	Página de datos	Resultados esperados	Requeridos por las especificaciones:
1	Operar el sistema purificador de agua potable como lo indica el procedimiento de operación correspondiente.	41-45	Cumple con las especificaciones del agua purificada para uso farmacéutico indicadas en el protocolo.	FEUM 7ª edición y USP XXIV.

Conclusión:

En la verificación del sistema purificador, se observó que no se efectuaba con regularidad el mantenimiento preventivo y correctivo a las instalaciones correspondientes, causando así su deficiencia en la calidad de agua purificada. Con lo observado se propone que se efectúe el mantenimiento a las instalaciones del sistema purificador de agua potable para realizar la calificación de operación.

IV. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

1.0 Descripción de las pruebas.

Evaluar la operación del sistema purificador con las acciones correctivas generadas por mantenimiento para observar si se obtiene la calidad del agua purificada para uso farmacéutico

2.0 Protocolo

No.	Función	Página de datos	Resultados esperados	Requeridos por las especificaciones:
1	Operar el sistema purificador de agua potable como lo indica el procedimiento de operación correspondiente.	41-45	Cumple con las especificaciones del agua purificada para uso farmacéutico indicadas en el protocolo.	FEUM 7ª edición y USP XXIV.

Función No. 1 Descripción: Operar el sistema purificador de agua potable como lo indica el procedimiento de operación correspondiente.

Objetivo de la prueba: Verificar que el agua purificada generada por el sistema en prueba cumpla con las especificaciones establecidas

Resultados esperados: El agua purificada cumple con los criterios de aceptación para el agua purificada de uso farmacéutico indicadas en la siguiente tabla:

Criterios de aceptación para el agua purificada de uso farmacéutico.

Determinación	Especificación	Fuente de procedimiento
pH a 25°C	5.0 - 7.0	FEUM pág. 450 Y USP pág. 1753
Cloruros	No produce opalescencia	FEUM pág. 450 Y USP pág. 1754
Sulfatos	No produce turbidez	FEUM pág. 450 Y USP pág. 1754
Amoníaco	No más de 0.3 ppm	FEUM pág. 450 Y USP pág. 1753
Calcio	No produce turbidez	FEUM pág. 450 Y USP pág. 1754
Bioxido de carbono	No produce turbidez	FEUM pág. 450 Y USP pág. 1754
Metales pesados	No más de 0.002%	FEUM pág. 450
Sustancias oxidables	El color rosado no deberá desaparecer por completo	FEUM pág. 450 Y USP pág. 1754
Sólidos totales	No más de 0.001%	FEUM pág. 451
Nitratos	No más de 0.2 ppm	FEUM pag. 450
Pureza microbiana	No más de 100 UFC/ ml (mesófilos aerobios), y ausencia de patógenos	FEUM pág. 452

Referencia: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª Edición. México, 2000. P. 449-454.

United States Pharmacopeia XXIV, Washington, 2000. P 1753-1754

Método de prueba:

1. Efectuar un solo muestreo del sistema purificador de agua en los puntos de muestreo (i, ii, iii y iv) indicados en la **figura 4** del sistema purificador de agua potable. (inicia en la cisterna y finaliza en el tanque de almacenamiento)

2. Tomar dos muestras del agua potable de la cisterna que abastece al sistema purificador de agua (control de materia prima).

2.1 En la muestra de 200 ml tomada en frascos de polipropileno de 500 ml se determina el contenido de cloro residual (empleando un kit de ortotoluidina) y se guarda para su análisis químico posterior.

2.2 La otra muestra se toma en botellas de vidrio de 500 ml estériles que contiene 0.4 ml de tiosulfato de sodio al 3 % para el análisis microbiológico (material proporcionado por el laboratorio).

3. Si el contenido de cloro residual esta por debajo del límite se procede a adicionar una solución de hipoclorito de sodio al 2% hasta contener la concentración de cloro residual en el agua potable de la cisterna.

3.1 Si el contenido de cloro residual cumple con los límites establecidos, se procede a operar el sistema purificador.

4. Se pone en operación el sistema purificador.

4.1 Se monitorea cada 5 min. la conductividad del agua purificada después de la columna pulidora. La conductividad para iniciar el almacenamiento del agua purificada es menor o igual a $1.5 \mu\text{S} / \text{cm}$.

4.2 De no tener esta conductividad se deja enjuagar más el sistema de resinas de intercambio iónico hasta lograr la conductividad.

4.3 Se monitorea a través de la conductividad cada 30 minutos el proceso de purificación hasta obtener aproximadamente 1000 litros de agua deionizada. (un lote)

4.4 Después de cada agotamiento de la resina de intercambio iónico (aproximadamente entre 6000 a 8000 litros de agua purificada) se somete a su regeneración como lo marca el procedimiento del proveedor.

4.5 Al finalizar la producción de agua purificada se toman las siguientes muestras: Una muestra de 500 ml para el análisis microbiológico y una muestra de 1000 ml de agua para el análisis químico (después de la columna pulidora y del tanque de almacenamiento) en los recipientes correspondientes.

4.6 El procedimiento y método de análisis del agua purificada, se efectúa como está descrito en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición (FEUM) y la USP XXIV y se emplean también los criterios de aceptación para el agua purificada de uso farmacéutico.

5. Recopilar los datos y compara con los límites especificados en el protocolo.

6. Concluir la calificación de operación del sistema purificador de agua potable en base a los resultados de los análisis químicos y microbiológicos del agua purificada obtenida con este.

MATERIAL.

MATERIAL

Pipetas graduadas PYREX de 1, 5, 10 ml.
Pipetas volumétricas PYREX de 1 ml.
Matraces volumétricos PYREX de 5, 10 y 100 ml.
Vasos de precipitado KIMAX de 100 ml.
Probetas PYREX de 100 y 250 ml.
Tubos Nessler de 50 y 100 ml.
Matraz Erlenmeyer KIMAX de 125, 250 y 500 ml.
Mechero Fisher.
Cajas petri PYREX
Pinzas para bureta
Matraz kitazato KIMAX de 500 ml.
Cápsula de porcelana de 100 ml.
Tubos de ensayo 18 X 150
Desecador
Pinzas para crisol
Bureta KIMAX de 25 ml.
termómetro de -10 a 250 °C
Soporte universal

REACTIVOS

Nitrato de plata SR
Ácido nítrico
Ácido clorhídrico 0.01 N
Cloruro de bario SR
Yoduro de potasio mercurico alcalino SR
Oxalato de amonio SR
Hidróxido de calcio SR
Ácido acético 1N
Tiocetamida-glicerina SR
Solución reguladora de acetato pH 3.5
Ácido sulfúrico 2N
Permanganato de potasio 0.1N
Cloruro de potasio 10%
Difenilamina en ácido sulfúrico 0.1%

EQUIPO

Parrilla de agitación y calentamiento
"Thermolyne"

Parámetros de operación del sistema purificador.

Columna de filtro de carbón activado y equipo Deionizador de agua.

Especificación	C. Filtro de Carbón activado	C. Resina Catiónica ⁽¹⁾	C. Resina Aniónica	C. Resina Catiónica ⁽²⁾
Flujo máximo de operación	20 Lts./min.	7.6 Lts./min.	7.6 Lts./min.	7.6 Lts./min.
Presión de trabajo	1.7 - 1.8 Kg/cm ²	1.5 - 1.7 Kg/cm ²	1.5 - 1.7 Kg/cm ²	1.5 - 1.7 Kg/cm ²
Flujo de retrolavado	14 Lts./min.	10 Lts./min.	10 Lts./min.	10 Lts./min.
Tiempo de retrolavado	10 min.	20 min.	20 min.	5 min.
Tiempo de enjuague	10 min.	5 min.	5 min.	5 min.
Frecuencia de retrolavado y enjuague	Diario	Previo a regeneración	Previo a regeneración	Previo a regeneración
Frecuencia de regeneración	-	Cada 8,000 Lts.	Cada 8,000 Lts.	Cada 8,000 Lts.
Flujo de succión de regenerantes	-	0.83 Lts./min.	0.66 Lts./min.	0.83 Lts./min.
Tiempo de succión	-	25 - 30 min.	25 - 30 min.	25 - 30 min.
Regenerante	-	HCl 30%	NaOH 50%	HCl 30%
Cantidad	-	25 Lts.	10 Lts.	10 Lts.
Enjuague final	-	30 min. ó pH 4 - 5	30 min. ó pH 8 - 9	30 min. ó pH 4 - 5
Enjuague final de regeneración	30 min. ó hasta obtener una conductividad menor a 1.5 µS / cm.			
Frecuencia de sanitización	Cuando la cuenta esta fuera de especificación o hay presencia de coliformes			
Sanitizante	Hipoclorito de sodio al 2%	Alcohol isopropilico		
Frecuencia del cambio de relleno	Anual	Cada tres años	Cada tres años	Cada tres años

Nota: (1) Resina catiónica Inicial.

(2) Resina catiónica Final (Pulidor).

Acciones Correctivas.

Criterios de acción.

Fase	Acción de alerta	Frecuencia*
Limpieza de la cisterna	Cuenta microbiana alta con presencia de coliformes ó alto contenido de materia orgánica	Semestral
Cambio de filtro a la salida de la cisterna	Cuando la presión del manómetro es menor a 1.8 Kg/cm ² .	Semanal ó cuando sea necesario
Mantenimiento de la cisterna	Desprendimiento de la pintura interior y pérdida de hermeticidad	Anual
Mantenimiento a la bomba dosificadora de cloro	Cuando el volumen de cada pulsación es muy variado al inicial	Mensual ó cuando sea necesario
Mantenimiento a la bomba que impulsa el agua potable	Fallas mecánicas ó eléctricas	Mensual ó cuando sea necesario.

Nota: * Las acciones correctivas y la frecuencia se generaron después de ver como afectaban cualquiera de los puntos en mención durante el estudio, ya que estos fueron los factores que se corrigieron para mantener la calidad del agua purificada generada por el sistema desmineralizador.

V. RESULTADOS

A) Evaluación de instalación.

Tabla No. I. Cisterna de agua potable. (Almacenamiento de agua potable)

Especificaciones	Resultado Inicial	Resultado Final
Construcción con materiales impermeables y de fácil acceso.	Satisface	Satisface
Interiores redondeados y con registro para acceso al interior.	Satisface	Satisface
Cuenta con cierre hermético, con borde exterior de 10 cm para evitar la contaminación	No satisface	Satisface
Cuenta con equipo de adición de solución de hipoclorito de sodio	No satisface	Satisface
Presenta pre-tratamiento de agua potable previo a su almacenamiento (filtro de arena)	No satisface	No satisface

B) Evaluación operacional una vez al día (muestra simple) durante 30 días consecutivos. El muestreo del agua, se realizó bajo condiciones normales de operación.

Tabla No. II. Características químicas y microbiológicas del agua potable almacenada en la cisterna.

Determinación	Especificación	Resultados*	
		Inicial	Final
Cloro libre residual	1.5 a 2.0 ppm	No contiene	2.3 ppm
Sólidos disueltos totales	400 μ S	814 μ S	478 μ S
pH	6.5 a 8.5	5.4	6.8
Pureza microbiológica:			
a) Cuenta total de aerobios	200 UFC/100 ml	Incontables	Menor a 10 UFC/100 ml
b) Identificación de patógenos	No presenta	Presente	Ausente

Nota: * El resultado inicial es el promedio de 10 muestras analizadas del agua potable que contenía la cisterna.

Los resultados finales son los promedios de las 30 muestras simples analizadas.

A) Evaluación de instalación.

Tabla No. III. Columna de carbón activado granular (Declaración de agua potable).

Requerimiento	Resultado Inicial	Resultado Final
Espacio de la instalación adecuado	Satisface	Satisface
Suministra de agua potable con una presión de 2 Kg/cm ²	Satisface	Satisface
Previa filtración de agua potable por un cartucho de 20 µ.	No satisface	Satisface
Tubería de drenaje	Satisface	Satisface

B) **Evaluación operacional** una vez al día (muestreo simple) durante 30 días, después de someter la columna de filtro de carbón activado ante un sanitizante. La toma de muestra se realizó en condiciones normales de operación.

Tabla No. IV. Calidad fisicoquímica y microbiológica del agua declarada.

Determinación	Especificación	Resultados*	
		Inicial	Final
Cloro libre residual	Ausente	Ausente	Ausente
Pureza bacteriológica:			
a) Cuenta total de aerobios	200 UFC/100 ml.	Incontables	Menor a 10 UFC/100 ml.
b) Identificación de patógenos	Ausente	Presente	Ausente

Nota: * El resultado inicial es el promedio de 20 muestras analizadas del agua potable declarada después de pasar a través de la columna de filtro de carbón, el agua potable clorada usada cumplía con los límites de contenido de cloro libre. Los resultados finales son los promedios de las 30 muestras simples analizadas cuando se logra controlar la contaminación microbiana en el filtro de carbón activado.

A) Evaluación de instalación.

Tabla No. V. Equipo deionizador de Agua Potable. (resinas de intercambio iónico)

Requerimientos	Resultado Inicial	Resultado Final
Espacio de instalación	Satisface	Satisface
Suministro de agua dechlorada (paso previo a través de la columna de carbón activado).	Satisface	Satisface
Agua potable suministrada de tipo blanda.	Satisface	Satisface
Tubería para los servicios de inyección de regenerantes y sanitizante.	Satisface	Satisface
Filtración previa del agua potable por cartucho de hilo de 10 μ .	No satisface	Satisface
Tubería hacia el drenaje	Satisface	Satisface

B) Evaluación operacional una vez al día (muestra simple) durante 30 días consecutivos, la toma de muestra se realizó bajo condiciones normales de operación.

Tabla No. VI. Análisis fisicoquímico y microbiológico del agua purificada.

Determinación	Especificación	Resultado*	
		Inicial	Final
Aspecto	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido, libre de materia extraña	satisface	satisface
pH	5.00 a 7.00	6.12	5.45
Cloruros	No produce opalescencia	Satisface	Satisface
Sulfatos	No produce turbidez	Satisface	Satisface
Amoniaco	No más de 0.3 ppm	Ausente	Ausente
Calcio	No produce turbidez	Satisface	Satisface
Bióxido de carbono	La mezcla debe permanecer transparente	Satisface	Satisface
Metales pesados	No más de 0.002%	Ausente	Ausente
Nitratos	No más de 0.2 ppm	Ausente	Ausente
Sustancia oxidables	Permanece el color rosa	No cumple	Satisface
Sólidos totales	No más de 0.001%	0.023%	0.000%
Pureza bacteriológica:			
a) Cuenta normal en placa de mesófilos aerobios a 37°C +/-°C, durante 48 hrs.	100 UFC/ml.	Incontables	Menor a 10 UFC/ml.
b) Patógenos: <i>E. coli</i> , <i>Salmonella Sp.</i> , <i>P. Aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Ausente	Presente	Ausente

Nota: * El resultado inicial es el promedio de 20 muestras analizadas del agua purificada durante la verificación del sistema como se encontraba antes de efectuar algún cambio ó reparación. Los resultados finales son los promedios de las 30 muestras simples analizadas después de haber logrado controlar la contaminación microbiana en las columnas de intercambio iónico.

A) Evaluación de la instalación.

**Tabla No. VII. Características generales de la tubería.
(Distribución del agua purificada)**

Determinación	Resultado
Presenta acabado sanitario (superficies lisas, unidos con pegamento).	Satisface
El material es uniforme de toda la instalación (se emplea P.V.C. en su totalidad)	Satisface

B) Evaluación operacional de la bomba de distribución.

Tabla No. VIII. Características generales de la tubería.

Determinación	Resultado
R.P.M. del motor de la bomba	3,450 r.p.m.
Amperaje del motor de la bomba	15 Amp.
Voltaje a la toma de corriente para el funcionamiento de la bomba.	110 Volts.

A) Evaluación de la instalación.

Tabla No. IX. Almacenamiento del agua purificada.

Requerimientos	Resultados
Espacio de instalación	Satisface
Terminaciones sanitarias	Satisface
No presenta puntos muertos	Satisface
Material sanitario (acero inoxidable)	Satisface
Venteo protegido	Satisface
Material uniforme en todo el tanque	Satisface

B) Evaluación una vez al día (muestra simple) durante 30 días consecutivos, la toma de muestra se realizó bajo condiciones normales de operación.

Tabla No. X. Análisis fisicoquímico y microbiológico del agua purificada del tanque de almacenamiento.

Determinación	Especificación	Resultado
Aspecto	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido, libre de materia extraña	satisface
pH	5.00 a 7.00	5.35
Cloruros	No produce opalescencia	Satisface
Sulfatos	No produce turbidez	Satisface
Amoníaco	No más de 0.3 ppm	Ausente
Calcio	No produce turbidez	Satisface
Bióxido de carbono	La mezcla debe permanecer transparente	Satisface
Metales pesados	No más de 0.002%	Ausente
Nitratos	No más de 0.2 ppm	Ausente
Sustancias oxidables	Permanece el color rosa	Satisface
Sólidos totales	No más de 0.001%	0.000%
Pureza microbiológica: a) Cuenta normal en placa de mesófilos aerobios a 37°C +/-°C, durante 48 hrs. b) Patógenos: <i>E. coli</i> , <i>Salmonella Sp.</i> , <i>P. Aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	100 UFC/ml. Ausente	Menor a 10 UFC/ml. Ausente

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Durante la calificación de instalación del sistema purificador existente en los LABORATORIOS EUROMEX, S.A. de C.V., se observó la falta de mantenimiento preventivo o correctivo en sus instalaciones, por tal motivo no se lograba tener la capacidad, ni la calidad de producto generado por éste.

Después de efectuar la reparaciones y modificaciones pertinentes se procedió a realizar la calificación de operación del sistema purificador de agua potable y se obtuvieron los siguientes resultados.

Los cambios realizados en la cisterna propiciaron el control del agua contenida en ella ya que en la evaluación operacional, los resultados nos indican que se logra controlar el nivel microbiológico y el contenido de sustancias oxidables presentes en el agua potable almacenada, manteniendo un nivel óptimo de cloro libre residual, también se observó que el contenido químico y los sólidos disueltos totales no varía mucho en el agua distribuida por la red municipal, solo el contenido de cloro libre residual es variado. Por este motivo al agua potable almacenada en la cisterna requiere de adiciones extras de solución de hipoclorito de sodio para compensar la pérdida que sufre durante la distribución a través de la red municipal.

En la declaración del agua potable, la evaluación de instalación cumple con lo requerido para su funcionamiento, en este punto del sistema purificador, el cambio que se realizó fue el uso del filtro de cartucho de 20 micras previo a la columna y el uso de una solución sanitizante de hipoclorito de sodio al 2% para controlar la contaminación de microorganismos patógenos presentes en dicha columna. En esta etapa del sistema ya que en este punto el agua potable es desprotegida microbiológicamente y fácil de contaminar, incluso la columna de carbón activado se contamina muy rápido con el agua que se queda estancada en la columna después de su funcionamiento es una parte del sistema, requiere de la operación diaria para eliminar el agua estancada de un día anterior. También, la columna de carbón activado debe ser alimentada con materia prima aceptada microbiológicamente.

En la fase continua del proceso de purificación, se encuentra la deionización del agua potable declarada y filtrada previamente, de no ser así se provocaría una disminución en el rendimiento de las resinas de intercambio iónico y la contaminación microbiana de la resina. La calificación de la instalación del sistema de intercambio iónico cumple con lo requerido para obtener un buen funcionamiento para obtener de agua desmineralizada y sentro de especificación de las farmacopeas vigentes. Esto es observado en la evaluación operacional en donde los resultados obtenidos después de cada regeneración y sanitización estan dentro de especificación.

En esta etapa, el sistema purificador muestra sus puntos críticos en donde se encuentra, el alto contenido de aniones (en especial cloruros disueltos) en el agua potable causando el agotamiento temprano de la columna de resina aniónica, por esta razón es la columna que debe recibir mayor cuidado en el retrolavado y regeneración para no perder la eficiencia muy rápido de la resina aniónica. Sin embargo esto no quiere decir que en las columnas de resinas catiónicas no se tenga cuidado en el retrolavado y regeneración como en la resina aniónica.

En el sistema de resinas como en la columna de carbón activado no se debe dejar agua estancada por mucho tiempo ya que está desprotegida y es muy fácil de que los niveles microbianos aumenten rápidamente en poco tiempo, este problema se presenta en los fines de semana, tiempo suficiente para que los niveles microbianos aumenten superando las especificaciones de la farmacopea.

La distribución del agua purificada hacia los tanques de almacenamiento cumple con lo requerido en su instalación, lo mismo ocurre en su evaluación operacional. En esta etapa del sistema no sufrió ninguna modificación al diseño de la instalación original.

En el almacenamiento de agua purificada ultimo del sistema a evaluar. Los resultados en la evaluación de la instalación son satisfactorios y por la parte de la evaluación operacional, se observa en los resultados de los análisis microbiológicos y fisicoquímicos hayan variado notablemente.

VII. CONCLUSIONES.

1. En el objetivo particular, se habla de evaluar las condiciones de operación al inicio del estudio, las cuales se modificaron con la aplicación de otros parámetros que se adicionaron en el trayecto de la experimentación con el fin de mejorar las etapas de producción y de mantenimiento del sistema purificador.

2. En el segundo punto de los objetivos particulares, se menciona proponer los cambios para la optimización del sistema generador de agua purificada de uso farmacéutico, en este punto se puede hablar de cambios realizados durante la operación del equipo purificador, cambios en la instalación para obtener un mejor funcionamiento de cada uno de los módulos que lo componen. Sin perder de vista el efectuar la calificación de instalación y de operación.

3. El último de los objetivos particulares se refiere a calificar el proceso de purificación de agua potable para la obtención de agua purificada de uso farmacéutico (para la producción de formas farmacéuticas orales). Los resultados muestran que el sistema purificador en funcionamiento constante es óptimo para generar agua purificada de uso farmacéutico. Sin embargo, por las características de la producción de los LABORATORIOS EUROMEX, S.A. de C.V., no requiere de la producción de agua purificada diariamente esto causan el aumento en los niveles microbianos en el filtro de carbon activado y resinas de intercambio iónico.

Se concluye que el sistema purificador opera dentro de los parámetros establecido por el proveedor y genera agua purificada de uso farmacéutico que cumple con los criterios de aceptación establecidos en este protocolo.

VIII. RECOMENDACIONES.

La primera recomendación es la instalación de un filtro de arena para el agua potable de la red municipal con el fin de reducir al máximo el contenido de sólidos suspendidos orgánicos e inorgánicos, evitando así el mal aspecto del agua potable que se almacena en la cisterna que alimenta al sistema desionizador. Ya que se observó durante el desarrollo del proyecto, que el alto contenido de sólidos suspendidos orgánicos e inorgánicos provocan el aumento de los niveles microbianos en el agua potable almacenada, en las columnas de resina de intercambio iónico, en la columna del filtro de carbón activado del sistema purificador de agua y se requiere una mayor adición de solución de hipoclorito de sodio para lograr reducir los niveles microbianos a los límites de aceptación. También, se menciona el colocar un arenal en la cisterna para vaciar totalmente la cisterna y evitar la contaminación con residuos de lavado de la cisterna.

Para la columna de filtro de carbón activado granular solo queda como sugerencia no dejar de dar servicio constante con agua potable que tenga los niveles microbiológicos dentro de los límites fijados.

Para evitar la contaminación con sólidos suspendidos orgánicos e inorgánicos y el aumento de los niveles microbianos en las columnas de resina de intercambio iónico y del filtro de carbón activado granular, se sugiere la filtración del agua potable a través de un filtro de cartucho de 20 micras. Lo anterior se observó durante el desarrollo del proyecto, se empleó este filtro de cartucho y se logró reducir la contaminación por sólidos suspendidos y los niveles microbianos en los sub-sistemas del desionizador de agua.

Los cambios que se podrían realizar en el sistema desmineralizador son:

a) El colocar manómetros en la tubería de entrada de cada columna o uno en la tubería de servicio del sistema, esto con el fin de tener mayor control de las pérdidas de presión durante el

funcionamiento, en retrolavado y en la regeneración. Así se observaría que cada fase de los servicio a las columnas fuera el propio.

b) Para solucionar el problema de contaminación microbiana del agua purificada, con la instalación al final del sistema deionizador de una lámpara de luz ultravioleta que opere a la capacidad del equipo purificador, con esta lámpara no es necesario mantener el equipo deionizador en funcionamiento constante, solo cuando se requiera la producción de agua purificada. por último la validación del sistema generador de agua purificada para uso farmacéutico.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Rigula, L. M. Tratamiento de Aguas Industriales : Aguas de Procesos Residuales. De. Marcombo. Barcelona, España, 1989. P. 11-92
2. Montgomery, J. M. Water Treatment Principles and Design. Ed. John Wiley and Sons. U.S.A., 1985.
3. Carleton, F. J. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Ed. Marcel Dekker. New York, 1986. P 207 -251
4. Powell, S. T. Acondicionamiento de Aguas para la Industria. Ed. Limusa. México, 1981.
5. Tebbutt, T. H. Fundamentos de Control de Calidad del Agua. Ed. Limusa. México, 1990.
6. Bryant, E. A. et. al. Disinfection Alternatives for Safe Drinking Water. Ed. Van Nostrand Reinhold. New York, 1992. P. 15-41, 91-125
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ª Edición. México, 1994. P. 335.341
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª Edición. México, 2000. P. 449 - 454.
9. Diario Oficial, NOM - 127-SSA1-1994 "Salud Ambiental, Agua para Uso y Consumo Humano- Límites Permisibles de Calidad y Tratamientos a que debe Someterse el Agua para su Potabilización" México, 1994.

-
10. Diario Oficial, NOM -059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. México, 1998.
 11. United States Pharmacopeia XXIII, Washington, 1995. P 1635-1637.
 12. United States Pharmacopeia XXIV, Washington, 2000. P 1753-1754.
 13. De Lora, F. Control de Calidad y Tratamiento del Agua : Manual de Abastecimientos Públicos de Aguas. Instituto de Administración Local. Madrid, 1975. P. 1-57 175-248
 14. Helman, J. Farmacotecnia, Teórica y Práctica. Ed. Continental Tomo V. México, 1984. P 1363-1377
 15. Brown, J., et.al. "Water System for Pharmaceutical Facilities". Pharmaceutical Engineering. Vol. II No. 4 July/August 1991.
 16. Colletto, V. W. and Angelucci, L. "Coordinating Validation Requirements for Pharmaceutical Water Purification Systems". Pharmaceutical Technology. Vol. 16 No. 9 September, 1992.
 17. De Silva, F. "The Ion Exchange Deal" Vol. 10 No. 7 Chemical Engineering. July, 1994.
 18. Colletto, V. W. "USP Purified Water Systems : Discussion of Ion Exchange Part I". Pharmaceutical Technology Vol. 18 No. 10 September, 1994.
 19. Colletto, V. W. "USP Purified Water Systems : Discussion of Ion Exchange Part II" Pharmaceutical Technology Vol. 18 No. 4 October, 1994.
 20. Colletto, V. W. " USP Purified Water Systems : Discussion of Pretreatment, Part I. Pharmaceutical Technology Vol. 18, No. 4 April, 1994.
-

-
21. Collentro, V. W. "USP Purified Water Systems : Discussion of Pretreatment, Part II. Pharmaceutical Technology Vol. 18, No. 5 May, 1994.
 22. Finlay, M. J., et. al. "A Novel Approach to a Pharmaceutical R and D High Purity Water System" Pharmaceutical Engineering, Vol. No. , May/ June, 1995.
 23. Cohen, N. "Pretreatment Strategies for TOC reduction in WFI and USP Purified Water". Pharmaceutical Technology Vol. 19 No. 6. June, 1995.
 24. Zoccolante, V. G., et. al. "Critical Evaluation of USP Purified Water System Design" presented at Exporama'96 México City, March 13th 1996.
 25. McWilliam J. A. " Design of High Purity Water Distribution Systems" Pharmaceutical Engineering, Vol. No. September/ October, 1995.
 26. Comb, F. L. "Going Rorward, with Reverse Osmosis" Chemical Engineering Vol. 101 No. 7 July, 1994.
 27. Sorrento, L. "The Proven Process of Carbon Adsorption" Chemical Engineering Vol. 101 No. 7 July, 1994.
 28. Cole, G. C. Pharmaceutical Production Facilities : Design and Application. De.Eilis Horwood. London, 1990. P. 47-61 237-265.