

10524

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE PROCESOS
FARMACÉUTICOS: CALIFICACIÓN DE UN SISTEMA DE
OBTENCIÓN DE AGUA GRADO INYECTABLE POR
PROCESO DE ÓSMOSIS INVERSA"

INFORME DE SERVICIO SOCIAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
MARCO ANTONIO GONZÁLEZ LUNA

ASESOR: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2003

A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

El Informe de Servicio Social Titulación: Desarrollo y Validación de
Procesos Farmacéuticos. Calificación de un Sistema de Obtención de
Aguas Grado Inyectable por Proceso de Osmosis Inversa.

que presenta el pasante: Marco Antonio González Luna
con número de cuenta: 2000-12-9 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlan Izcalli, Méx. a 23 de Agosto del 2001

PRESIDENTE	<u>D.E.S.S Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>Dra. Rasuel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>D.F.E. José Antonio Garduño Posas</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>D.F.E. Guadalupe Patricia Barrera</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en C. Eva M. Medina Trujillo</u>	

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

B

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Angelina Luna Quiroz Y Pedro González Martínez

Por la oportunidad brindada para continuar con mis estudios, su apoyo, sacrificio y confianza en mí.

A mi abuela:

M. Matilde Martínez G. (R.I.P.)

Porque aunque no pude hacerle todas las preguntas, ni pudo darme todas las respuestas, la mayoría de lo que soy, en lo que creo y lo que espero se lo debo a ella.

A mi asesora de tesis:

La Dr. Raquel López Arellano

Por su confianza y ayuda, más allá de este trabajo.

A todos los profesores de la facultad:

Porque con la ayuda y devoción de un maestro es posible entender que más allá del conocimiento, existe la educación y la humildad para reconocer y estar dispuesto a aprender siempre de los demás, sin importar quien sea.

C

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mi novia y amiga Irma Bautista Martínez

Porque lo que hagas en la vida no tiene sentido si no cuentas con alguien que este a tu lado para escucharte, alentarte, comprenderte y aceptarte, aunque no siempre este de acuerdo contigo.

A mis compañeros y amigos:

Sonia, Cesar, Víctor, Lucio, Marisela, María Eugenia, Alfonso Morales, Martha I. Romero y demás gente que conocí y aprecie en la empresa Bruluart y que estuvieron dispuestos no solamente a ser mis compañeros de trabajo, sino también a compartir su experiencia y conocimiento conmigo.

A mis compañeros de GlaxoSmithKline

Eva Monroy, Marina Álvarez y Benjamín Corona, porque con su compañía y amistad me siguen brindando la oportunidad de seguir creciendo en el campo profesional.

D

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ABREVIATURAS	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III. OBJETIVOS	5
IV. MARCO TEÓRICO	6
4.1 ASPECTOS GENERALES DEL AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	7
4.1.1 Control Microbiológico De Agua Empleada Como Aditivo	10
4.2 PLANEACIÓN DEL SISTEMA	13
4.2.1 Establecimiento De La Calidad Del Agua	14
4.2.2 Características Del Punto De Uso	15
4.2.3 Establecimiento De Los Criterios Del Sistema	16
4.2.4 Revisión De La Calidad Del Agua	16
4.2.5. Diseño Del Sistema	17
4.3 PRETRATAMIENTO	17
4.3.1 Diseño Del Proceso De Pretratamiento	18
4.3.2 Calidad, Pruebas Y Documentación Para El Agua De Alimentación Al Pretratamiento	20
4.3.3 Producción De Agua De Pretratamiento. Calidad De Agua De Alimentación Al Tratamiento Final	21
4.3.4 Control De Suciedad, Remoción De Turbidez Y Partículas	22
4.3.4.1 Prefiltración	23
4.3.4.2 Filtros De Cartucho	26
4.3.5 Inhibición De Incrustaciones. Eliminación De Dureza Y Metales. Suavización	27
4.3.6 Eliminación De Compuestos Orgánicos	29
4.3.7 Diseño De Sistemas Para El Control Del Crecimiento Microbiano	32

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.3.8 Remoción De Agentes De Control Microbiológico.....	34
4.3.9 Inyección De Químicos.....	35
4.3.9.1 Metabisulfito De Sodio.....	36
4.3.9.2 Secuestrantes.....	36
4.3.9.3 Adición De Acido.....	37
4.3.10 Deionización.....	38
4.3.11 Materiales De Construcción, Prácticas De Construcción Y Control Del Sistema De Pretratamiento	41
4.4 TRATAMIENTO FINAL.....	42
4.4.1 Destilación.....	42
4.4.1.1 Aplicaciones Y Capacidades.....	43
4.4.1.2 Requerimientos De Pretratamiento En La Destilación.....	43
4.4.2 Ósmosis Inversa.....	44
4.4.2.1 Aplicaciones.....	45
4.4.2.2 Descripción De Las Membranas.....	46
4.4.2.3 Requerimientos De Pretratamiento.....	49
4.4.2.4 Aspectos Económicos.....	49
4.4.2.5 Ventajas Y Desventajas.....	51
4.5 SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN.....	53
4.5.1 Capacidad.....	53
4.5.2 Tipos De Tanques De Almacenamiento.....	54
4.5.3 Diseño De Los Sistemas De Distribución.....	54
4.5.4 Conceptos Del Diseño De Distribución.....	56
4.5.5 Árbol De Decisión De La Distribución.....	57
4.5.6 Descripción De Ejemplos De Sistemas.....	59
4.5.7 Consideraciones Del Diseño Para El Control Microbiológico.....	69
4.5.8 Materiales De Construcción.....	70
4.5.9 Componentes Del Sistema.....	74
4.6 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LOS SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN.....	77
4.6.1 Generalidades.....	77
4.6.2 Límites Microbianos En El Agua A Emplear En La Fabricación De Inyectables.....	78
4.6.3 Control Microbiano Continuo.....	79
4.6.3.1 Sistemas En Caliente.....	79
4.6.3.2 Sistemas "Frios".....	79
4.6.3.3 Ozono.....	80
4.6.3.4 Luz Ultravioleta.....	80
4.6.3.5 Filtración.....	80
4.6.3.6 Circulación.....	81

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.6.4 Período De Esterilización/Sanitización.....	81
4.6.5 Sistemas Diseñados Para La Esterilización/Sanitización.....	82
4.6.5.1 Materiales De Construcción.....	82
4.6.5.2 Diseño De Tanques De Almacenamiento.....	83
4.6.6 Pruebas Y Documentación.....	84
4.7 INSTRUMENTOS Y CONTROL.....	85
4.7.1 Tipos De Instrumentos.....	86
4.7.2 Transmisor De Señal.....	87
4.7.3 Métodos De Control.....	88
4.7.4 Nivel De Automatización.....	90
4.7.5 Software Del Sistema De Control.....	91
4.7.6 Diagramas De Proceso E Instrumentación.....	92
4.7.7 Costos Y Beneficios.....	92
4.7.8 Requerimientos Generales De La Instrumentación.....	93
4.7.8.1 Selección E Instalación De La Instrumentación.....	93
4.7.8.2 Calibración De La Instrumentación.....	94
4.7.8.3 Tipos De Instrumentación.....	94
4.8 VALIDACIÓN.....	97
4.8.1 Commissioning.....	99
4.8.2 Buenas Prácticas De Ingeniería (GEP).....	101
4.8.3 Diseño Esperado.....	101
4.8.4 Diagrama De Flujo Del Proceso Y Diagrama De Tubería E Instrumentación.....	101
4.8.5 Especificaciones De Diseño.....	103
4.8.6 Dibujos o Planos Del Vendedor Y Sus Especificaciones.....	103
4.8.7 Actividades De Preinstalación Y Documentación.....	104
4.8.8 Planos De Construcción.....	104
4.8.9 Documentos De La Commissioning.....	105
4.8.10 ¿Porqué Validar?.....	107
4.8.11 Plan Maestro De Validación.....	108
4.8.12 Protocolo De Validación.....	109
4.8.13 Estructura Del Protocolo.....	109
4.8.14 Tipos De Protocolos.....	111
4.8.15 Programa De Muestreo (Validación Del Sistema).....	116
4.8.16 Resumen Del Reporte De Validación.....	117
4.8.17 Control De Cambios.....	117
4.8.18 Revalidación.....	118
4.8.19 Capacitación.....	119
V. PLAN DE TRABAJO.....	120

VI. MATERIALES, EQUIPOS Y MÉTODOS	136
VII. RESULTADOS	139
7.1 Primera Parte.....	140
7.2 Segunda Parte.....	155
7.3 Tercera Parte.....	185
7.4 Cuarta Parte.....	196
VIII. DISCUSIÓN	244
IX. CONCLUSIONES	266
X. ANEXOS.....	268
ANEXO I Monografías	269
ANEXO II Ejemplo De Una Carta De Control	273
ANEXO III Programa De Cambio De Filtros Instalados En El Sistema De Pretratamiento, Producción Y Distribución Del Agua Grado Inyectable.....	274
ANEXO IV Ejemplo De Un Reporte De Calibración.....	275
ANEXO V Procedimiento De Operación Para Las Actividades De Prueba De Presión, Pasivación Y Limpieza	277
ANEXO VI Procedimiento De Operación Para Las Actividades De Muestro Microbiológico	278
ANEXO VII Procedimiento De Operación Para Las Actividades De Análisis Bacteriológico Del Agua	279
ANEXO VIII Procedimiento De Operación Para Las Actividades De Prueba De Pirógenos Al Agua Grado Inyectable	280
ANEXO IX Ejemplo De Un Procedimiento De Operación	281
ANEXO X Glosario De Términos.....	288
XI. REFERENCIAS	293

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No.	TÍTULO	Página
1	Diferentes Tipos De Agua Y Estándares De Calidad	7
2	Clasificación Para Los 4 Tipos Básicos De Agua	8
3	Tipos De Agua Para Uso Farmacéutico: Especificaciones Físicas	9
4	Tipos De Agua Para Uso Farmacéutico: Especificaciones Químicas	10
5	Tipos De Agua Para Uso Farmacéutico: Especificaciones Microbiológicas	11
6	Criterios En Los Puntos De Uso	15
7	Magnitud Del Problema En El Tratamiento Final Causado Por Fallas Al Remover Impurezas En El Pretratamiento	22
8	Parámetros De Operación De Diferentes Tipos De Membranas De Osmosis Inversa	48
9	Comparación De Las Ventajas Y Desventajas De Un Tanque De Almacenamiento En Un Sistema De Distribución	69
10	Análisis Químico Entre El Acero Inoxidable Tipo 304 Y El Tipo 316L Empieado En Las Conexiones PURITY	72
11	Materiales De Construcción Empleados En Tanques Y Sistemas De Distribución De Agua Purificada Y Para La Fabricación De Inyectables	74
12	Componentes Más Comunes Encontrados En Los Sistema De Tratamiento De Agua Farmacéutica.	75
13	Comparación Del Diseño De Los Sistemas Alternos Para El Control Microbiológico En El Almacenamiento Y Distribución	85
14	Integración Del Tiempo Límite De Validación	99
15	Procedimientos Requeridos Durante La Fase De Validación	114
16	Resumen De Las Principales Pruebas A Realizar En El Sistema De Tratamiento Para La Obtención De Agua A Emplear En La Fabricación De Inyectables	135
17	Inventario De Instrumentación Del Sistema De Tratamiento De Agua	153
18	Inventario De Equipos Del Sistema De Tratamiento De Agua	154
19	Resumen De Los Procedimientos Escritos Para El Manejo Del Sistema De Tratamiento De Agua	155
20	Puntos Críticos	158
21	Plan Inicial De Muestreo Microbiológico Y Químico Para El Sistema De Tratamiento De Agua	159
22	Resultados Del Monitoreo De pH Y Conductividad Al Dosificar Hidróxido De Sodio A La Entrada Del Primer Equipo De Osmosis Inversa	164
23	Conductividad (microsiemens/cm) Obtenida A Partir Del Monitoreo De Diferentes Puntos En El Sistema De Obtención De Agua Grado Inyectable	165
24	Estadística Descriptiva Del Agua De Alimentación Al Sistema De Tratamiento	167

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla No.	TITULO	Página
25	Resultados Del Análisis De Agua De Alimentación Efectuado Por La Empresa MASS S.A. De C.V.	168
26	Estadística Descriptiva De Conductividad De Alimentación Al Primer Equipo De Osmosis Inversa (RO-01)	169
27	Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad En El Agua Producto Del Primer Equipo De Osmosis Inversa (RO-01)	171
28	Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad Del Agua De Alimentación Al Segundo Equipo De Osmosis Inversa (RO-02)	173
29	Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad En El Agua Producto Del Segundo Equipo De Osmosis Inversa (RO-02)	175
30	Estadística Descriptiva Para Los Valores De Conductividad A La Salida Del Tercer Equipo De Osmosis Inversa (RO-03)	178
31	Instrumentación Considerada Dentro Del Programa De Calibraciones	184
32	Agentes Químicos Empleados En El Desarrollo De Los Procedimientos De Limpieza Y Sanitización.	185
33	Recomendaciones Para Llevar A Cabo El Trabajo De Validación En Un Sistema De Tratamiento De Agua	264

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No.	TÍTULO	Página
1	Límites, Alcances Y Restricciones En La Planeación De Un Sistema De Tratamiento De Agua Farmacéutica.	14
2	Representación Esquemática De Una Biopelícula	40
3	Conformación De Una Membrana De Osmosis Inversa	46
4	Barrera De Osmosis Inversa (OI) Enrollada En Espiral	47
5	Contenedor De Membranas De Osmosis Inversa	47
6	Arbol De Decisión De La Distribución	58
7	Jerarquia De La Documentación	102
8	Pirámide De Cumplimiento	107
9	Sistema De Obtención De Agua Purificada Y Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables	130
10	Circuito De Distribución De Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables	131
11	Ciclo De Vida Para La Validación De Un Sistema De Tratamiento De Agua De Acuerdo Con La USP XXIII.	132
12	Análisis Químico Efectuado Al Agua De Alimentación	141
13	Parámetros De Operación Esperados Para Los Equipos De Osmosis Inversa, De Acuerdo A Los Cálculos De Ingeniería	144
14	Documento Generado Durante La Prueba De Presión	151
15	Documento Generado Durante La Prueba De Pasivación Y Limpieza	152
16	Nueva Configuración Del Sistema De Agua Purificada Y Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables	183
17	Puntos De Muestreo En El Sistema De Obtención De Agua Purificada, Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables Y Su Distribución.	195
18	Recapitulación De La Propuesta De Validación Planteadas	263

**TESIS CON
FALLA DE URGEN**

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACS	American Chemical Society
ANSI	American National Standards Institute
ASME	American Society of Mechanical Engineers
ASTM	American Society for Testing and Materials
CFR	Código Federal de Regulaciones
CIP	Clean-In-Place (Limpieza En Sitio)
EPA	Environmental Protection Agency (Agencia de Protección del Medio Ambiente)
EPDM	Monomero de Ethylene-propylene-diene
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g.m.p	Galones por minuto
GMP's	Good Manufacturing Practices (Buenas Practicas de Manufactura, tambien conocidas por BPM)
LAL	<i>Limulus Amebocyte Lysate</i> (Lizado de Amebocito)
MTR	Mill Test Reports (Reportes de Prueba de Fabrica)
NF	National formulary
NIST	National Institute of Standards & Technology
NPT	National Pipe Thread
NTU	Nephelometric Turbidity Units (unidades de turbidez nefelométrica)
PCL	Programmable Logic Controller (Control Lógico Programable)
ppb	Partes por Billion
ppm	Partes por Million
PSIG	Pounds per Square Inch (unidades de medición para la presión en libras por pulgada cuadrada; Lb/in ²). El término G hace referencia a condiciones ambientales.
PTFE	Politetrafluoroetileno
PVC	Cloruro de Polivinilo
SOP	Standar Operating Procedure (Procedimiento Estándar de Operación)
Teflon	Resina de Politetrafluoroetileno
TOC	Total Organic Carbon (Carbón Orgánico Total)
U.V.	Luz ultravioleta
UE/ml	Unidades de Endotoxina por mililitro
UFC	Unidades Formadoras de Colonia
USP	United States Pharmacopoeia (Farmacopea De Los Estados Unidos De Norteamérica)
V	Volts, unidad de medición de voltaje eléctrico
WFI	Water for Injection (Agua Para La Fabricación De Inyectables)

PAGINACIÓN DISCONTINUA

I. INTRODUCCIÓN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Este trabajo representa el interés del área de tecnología farmacéutica para vincular los conocimientos adquiridos, con respecto al desarrollo y validación de los procesos farmacéuticos, y su aplicación en el área laboral. Partiendo de lo anterior, a continuación se presenta este informe que pretende ejemplificar y proporcionar una guía para la resolución de uno de los procesos más relacionados con las actividades farmacéuticas: la purificación del agua empleada por las industrias farmacéuticas, con fines de limpieza, producción y análisis.

El programa conjunta los recursos de la sección y la necesidad de la empresa I.M. BRULUART, para evaluar, optimizar y desarrollar las herramientas de control, que le permitan trabajar con un nuevo sistema de tratamiento de agua. La empresa, mediante esto, busca mejorar sus estándares de calidad, para establecerla dentro de la normatividad vigente (FEUM 6ª edición y la 23ª edición de la USP), así como satisfacer las demandas actuales y futuras que se requieran. De esta forma, el trabajo que se muestra a continuación representa un ejemplo que puede ser presentado y discutido con los alumnos de la materia de control de calidad, impartida a los profesionistas de la carrera de Q.F.B.

Una vez que se establecen las condiciones de trabajo, el primer paso consiste en comprender la serie de actividades físicas, químicas y fisicoquímicas involucradas en los procesos de tratamiento, así como de los conceptos y herramientas de mayor aplicación para este tipo de tareas y, una vez con estos conocimientos, desarrollar una estrategia de trabajo que sea aplicable a la labor propuesta.

El trabajo que se presenta a continuación se ha dividido en 10 capítulos, con la finalidad de mostrar cada una de las etapas involucradas, en donde se pretende mostrar lo siguiente:

- 1) El interés de la sección por el proyecto, descripción del problema y establecimiento de los objetivos que se pretenden alcanzar. Estos objetivos deben de contemplar las expectativas de la empresa, ilustrar las actividades que conciernen a los profesionistas de la carrera de Q.F.B. y la aplicación con fines de servicio social.
- 2) Un marco teórico, donde se plantean la serie de conocimientos básicos, los cuales han de permitir relacionarnos con las operaciones y términos asociados con el área de ingeniería y diseño, fundamentos para la evaluación del proyecto. Así mismo, se definen las actividades en las cuales se ven involucrados los profesionistas de la carrera de Q.F.B.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para profundizar más, el marco teórico se ha subdividido en ocho incisos principales, cada uno de ellos representando un paso del proceso de purificación, de esta forma se contempla tratar lo siguiente: Un panorama general del agua en la industria farmacéutica, aspectos a considerar en la planeación, sistema de pretratamiento y tratamiento involucrados (enfaticando en la ósmosis inversa), sistemas de almacenamiento y distribución, instrumentación y/o control, y por último, las actividades que involucran el área de validación de procesos.

- 3) Una propuesta de plan de trabajo. Aquí se crea los lineamientos que han de aplicar durante las diversas etapas de la validación (calificación de la instalación, calificación de la operación y calificación del desempeño), particularizando en la etapa de calificación de instalación, con la finalidad de cumplir los objetivos planteados. Durante este capítulo, se ejemplificará el formato propuesto para el desarrollo del plan global de validación y se mencionaran los diversos puntos que lo integran. Para hacer más ilustrativo el trabajo se incluye una descripción detallada de la configuración del sistema de pretratamiento, tratamiento y red de distribución, los cuales se complementan mediante un diagrama de flujo.
- 4) Los principales materiales, equipos y métodos involucrados en el desarrollo del trabajo.
- 5) Así mismo, se presentan los resultados obtenidos, los cuales se han dividido en cuatro partes. De esta forma se espera mostrar el curso de los logros alcanzados al aplicar las primeras etapas del plan global de validación: definición de las condiciones establecidas, actividades de pre-arranque del sistema, establecimiento del control microbiológico y el formato acordado para la realización de la calificación de la instalación.

Como consecuencia del último punto, se señala el análisis realizado para cada uno de los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas del mismo, que permitirán establecer el cumplimiento de los objetivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente trabajo forma parte de un proyecto acordado entre la empresa "Importadora y Manufacturera Bruhart Laboratorio De Medicamentos Y Productos Biológicos" y la "Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán". La empresa buscando mejorar la calidad de sus productos realiza la adquisición de la ingeniería, equipos e instalación de un sistema de purificación de agua, basado en proceso de ósmosis inversa, con la finalidad de obtener agua purificada así como agua a emplear en la fabricación de inyectables.

Con el objeto de llevar a cabo la valoración de la ingeniería (sistema de tres unidades de ósmosis inversa), equipos e instalación, y buscando ser al mismo tiempo un ejemplo práctico para presentar y discutir con los alumnos de la carrera de O.F.B, se plantea el diseñar una metodología de trabajo para la realización de una parte de la validación del sistema de purificación del agua, que abarque la secuencia sistemática y lógica en la evaluación de lo anterior y al mismo tiempo sirva como una fuente de referencia y auxilio en futuros trabajos de esta índole que le sean encomendados a los profesionistas de la carrera.

De tal forma que el presente programa de servicio social vía titulación solamente pretende abarcar las primeras etapas involucradas, con esto se espera demostrar la capacidad del sistema de tratamiento para entregar agua con las características de calidad especificadas al inicio del proyecto. Para ello, se pretende proveer al sistema de tratamiento de límites en los parámetros de operación, que han de servir para mantenerlo dentro de un estado de control. Esto dará lugar a que se escriban procedimientos de operación, sanitización, limpieza y mantenimiento que han de ayudar a desarrollar un sistema consistente. Al mismo tiempo que se espera obtener una disciplina y calificación del personal con lo cual se busca mejorar la seguridad de la producción y que, por lo tanto, se reflejen en la calidad final del producto.

Los medios para demostrarlo consideran el desarrollo de una evidencia documentada, dichos documentos deberán de ser capaces de establecer los criterios de aceptación en el sistema y mostrar los resultados del proceso de validación. Además deberán de establecer las expectativas de la empresa, servir de historia operacional, proveer información del proceso de validación y ser un auxiliar cuando se trata de resolver problemas del proceso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

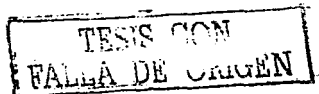
III. OBJETIVOS

Objetivo general

- ✓ Realizar las etapas de calificación de la instalación y operación, para un sistema de tratamiento de agua por proceso de ósmosis inversa, así como su almacenamiento y distribución. La cual será empleada en la fabricación de productos inyectables. Generando para ello documentación derivada de pruebas técnicas y experimentales, que tengan como fin cumplir con las regulaciones de calidad establecidas por la normatividad vigente (FEUM 6ª edición y USP XXIII).

Objetivos particulares

- ✓ Calificar y optimizar el desempeño de la instalación del sistema de pretratamiento, tratamiento, almacenamiento y distribución, con la finalidad de determinar las mejores condiciones para la obtención del agua a emplear en la fabricación de inyectables.
- ✓ Determinar los parámetros críticos del sistema de pretratamiento y tratamiento, que permitan establecer intervalos de operación, alerta y niveles de acción, que garanticen la calidad del producto final.
- ✓ Establecer una guía de operación del sistema de pretratamiento y tratamiento, con el propósito de minimizar las probabilidades de fallas para cada uno de los subsistemas.
- ✓ Establecer una metodología de trabajo que pueda ser aplicada en la calificación de un sistema y generar un caso de estudio que pueda apoyar la formación de los alumnos de la carrera de Q.F.B.



IV. MARCO TEÓRICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.1 ASPECTOS GENERALES DEL AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (Ref. 1 pág., 299; 3; 14 pág. 355; 17 pág. 282)

El agua es la materia prima más comúnmente empleada en la elaboración de productos farmacéuticos, ya sea como componente de los mismos o bien para limpieza de los equipos. Como tal, debe ser procesada para cumplir los requerimientos de calidad deseados en ella, antes de su empleo en la elaboración de productos farmacéuticos.

La tabla No.1 muestra las diferentes clases y estándares de calidad. El nombre de los diferentes tipos de agua que se encuentran en la primera columna son tomados de tres fuentes, la *United States Pharmacopoeia* (USP XXII/NFCXVI); the *Food and Drug Association* (FDA), parte 211, *Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals*, dato de Sept. 29, 1978; and the *FDA Proposed Good Manufacturing Practices for Large Volume Parenterals* (GMPs para LVP), dato de Junio 1, 1975, parte 212. (Ref.2 pág. 207)

Tabla No.1 Diferentes Clases De Agua Y Estándares De Calidad (James P. Agalloco: 1955, pág. 203)

	Remoción de minerales	Control microbiológico ²	Remoción total microbiológica ⁴	Para la prueba de pirogenos	Nivel de calidad
Agu de pozo	-	-	-	-	I
Potable (USP)	-	X	-	-	II
Potable (FDA, GMP)	-	X	-	-	II
Purificada (USP)	X	X	-	-	III
Agua para lavado inicial y limpieza (FDA, LVP)	-	X	X	-	IV
Agua para el enfriamiento de productos farmacéuticos (FDA, LVP) ⁵	-	X	X	-	IV
Agua para inyección (USP) ³	X	X	X	X	V
Agua para manufactura final (lavado final) (FDA LVP) ²	X	X	X	X	V

1 Método de obtención no especificado. Generalmente son resinas de desionización.

2 Método de obtención no especificado. Los filtros no son considerados como medios apropiados por la FDA, debido a los problemas de operación. El control microbiológico es interpretado por la FDA GMPs, sección 211.48: "Agua potable suministrada bajo condiciones de presión positiva en un sistema de bombeo libre de fallas que contribuyan a contaminación". En otras palabras, no aumenten o adicione cambios en los niveles de microorganismos permitidos.

3 Métodos permitidos osmosis inversa o destilación. El sistema debe ser recirculado en caliente o drenado cada 24 horas.

4 1.10 x 50 partículas viables (v.p.) por cada 100 ml muestra o de preferencia cero v.p./100 ml.

5 LVP = Parenteriales de gran volumen.

Las diferentes clasificaciones del agua listadas en la tabla No.1 pueden ser reducidas a 4 tipos básicos, como se muestra en la tabla No. 2

Tabla No.2 Clasificación Para Los 4 Tipos Básicos De Agua (James P. Agalloco; 1985; pág. 210).

Nivel	Nombre
I	Agua cruda
II	Agua potable
III	Agua purificada (USP) usada para aplicaciones no parenterales, lavado o análisis químico.
IV	Agua grado FDA para lavado final y formulación en áreas parenterales (agua para la fabricación de inyectables).

1. Nivel I del agua.

El nivel I es llamado agua cruda por dar una simple descripción. Esta es agua sin tratamiento que puede tener algunas utilidades y que puede provenir de pozos o fuentes en la superficie.

2. Nivel II del agua.

El nivel II es llamado agua potable porque este es el nombre que se le ha dado en la industria. Es agua que se provee mediante la red de distribución existente en las ciudades o por parte de algún sector privado. Esta agua presenta variaciones de dureza y adición de cloro para control microbiológico.

3. Nivel III del agua.

El nivel III es llamado agua purificada (USP), esta agua presenta más dificultades para mantenerla dentro de un estado de control microbiológico, es utilizada generalmente para la preparación de productos farmacéuticos orales o no parenterales, o bien para la limpieza de equipos u utensilios.

4. Nivel IV del agua.

El nivel IV representa el más crítico, debido a la regulación existente que indica que debe satisfacer las especificaciones del agua a emplear en la preparación de medicamentos inyectables (estipulada en la USP). Esta agua debe satisfacer estrictos controles químicos, microbiológicos y debe de encontrarse libre de pirógenos. La obtención de agua en el tratamiento final debe obtenerse a partir de los métodos permitidos por la USP o bien por la FEUM, como son la ósmosis inversa y la destilación. (Ref. 2 pág. 229)

Las impurezas más comunes son: gases disueltos (como bióxido de carbono y oxígeno) y material mineral soluble, incluyendo iones metálicos tales como los de calcio, magnesio, hierro y sodio que se mantienen en equilibrio químico con aniones del tipo de los sulfatos, bicarbonatos, carbonatos, hidróxidos, cloruros y otros. Estas sustancias van disolviéndose conforme el agua fluye sobre la tierra o se filtra a través de ella.

La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su sexta edición menciona que "no debe de usarse agua potable en la preparación de formas farmacéuticas, reactivos o soluciones de prueba", y por lo tanto, deberá de ser procesada buscando cumplir con las características de calidad que se mencionan en las tablas No. 3 y 4, citadas de las páginas 339 y 340 del segundo suplemento de la FEUM 6 edición:

Tabla No 3 Tipos De Agua Para Uso Farmacéutico: Especificaciones Físicas

ESPECIFICACIONES	PARA PROCESOS		COMO PRODUCTO TERMINADO			PARA USO ANALITICO	
	AGUA PURIFICADA	AGUA PARA FABRICACION DE INYECTABLES	AGUA INYECTABLE	AGUA BACTERIOESTÁTICA	AGUA PARA IRRIGACIÓN	AGUA GRADO REACTIVO	AGUA DE ALTA PUREZA
Color	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora	
Olor	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	
Sabor	Inspida	Inspida	Inspida	Inspida	Inspida	Inspida	
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente		
Turbidez	No	No	No	No	No		
Conductividad						< 0.15 μ cho/cm	< 0.15 μ cho/cm
Material particulado			Para volúmenes mayores de 100 ml no más de 50 partículas/ml $\geq 10\mu$ No más de 5 partículas/ml $\geq 25\mu$ Para volúmenes menores Deberá cumplir los requisitos de la CPFEUM 6ª edición	Para volúmenes mayores de 100 ml: no más de 50 partículas/ml $\geq 10\mu$ No más de 5 partículas/ml $\geq 25\mu$ Para volúmenes menores Deberá cumplir los requisitos de la CPFEUM 6ª edición	Para volúmenes mayores de 100 ml: no más de 50 partículas/ml $\geq 10\mu$ No más de 5 partículas/ml $\geq 25\mu$ Para volúmenes menores Deberá cumplir los requisitos de la CPFEUM 6ª edición		

CPFEUM: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 4 Tipos De Agua Para Uso Farmacéutico: Especificaciones Químicas

ESPECIFICACIONES	PARA PROCESOS		COMO PRODUCTO TERMINADO			PARA USO ANALITICO	
	AGUA PURIFICADA	AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES	AGUA INYECTABLE	AGUA BACTERIOLÓGICA	AGUA PARA IRRIGACIÓN	AGUA GRADO REACTIVO	AGUA DE ALTA PUREZA
pH a 25 °C	5.0-7.0	5.0-7.0	5.0-7.0	4.5-7.0	5.0-7.0		
Cloruros	No	No	< 0.5 ppm	No	< 0.5 ppm		
Nitratos	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm	No	< 0.2 ppm		
Sulfatos	No	No	No	No	No		
Amoniaco	0.3 ppm	0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes < 50 ml 0.3 ppm para volúmenes ≥ 50 ml	0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes < 50 ml 0.3 ppm para volúmenes ≥ 50 ml		
Metales pesados	No	No	No	No	No	No	No
Cobre						No	No
Bóxido de carbono	No	No	No	No	No		
Calcio	No	No	No	No	No		
Sólidos totales	0.001 %	0.001 %	≤ 30 ml 0.004 % > 30-100 ml 0.003 % > 100 ml 0.002 %	0.001 %	≤ 30 ml 0.004 % > 30-100 ml 0.003 % > 100 ml 0.002 %		
Sustancias oxidables	No	No	No	No	No		

De acuerdo a las tablas 3 y 4, el agua purificada y el agua para la fabricación de inyectables representan materiales empleados como ingredientes, mientras que las demás representan en sí, preparados farmacéuticos.

4.1.1 Control Microbiológico De Agua Empleada Como Aditivo (Ref. 4 capítulo 9; 14 pág 335)

Debido a que el agua purificada puede poseer diferentes cargas microbianas, que dependen del método de obtención, distribución y/o almacenamiento, es necesario el establecimiento de ciertos criterios generales para practicar las acciones correctivas necesarias, cuando estas se requieran. En términos generales, debe de considerarse que todo método empleado para el tratamiento y purificación de agua debe ser diseñado, certificado y validado, con la finalidad de controlar adecuadamente su operación de manera que se garantice la obtención de agua con la calidad química, física y microbiológica requeridas.

Tabla No. 5 Tipos De Agua Para Uso Farmacéutico: Especificaciones Microbiológicas (Pág. 341 del segundo suplemento de la FEUM 6 edición)

ESPECIFICACIONES	PARA PROCESOS		COMO PRODUCTO TERMINADO			PARA USO ANALITICO	
	AGUA PURIFICADA	AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES	AGUA INYECTABLE	AGUA BACTERIOESTÁTICA	AGUA PARA IRRIGACION	AGUA GRADO REACTIVO	AGUA DE ALTA PUREZA
Carpa microbiológica	< 100 UFC/ml	< 50 UFC/ 100 ml	0	0	0		
Endotoxinas		< 0.25 unidad endotoxina/ml	< 0.25 unidad endotoxina/ml	< 0.25 unidad endotoxina/ml	< 0.25 unidad endotoxina/ml		
Aprogenidad	No	Si	Si	Si	Si		
Estenidad	No	Si	Si	Si	Si		
Contenido de bacterioestáticos	No	No	No	Si	No		
OTRAS ESPECIFICACIONES							
TIPO DE RECIPIENTE	No fibrosos, cualquier material no reactivo	Acero inoxidable o vidrio tipo I	Plastico o vidrio tipo I o II	Vidrio tipo I o II	Plastico o vidrio tipo I o II		
TIEMPO LIMITE DE USO	<24 horas	En función del tiempo del sistema de distribución	En función de las pruebas de estabilidad	En función de las pruebas de estabilidad	En función de las pruebas de estabilidad		
METODO DE OBTENCION	Intercambio iónico, ósmosis inversa o por destilación	A partir de agua purificada por destilación o por ósmosis inversa	A partir de agua para la fabricación de inyectables que ha sido estenizada y envasada	A partir de agua para la fabricación de inyectables que ha sido estenizada	A partir de agua para la fabricación de inyectables que ha sido estenizada y debidamente empacada	A partir de agua destilada pasada a través de un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto, grado nuclear	A partir de agua destilada pasada a través de un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto, grado nuclear

En la tabla No. 5 pueden observarse las especificaciones microbiológicas para los diferentes tipos de agua contemplados en la FEUM 6ª edición, de todas estas la de interés es el agua a emplear en la fabricación de inyectables.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La carga microbiana aeróbica máxima admisible en los puntos de uso para este tipo de agua es de 50 UFC/ml en muestras de 250 ml o mayores y un nivel de endotoxinas menor a 0.25 UE/ml. En todos los casos no deberá haber presencia de microorganismos patógenos (principalmente pseudomonas).

Los límites anteriores son sólo un parámetro de referencia, ya que para la obtención de los resultados microbianos, empleando las técnicas actuales, se requieren de al menos 48 horas de incubación, después de este período si el agua que se empleó para fabricar un producto no cumple con la calidad microbiana, se tendrá que rechazar el lote preparado; por esta razón, se exige que la condición de calidad microbiana sea asegurada en forma rutinaria en todo el sistema de purificación, almacenamiento y distribución.

Los límites microbiológicos mencionados pueden ser empleados como una referencia para establecer el procedimiento general de tratamiento y/o purificación del agua. En caso de no cumplir con dichos límites, se requerirá la aplicación de acciones correctivas. Es importante que el empleo de dichas acciones no sustituya, sino sea parte del sistema general de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Existen diferentes tipos de agua para uso farmacéutico, cuyas características se detallan en las monografías correspondientes (incluidas en la 6ª edición de la FEUM). A continuación se mencionan los dos tipos de agua empleados como aditivos, ya que los demás no son de interés para el presente trabajo:

El agua purificada: se usa como aditivo en los preparados farmacéuticos, en operaciones de limpieza de equipos y en la síntesis de fármacos. De esta manera debe de cumplir con los requisitos establecidos en la monografía respectiva: los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución deben de protegerse de la proliferación microbiana. (Ref. 14 pág. 2111)

El agua para la fabricación de inyectables: es un aditivo para la fabricación de inyectables y también para la limpieza de los equipos, cumple con todos los requisitos de agua purificada más la prueba de endotoxinas: los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución deben evitar la contaminación bacteriana y la formación de endotoxinas bacterianas. (Ref. 14 pág. 2111)

El control microbiológico de estos tipos de agua debe de visualizarse no solamente como una cualidad de calidad en el producto final, sino más bien como una característica de todo el sistema, desde su purificación, almacenamiento y distribución. Un aspecto de mencionarse es que generalmente es más fácil mantener en todo el sistema la pureza química, que mantener consistentemente los criterios de calidad microbiológica.

La farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XXIII) menciona una clasificación y especificaciones similares a la FEUM 6ª edición, salvo que en ella las pruebas de cloruros, sulfatos, amonio, calcio, bióxido de carbono y metales

pesados son sustituidos definitivamente por la medición de la conductividad en línea y la prueba de sustancias oxidables es sustituida por la medición de carbón orgánico total (COT o TOC por sus siglas en inglés "Total Organic Carbon"), mientras que en la 6ª edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, se mencionan como optativas y no como obligatorias.

Otra diferencia entre ambas farmacopeas consiste en los límites microbianos para el agua a emplear en la fabricación de inyectables en donde los límites de la USP XXIII son más estrechos que en la nacional, a decir, establece un límite de 10 UFC/100 ml de agua, a diferencia de la nacional que establece 50 UFC/ml de agua, mientras que ambas farmacopeas concuerdan en el límite de unidades de endotoxina (0.25 UE/ml por LAL "Limulus Amebocyte Lysate"). Más adelante se profundizará en este tema.

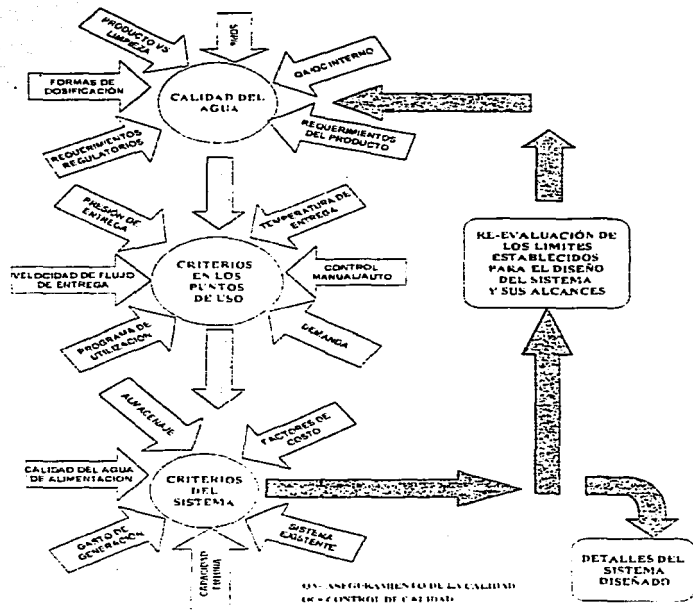
4.2 PLANEACIÓN DEL SISTEMA (Ref. 4 pág. 21; 18)

El agua de alta pureza es extensamente empleada en la industria farmacéutica, ya sea como material crudo o por sí misma. Una inapropiada cantidad o selección del sistema de agua, puede limitar o detener la producción si no es suficiente; o comprometer la reproducibilidad de la calidad del agua e incrementar posteriormente los costos de capital. Pero la selección del tamaño no es el punto de partida en el diseño. La propia definición de calidad de agua requiere ahorros en la construcción para responder a los costos de operación.

La figura No. 1 muestra una representación gráfica de los límites, alcances y restricciones de las fases de un diseño cuando se planea un sistema de agua con fines farmacéuticos. La planeación inicial del sistema revela los primeros límites que establecen el cimiento del criterio del diseño. Estos primeros límites del sistema son la calidad del agua, los criterios en el punto de uso y los criterios del sistema.

Durante la planeación inicial, los alcances para cada una de las limitantes deben ser establecidos. Las flechas en cada círculo representan los factores que controlarán cada uno de los criterios que a su vez establecerán las estrategias de operación y los intervalos. Cuando se tengan documentadas las limitaciones, el diseño debe indicar los intervalos de aceptabilidad, en vez de un valor específico o posición. Esto dará más flexibilidad a la planeación final y a los detalles en la toma de decisiones.

Figura No. 1 Límites, Alcances y Restricciones En La Planeación De Un Sistema De Tratamiento De Agua Farmacéutico (Ref. 4; pág. 22).



4.2.1 Establecimiento De La Calidad Del Agua.

El primer paso en la evaluación de sistemas de purificación de agua, es la selección de la calidad de agua requerida y la operación del proceso. Los criterios deben de ser ajustados para el producto al cual va a ser aplicada el agua. En la

selección deben de considerarse los diferentes factores que puedan afectar el control de la calidad, la instalación, los costos de operación y mantenimiento, así como su funcionalidad.

4.2.2 Características Del Punto De Uso.

Una vez que la selección inicial de la calidad del agua se ha establecido, los criterios de operación deben de ser caracterizados para cada punto de uso. Se deberá realizar una matriz en donde se determine los consumos de agua en el exterior de la línea, como principal criterio para el diseño del sistema.

Cada punto de uso deberá de ser anotado con su valor apropiado de presión, flujo y temperatura. Es recomendable estipular un rango y no un valor fijo, ya que esto incrementa las oportunidades de poder optimizar el sistema, permitiendo una mayor flexibilidad que se acerque al diseño final.

Estos datos pueden ser organizados de muchas formas, pero al plasmarlo en una hoja simplifica el proceso de planeación y proporciona decisiones claras. La tabla No. 6 muestra un ejemplo de una hoja de datos empleada para caracterizar el flujo en un punto de uso y la demanda del sistema.

Tabla No. 6 Criterios En Los Puntos De Uso (Ref. 4: pág. 24)

Nombre del equipo	Velocidad de flujo			Uso diario			Comentarios
	Demanda (LPM)	Factores diversos	Diseño (LPM)	Demanda (LPD)	No. De Factores	Diseño (LPD)	
Ciclo de lavado CIP	40.0	1	40.0	1200	1	1200	Asumiendo un ciclo de recirculación en 4 pasos para un total de 23 minutos
Pare por lavado	20.0	0	0	460	1	460	Asumiendo un ciclo de limpieza por día, 100 litros/lavado, 3 lavadas/ciclo a 2 LPM por 80 minutos.

LPM: litros por minuto

LPD: litros por día

La velocidad de flujo se emplea principalmente para determinar el tamaño de las tuberías, mientras que el uso diario permite tomar la decisión de almacenamiento y generación. Estos factores son sólo un camino empleado para anticipar el uso.

Esta tabla indica un sistema CIP (*Clean in Place*) y paros de lavado que probablemente son realizados el mismo día, pero nunca al mismo tiempo. Por consiguiente, únicamente la velocidad de flujo es relevante para el tamaño del sistema (conocido en inglés como *loop*) como se muestra en la columna de diseño de flujo.

Una vez que la localización y las cantidades han finalizado, los diferentes aspectos pueden ser registrados en un formato o en un análisis de histogramas. Estos se pueden realizar con la ayuda de una computadora PC, un simulador, un software de sistemas o cualquier forma manual. Para este punto, el diagrama básico de flujo del proceso provee una buena visión de las cantidades de agua necesarias, sitios y propiedades de los puntos de uso.

4.2.3 Establecimiento De Los Criterios Del Sistema.

El análisis en histogramas es benéfico para determinar la(s) demanda(s) en horas pico del sistema, la demanda promedio y la relación entre los tiempos de demanda pico y las velocidades de flujo.

Esta no es una "regla del pulgar" o al tanteo para determinar un nivel mínimo de agua, o un nivel de agua óptimo, sin embargo estos datos proveen las herramientas para crear varios escenarios que simulen el tiempo de recuperación en caso de una posible falla, expansión(es) a futuro o bien la reducción de la capacidad.

La planeación del sistema y el análisis también revelan otras restricciones que influyen en el diseño, y otras opciones para el diseño y la re-evaluación de los límites que se han discutido anteriormente. Estas restricciones pueden incluir puntos como:

- ¿Se debe de tener disponible el sistema todo el tiempo?
- ¿Cuales son las limitaciones que detengan la operación del sistema?
- ¿El personal/planta es capaz de manejar adecuadamente los químicos? ¿Se cuenta con el permiso de empleo en la empresa?
- ¿La producción es en lotes o continua?
- ¿Es solo un grupo de productos o se trata de múltiples productos?
- ¿Cómo son las campañas entre el manejo de los productos?
- ¿Con cuanto tiempo se dispone para realizar la sanitización?

4.2.4 Revisión De La Calidad Del Agua

Cuando se han caracterizado todos los puntos de uso para el intervalo de temperatura y demanda, se debe comenzar a evaluar la calidad del agua. Se deben revisar a fondo los criterios en los puntos de uso, para determinar un intervalo amplio de condiciones que permitan la entrega de agua bajo las

condiciones de calidad establecidas. No es práctico operar múltiples sistemas para proveer exactamente la misma calidad de agua deseada en el producto final, el compromiso debe de realizarse antes. Este compromiso debe incluir la capacidad de proporcionar la calidad de agua que se requiera en los puntos de uso, considerando las horas de mayor demanda. El agua debe ser entregada en condiciones que la sitúen dentro de los límites establecidos.

4.2.5 Diseño Del Sistema

Una vez que se han establecido las áreas de soporte, requerimientos de retorno, crecimiento futuro o capacidades de expansión, se puede comenzar con los siguientes detalles del sistema, por ejemplo como se distribuye el sistema (mediante una central de almacenamiento, sistemas múltiples, ramificados, etc.). Uno o varios puntos de uso pueden requerir las mismas o diferentes calidades, en este caso se podrán diseñar sistemas alternos que podrán emplearse a temperatura ambiente o mediante enfriamiento, con respecto a un sistema caliente. El movimiento de la planta a ciertas horas deberá de ser considerado una vez que se inhabilite la operación, por la realización de programas regulares de sanitización.

4.3 PRETRATAMIENTO (Ref. 3; 4 pág. 27; 18)

La contaminación que adquiere el agua durante su ciclo está formada por materiales orgánicos, inorgánicos, sólidos suspendidos y gases disueltos, a los cuales comúnmente se les llama "impurezas del agua".

Las principales impurezas presentes en el agua, que más influencia presentan, son las siguientes:

- a) Partículas: Lodo, polvo, polen, incrustaciones de tubería, hierro, sílice, minerales y partículas orgánicas insolubles.
- b) Inorgánicos: sales de silicio y magnesio, metales pesados (hierro, aluminio y silicio) y sus correspondientes aniones.
- c) Orgánicos: generados naturalmente como productos de degradación vegetativa, por ejemplo los ácidos húmico y fúlvico.
- d) Bacterias: la contaminación bacterial y sus productos, endotoxinas y pirógenos.

La purificación del agua puede ser compleja o relativamente simple, dependiendo de las propiedades del agua cruda y el grado de pureza requerido. Se emplean muchos métodos y combinaciones de ellos, pero todos abarcan cuatro procesos básicos:

1. Tratamiento Físico
2. Tratamiento Químico
3. Tratamiento Fisicoquímico
4. Tratamiento Biológico

El pretratamiento es una serie de operaciones unitarias que modifican las características iniciales del agua de tal forma que se tenga una adecuada calidad para alimentar al paso final de tratamiento. Este paso final del tratamiento puede consistir en un proceso de ósmosis inversa, ultrafiltración, múltiples o mezclas de sistemas de deionización o destilación.

La ósmosis inversa es el único sistema que puede emplearse como un paso del pretratamiento o bien como un proceso de tratamiento final.

4.3.1 Diseño Del Proceso De Pretratamiento.

El proceso de diseño de los sistemas del pretratamiento es especificado como una operación unitaria o paso del proceso para tratar el agua. La información típica incluye velocidades de flujo, temperaturas, presiones y composición de todas las descargas.

Las consideraciones para el diseño del proceso de pretratamiento incluyen:

- a. Cantidad y calidad del agua requerida para el proceso final del tratamiento.
- b. Restricciones de la temperatura del agua empleada en el proceso farmacéutico.
- c. La opción de tratamiento final. Esto define la calidad de agua que ha de proporcionar el pretratamiento.
- d. Cantidad del agua de alimentación (volumen de líquido que deberá de ingresar al sistema de pretratamiento).
- e. La diferencia entre la calidad del agua de entrada y la calidad del agua de salida. Esto determinará las impurezas que deben ser retiradas en el sistema de pretratamiento.
- f. Las opciones del pretratamiento para proporcionar la eliminación de las impurezas, considerando otros factores como son las fuerzas de trabajo laboral (personal), los desechos, efecto en el medio ambiente, espacio disponible, así como de los requerimientos que cada equipo involucre.

Otro punto en el diseño del pretratamiento es el acercarse lo más posible al mantenimiento del control microbiológico. Para esto ha de considerarse lo siguiente:

- a. Si la calidad del agua para el sistema de pretratamiento proviene del municipio, ya que por ejemplo en los E.U. generalmente contiene cloro o cloraminas como un agente de control microbiológico, mientras que en Europa, se emplea el ozono con el mismo fin. Esto despierta la siguiente pregunta: ¿es la concentración del agente lo suficiente para proteger los pasos iniciales del sistema de pretratamiento o es necesario adicionar algún agente con esta función?
- b. ¿Si la cantidad del agente de control microbiológico es insuficiente (lo cual puede ser si el agua proviene de alguna fuente no municipal), necesitamos adicionar algún agente de control microbiológico o solamente necesitamos una sanitización inicial del sistema de pretratamiento?
- c. Para algunos puntos del proceso de pretratamiento, el agente de control microbiológico debe ser removido antes de llegar al paso final del tratamiento. Para ello es posible desarrollar técnicas de sanitización (continua o periódica) que no afecten los siguientes pasos del tratamiento

La Farmacopea De Los Estados Unidos Mexicanos especifica que el agua a emplear en la fabricación de inyectables no se le debe de "adicionar sustancias". Sin embargo, la adición de algunos agentes químicos no esta prohibida en el pretratamiento. Muchas sustancias son adicionadas frecuentemente y posteriormente retiradas en el mismo pretratamiento o tratamiento final. Algunos ejemplos son:

- Cloro (empleado en el control microbiológico y posteriormente removido en alguna fase del pretratamiento).
- Iones sodio (principal producto de los equipos de suavización y que es removido por algún proceso específico).
- Ácido (cuya función puede ser la degasificación, este favorece la formación de bióxido de carbono y, mediante algún equipo adecuado, permita su eliminación en un paso subsecuente del proceso).
- Sulfito (para reducir el cloro a cloruro o bien las cloraminas a amonio y cloruro. Estos compuestos pueden ser removidos por suavización o algún proceso específico).
- Secuestrantes (para prevenir los compuestos químicos que pueden dañar los componentes del paso final del tratamiento, como son las membranas de la ósmosis inversa).

A este respecto, la adición de sustancias debe de ser estimada si se sospecha que incrementan la carga de crecimiento microbiano o de endotoxinas.

Una consideración final es la relación existente entre los costos de inversión, los de operación en el pretratamiento, su desempeño, y los costos del proceso de tratamiento final. En general ocurre lo siguiente:

- Un sistema de tratamiento final no opera adecuadamente por largo tiempo sin un sistema de pretratamiento confiable.
- Fallas inadvertidas en la operación del pretratamiento (como son el paso de partículas o cloro) pueden no afectar inmediatamente la calidad del agua en el tratamiento final pero se reflejarán con el tiempo en el mantenimiento y fiabilidad de la operación y posiblemente en la calidad del agua.
- La inversión en la capacidad del pretratamiento y su fiabilidad pueden reflejarse después en los costos de inversión y mantenimiento del tratamiento final.
- Se espera siempre que los sistemas de agua farmacéutico sean capaces de entregar un estándar en la calidad producto del agua. El sistema debe ser diseñado para controlar variaciones en la calidad del agua de alimentación o impurezas presentes cuando suceden cambios inherentes a las estaciones del año. Se debe de diseñar un sistema de pretratamiento robusto que maneje estos cambios, y así perjudicar lo menos posible al tratamiento final.

El desarrollo de un sistema de tratamiento de agua se compone de una serie de caminos y opciones, cada una con sus ventajas y desventajas, lo cual significa que lo planteado no es una respuesta "absoluta" o "mágica" para el diseño del proceso del sistema de pretratamiento.

4.3.2 Calidad, Pruebas Y Documentación Para El Agua De Alimentación Al Pretratamiento.

Muchas empresas farmacéuticas emplean proveedores de agua de la red municipal. Esta agua generalmente se encuentra dentro de los estándares de "agua potable" y es tratada con un agente de control microbiológico. Cualquier agua de alimentación esta sujeta a variaciones por las estaciones del año. Esto puede presentar un impacto negativo en la calidad del agua que puede ser detectado únicamente con un muestreo extensivo.



Las pruebas recomendadas incluyen:

- Documentación de la calidad del agua de alimentación. Esta deberá estar basada en resultados de pruebas realizadas por el municipio, además de pruebas hechas localmente o durante el proceso.
- Monitoreo de los niveles de los agentes de control microbiológico al inicio del sistema de pretratamiento. Los niveles de cloro son afectados por el pH. Un nivel de cloro de 0,2 a 1,0 ppm es generalmente considerado adecuado para el control del crecimiento microbiológico y generalmente su efecto es insignificante en el equipo de pretratamiento o desempeño (sin embargo, esto último deberá de valorarse).
- Pruebas específicas para ciertos contaminantes que se conocen o se sospechan en el agua de alimentación; por ejemplo, el agua de la superficie esta expuesta a pesticidas, si se trata de un área agrícola.

4.3.3 Producción De Agua De Pretratamiento. Calidad De Agua De Alimentación Al Tratamiento Final.

Las metas del pretratamiento son:

- Proporcionar una calidad de agua que minimice los problemas de operación y mantenimiento en el equipo de tratamiento final.
- Permitir que el paso de tratamiento final produzca agua dentro de las especificaciones consideradas para este tratamiento.

Las impurezas deben ser removidas en el proceso de pretratamiento para permitir operaciones confiables en el paso del tratamiento final. Típicamente, el pretratamiento remueve tres grupos de impurezas que pueden causar problemas en el tratamiento final: partículas, dureza y minerales, así como agentes de control microbiológico. Adicionalmente, algunos procesos de tratamiento final requieren el retiro del cloro. La tolerancia del paso de tratamiento final a estas impurezas debe ser conocida. En la tabla No. 7 se muestra lo que puede pasar si las impurezas no son bien retiradas:

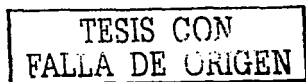


Tabla No. 7 Magnitud Del Problema En El Tratamiento Final Causada Por Fallas Al Remover Impurezas En El Pretratamiento. (Ref. 4; pág. 30)

	Fallas causadas por partículas	Incrustaciones causadas por dureza mineral por y	Corrosión causada por cloro	Degradación causada por cloro
Osmosis inversa	Amplio	Amplio	Ninguna	Amplio*
Otros procesos de membrana	Amplio-moderado	Amplio-moderado	Ninguna	Amplio*
Destilación por efecto simple	Moderado	Moderado	Moderado-amplio	Amplio
Destilación por efectos múltiples	Amplio-moderado	Amplio-moderado	Moderado-amplio	Amplio
Destilación por compresión de vapor	Moderado	Moderado	pequeño	Amplio

* Depende de la membrana, algunas membranas como la polisulfona y la de acetato de celulosa toleran el cloro, sin embargo el acetato de celulosa puede ser consumido por las bacterias.

Generalmente los requerimientos deseados en el pretratamiento antes del paso del tratamiento final incluyen:

- Para membranas; debe ser removido lo concerniente a suciedad por sólidos suspendidos (partículas) e incrustaciones (sólidos precipitados [usualmente dureza]), lo recomendado es una dureza menor a 1.0 grano/galón (17 ppm como CaCO_3), al realizar un análisis en sitio.
- Para destilación; se pueden tolerar algunas partículas, pero se debe de revisar lo concerniente a la formación de incrustaciones ocasionadas por la dureza y la corrosión provocada por el cloro.

4.3.4 Control De Suciedad. Remoción De Turbidez Y Partículas.

El proceso de filtración puede ser clasificado en tres formas:

1. Prefiltración para la remoción de partículas grandes. Estos sistemas de filtros pueden ser limpiados o reemplazados empleando cartuchos de intercambio. Su principal propósito es prevenir el ingreso de partículas en el equipo de tratamiento final, que puedan ocasionar que no se cumplan las expectativas de calidad y el equipo sufra daños, con la consecuente disminución de su vida de servicio
2. Microfiltros o filtros de "retención de bacterias". Generalmente se habla de filtros con una apertura de poro de 0.22 micras o menores.
3. Ultrafiltración es definida para tamaños de poro entre 0.01 a 0.001 micras (o menores), aquí entran la ultrafiltración y la ósmosis inversa.

En este momento solamente se hará referencia a los dos primeros puntos y el tercero será tratado subsecuentemente como parte del tratamiento final.

4.3.4.1 Prefiltración (Ref. 13 pág. 167; 23 pág. 28)

La filtración, aplicada al tratamiento de agua, es el paso del líquido a través de un medio poroso con el fin de remover los sólidos suspendidos presentes o bien es una operación unitaria clasificada dentro de las separaciones mecánicas, que implica la exclusión de las partículas sólidas contenidas en un fluido, por su paso a través de un medio, ya sea poroso, fibroso o granular en el cual queden retenidas.

La remoción de los sólidos suspendidos por filtración es un proceso complejo e involucra diversos fenómenos. Se han desarrollado teorías que permitan de forma cuantitativa predecir el proceso de separación de sólidos con suficiente precisión y versatilidad para ser empleados en la práctica del diseño de filtros, sin embargo, la selección del medio filtrante sigue siendo un proceso empírico.

Los principales métodos para remover las partículas y reducir la suciedad son:

- Clarificación, acompañada por la operación de floculación, coagulación y sedimentación. La clarificación no es comúnmente empleada en la producción de agua farmacéutica.
- Medios de filtración que incluyen lechos simples o múltiples (las partículas son retenidas por estos medios de filtración).
- Barreras de filtración que incluyen medios como precapas superficiales y de profundidad con inclusión de microfiltración, nanofiltración y ultrafiltración (las partículas son retenidas por las barreras).

Los filtros de profundidad o medios de filtración son muy empleados en los sistemas de agua farmacéutica y son el primer paso en un sistema de pretratamiento. Las arenas de diferentes tamaños son el medio más común, sin embargo otros medios pueden proveer un mejor desempeño. La combinación de estos medios nos puede permitir alcanzar rangos de filtración entre 10 y 50 micras, inclusive se puede llegar hasta 5 micras.

La parte más delicada reside en el potencial de crecimiento bacteriano que se presenta en estos medios, por lo cual generalmente el agua de alimentación contiene algún agente de control microbiológico. Otra manera de controlar la contaminación microbiológica es, por ejemplo, la sanitización periódica empleando calor o algún químico sanitizante.

Básicamente hay cinco tipos más comunes de medios filtrantes en la industria del tratamiento de aguas:

1. **Arena:** es el medio más utilizado para filtración de agua fría. Debe estar libre de barro, arcilla u otro material soluble en ácido, ya que se puede contaminar con sílice.
2. **Antracita:** este medio filtrante se puede emplear en combinación con la arena, una de las ventajas sobre la arena es que tiene menor densidad y forma irregular, dando como resultado un lecho que no se agrieta y se puede retrolavar con facilidad, se obtienen ciclos de operación más largos, tiene mayor capacidad de atrapar turbidez y el flujo de retrolavado es menor.
3. **Gránate:** este normalmente se combina con la arena y antracita para formar los llamados filtros multimedia; este material se coloca para retener partículas de tamaño más pequeño.
4. **Carbón activado:** se utiliza para la eliminación de compuestos orgánicos que dan lugar a color, sabor y olor, así como para la eliminación del cloro ($C + 2Cl_2 + 2H_2O \rightarrow 4HCl + CO_2$);

Entre los tipos de filtros más comunes encontramos:

- a. **Filtros de arena:** estos filtros se utilizan mucho en la industria, sobre todo posterior a un proceso de precipitación de sólidos o clarifloculación, ya que existe arrastre de sólidos suspendidos. Estos equipos dan un producto de alrededor de 5 a 10 ppm (partes por millón) de sólidos suspendidos. La ventaja de este tipo de filtros es que el medio filtrante es muy económico y su operación es muy sencilla. Cuando se requiere tener una calidad mayor se tendrá que realizar una selección alternativa de otro sistema de filtración.
- b. **Filtros multimedia:** Estos filtros a diferencia de los de arena que solo tienen un medio filtrante, cuentan con diferentes capas de material filtrante. Los materiales que comúnmente se emplean en estos equipos son el gránate, la arena y la antracita, con esta variedad de medios filtrantes este sistema aumenta sus tiempos de corrida de operación y elimina o remueve partículas más pequeñas que un simple filtro de arena. La calidad que ofrece un filtro multimedia es de aproximadamente 0.5 NTU (unidades de turbidez nefelométricas). Este tipo de sistemas normalmente se utiliza como pretratamiento para sistemas de desmineralización, suavización u otro proceso en que se requiera una alimentación libre de partículas suspendidas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- c. **Carbón activado:** estos equipos se utilizan para remover compuestos orgánicos, color, olor y sabor, así como para el retiro del cloro en caso de que se requiera. Estos filtros funcionan de la misma manera que los multimedia y los de arena.

En general, los sistemas de filtración ya mencionados funcionan de manera similar, presentando las siguientes etapas en su operación:

- i) **Servicio:**
En esta etapa el filtro se encuentra en condiciones de recibir el agua para pasarla a través del medio filtrante.
- ii) **Paro**
El filtro deberá de salir de servicio cuando haya transcurrido cierto periodo de tiempo, un volumen específico de agua filtrada o cuando se tenga un incremento en la presión diferencial de 10 a 15 psi.
- iii) **Retrolavado**
En esta etapa, el flujo del agua entra en sentido contrario al de servicio, la finalidad es expandir la cama del material filtrante y poder remover los sólidos suspendidos que se retuvieron en la etapa de operación en filtros de arena o multimedia; en los filtros de carbón activado se realiza el retrolavado para descompactar el lecho.
- iv) **Enjuague**
Esta etapa es similar a la de servicio, excepto que el agua es dirigida hacia el drenaje. El enjuague se realiza para desplazar el agua con la que se efectuó el retrolavado y aseguramos que no queda algún remanente de los sólidos por el retrolavado. Terminada esta operación se puede proceder al servicio.

La instrumentación mínima recomendada para un sistema de filtración incluye:

- ✓ Manómetros a la entrada y salida de los filtros, para observar un posible incremento en la presión diferencial, que sea indicativo de suciedad en el filtro o posible falla.
- ✓ Válvula manual o automática de venteo (salida de aire atrapado en el filtro)
- ✓ Indicador de flujo

La instrumentación alternativa puede incluir:

- ✓ Interruptor de presión diferencial
- ✓ Control de programación para el retrolavado
- ✓ Contador de flujo



4.3.4.2 Filtros de cartucho (Ref. 5)

Todos los sistemas de purificación basados en membranas requieren una filtración inicial para remover las partículas con tamaños que van de 5 a 10 micras en diámetro. Estas partículas pueden causar daños a los impulsores de las bombas y puede erosionar otras partes del sistema. Las partículas de gran tamaño que puedan quedar atrapadas en las membranas causan taponamientos que cambian la distribución del flujo y disminuyen el desempeño. Los prefiltros generalmente son fabricados en forma de cuerdas en espiral o bien tejidos en múltiples capas.

Un típico prefiltro de cartucho hecho de polipropileno es poroso, con una estructura de gran densidad, que atrapa las partículas a través de su red tortuosa de canales de flujo. Los filtros de cartucho son generalmente valuados en una porosidad nominal, por ejemplo, un filtro de cartucho nominal de 1.0 micras remueve del 90 al 95 % de todas las partículas con un diámetro de 1.0 micra o mayores.

Los prefiltros son colocados en contenedores especiales (generalmente contruidos en acero inoxidable o plástico, y que en el medio se conocen como "housing"), arreglados para ser colocados en paralelo al flujo. Antes de ser empleados deben de ser enjuagados con agua para retirar los tensoactivos que contienen.

La vida de un filtro de este tipo depende de la velocidad de flujo y de la carga de partículas. Cuando la presión diferencial (diferencia de presión entre la que entra y la sale del portafiltro) a través del cartucho alcanza un valor predeterminado (aproximadamente 10 a 35 psi), es tiempo de substituir el filtro.

En los sistemas de tratamiento de agua, es muy común encontrar tanques de almacenamiento para el agua producto, estos tanques no deben encontrarse completamente cerrados al medio ambiente, debido a que al desplazarse todo el líquido en su interior se pueden colapsar.

La entrada del aire debe de encontrarse protegida con filtros, que permitan la purificación del aire, estos filtros son llamados de venteo. Las características principales de ellos consisten en que deben ser hidrofóbicos, para prevenir el fenómeno de condensación (que ocasionaría que se tapanan), y su tamaño de poro debe de ser menor a 1.0 micras.



4.3.5 Inhibición De Incrustaciones, Eliminación De Dureza Y Metales. Suavización (Ref. 13 pág. 261; 3)

Cuando el agua es separada de sus impurezas en el proceso de tratamiento final, aquellos compuestos con baja solubilidad se concentran en algún punto donde precipitan. Este precipitado o incrustación (conocido como "scaling") es el resultado del excedente de solubilidad de los cationes bivalentes y trivalentes; usualmente es una sal escasamente soluble como son las de carbonato y sulfato.

Los métodos de control son:

- i) Eliminación de los principales cationes, como es el calcio y magnesio, además de iones divalentes y trivalentes como el hierro, aluminio y silica, por un proceso de intercambio en resina (conocido como suavización).
- ii) Remoción de aniones (principalmente los carbonatos) por acidificación, seguida por un proceso de degasificación. La acidificación convierte los iones carbonato a dióxido de carbono, que resulta eliminado posteriormente.

Aquí trataremos solamente el primer punto. El agua suavizada es un proceso muy común en los sistemas de pretratamiento de aguas farmacéuticas, el principal propósito es reducir el contenido de minerales disueltos, particularmente el calcio y el magnesio, con el fin de disminuir la tendencia a la formación de agentes incrustantes. Otros iones que pueden producir dureza son el hierro, el manganeso, el estroncio, el bario, el zinc y el aluminio; sin embargo, estos iones no se encuentran presentes en cantidades significativas.

La dureza es expresada en términos de la suma de la concentración de iones polivalentes (los principales resultan ser el calcio y el magnesio). Esta suma puede ser expresada en diferentes formas, como por ejemplo los miliequivalentes/L o más comúnmente en términos de equivalentes de mg/L de carbonato de calcio. Otra expresión es la de granos/galón, donde 17.1 mg/L (como carbonato de calcio) es igual a 1.0 granos/galón.

La dureza total es definida como la suma de las durezas de los iones calcio y magnesio. La dureza total puede ser dividida en dureza de carbonato y no carbonatada. La dureza de carbonato es la porción de la dureza total que está presente en la forma de sales de bicarbonato $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ y $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ y compuestos de carbonato (CaCO_3 y MgCO_3). La dureza no carbonatada es la porción de calcio y magnesio que está presente en forma de sales como es el sulfato de calcio (CaSO_4), cloruro de calcio (CaCl_2), sulfato de magnesio (MgSO_4) y cloruro de magnesio (MgCl_2).

Sawyer (American Society Of Civil Engineerings And American Water Works Association, 1990 Pág. 261) clasifica el grado de dureza del agua de la siguiente forma:

DUREZA	mg/L COMO CaCO ₃
Suave	De 0 a 75
Moderada	De 75 a 150
Dura	De 150 a 300
Muy dura	Arriba de 300

Para poder retirar esta dureza del agua, generalmente, se emplea un tipo de compuesto llamado resina de intercambio. Las resinas de intercambio iónico son perlas sintéticas esféricas, las cuales contiene grupos activos para poder realizar el intercambio de iones, dependiendo de la afinidad eléctrica de cada uno de ellos. Estas resinas tienen la capacidad de regenerarse, es decir, invertir su proceso de operación para nuevamente quedar con la capacidad de remover ciertos iones.

Cuando se pasa agua dura a través de un lecho intercambiador de cationes en ciclo de sodio, las reacciones que se llevan a cabo, para los compuestos de calcio y magnesio, son las siguientes:

Compuesto insoluble (resina)	Compuesto Soluble		Compuesto insoluble (resina)	Compuesto soluble
2NaR	+ Ca(HCO ₃) ₂	→	CaR2	+ 2NaHCO ₃
2NaR	+ Mg(HCO ₃) ₂	→	MgR2	+ 2NaHCO ₃
2NaR	+ CaS ₄	→	CaR2	+ Na ₂ SO ₄
2NaR	+ MgSO ₄	→	MgR2	+ Na ₂ SO ₄
2NaR	+ CaCl ₂	→	CaR2	+ 2NaCl
2NaR	+ MgCl ₂	→	MgR2	+ 2NaCl
2NaR	+ Ca(NO ₃) ₂	→	CaR2	+ 2NaNO ₃
2NaR	+ Mg(NO ₃) ₂	→	MgR2	+ 2NaNO ₃

Mientras que las reacciones que se llevan a cabo durante su regeneración se pueden expresar de la siguiente forma:

Compuesto insoluble (resina)	Compuesto Soluble		Compuesto insoluble (resina)	Compuesto soluble*
CaR2	+ 2NaCl	→	2NaR	+ CaCl ₂
MgR2	+ 2NaCl	→	2NaR	+ MgCl ₂

* más el exceso de cloruro de sodio empleado.

La principal clasificación de las resinas se basa en su afinidad por los iones, como se describe a continuación:

1. Resinas catiónicas fuertes.

Estas resinas tendrán la capacidad de retener los iones positivos, como son el calcio, magnesio y sodio cuando son regeneradas con ácido, o remoción de calcio y magnesio cuando son regeneradas con cloruro de sodio, que es el caso de los suavizadores, para lo cual se emplea una solución de salmuera concentrada al 26% (preparada en algún contenedor) la cual se inyecta al tanque que contiene la resina.

2. Resinas aniónicas fuertes:

Estas resinas tendrán la capacidad de retener los iones negativos, como son los cloruros, sulfatos, bicarbonatos, fosfatos, etc. Estas unidades se regeneran con hidróxido de sodio cuando se encuentran agotadas para poder iniciar nuevamente su ciclo de operación.

Una decisión en el diseño del proceso del sistema de pretratamiento es la localización del suavizador. Existen dos opciones: la de colocarlo antes o después del retiro del agente sanitizante (generalmente cloro) que se encuentra en el agua de alimentación.

A continuación se describen las ventajas y desventajas de estas dos opciones:

- Colocación del suavizador antes de la eliminación del agente de control microbiológico. La principal ventaja consiste en que el suavizador se encuentra dentro de la zona de control microbiológico, con lo cual se encuentra protegido del posible crecimiento microbiano. Si el elemento de control es cloro, solamente presenta un menor efecto sobre la eficiencia y la vida de las resinas si se encuentra por debajo de 1.0 ppm (como se encuentra generalmente en el agua de alimentación).
- Localización del suavizador después del retiro del agente de control microbiológico. La ventaja es que la vida de la resina y su capacidad (dada por la ausencia del cloro) se prolonga, sin embargo las resinas son susceptibles a promover el crecimiento microbiano y carga de endotoxinas, por lo cual se necesita algún agente de control, como por ejemplo algún químico o calor, con la consecuente pérdida de tiempo y lo necesario para suministrar el vapor (si se opta por esto último).

4.3.6 Eliminación De Compuestos Orgánicos (Ref. 4 pág. 149)

Los contaminantes orgánicos y microbiológicos se encuentran frecuentemente en los sistemas de tratamiento de agua y su origen puede provenir de dos fuentes:

contaminantes externos al sistema y contaminantes creados (o que se generan) en el sistema. Los compuestos orgánicos que generalmente entran al sistema surgen del agua de alimentación, aunque también puede ser el resultado de material no metálico existente en la construcción. La contaminación microbiológica puede provenir del agua de alimentación o del crecimiento en alguna parte del sistema de tratamiento y es clasificada como viable y no viable. Los viables son todos aquellos organismos que pueden proliferar (si las condiciones son adecuadas) y los no viables son derivados de la ruptura (o bien el producto) de los organismos viables.

Cuando se trata de agua proveniente de un pozo la carga orgánica generalmente no es muy grande, sin embargo si se trata de agua superficial (riversas, ríos o reservorios) probablemente contenga altos niveles de organismos y su composición, así como su cantidad, puede variar dependiendo de la época del año.

Respecto al crecimiento microbiológico, muchos sistemas de tratamiento de agua son diseñados para mantener un agente como elemento de control que minimice la posibilidad de crecimiento microbiano. Cuando no se opta por lo anterior, se requiere de un diseño especial para los equipos y programas frecuentes de sanitización y mantenimiento.

Los contaminantes orgánicos pueden provenir de las siguientes fuentes:

- a) **Contaminación Bacteriana.** La contaminación bacteriana es comúnmente expresada como "cuenta total microbiana viable por ml" o como "unidades formadoras de colonia (UFC) por unidad de volumen". Las UFC's son determinadas al contar las colonias formadas después de incubar muestras de agua, por cierto periodo de tiempo. Se asume que cada colonia es derivada de una bacteria.
- b) **Contaminación Pirogénica.** Los pirógenos son sustancias que pueden producir fiebre en mamíferos. Estos pirógenos son a menudo endotoxinas, compuestos orgánicos (lipopolisacáridos "LPS") que son arrojados por las células bacterianas durante su crecimiento, o son el residuo de células muertas. Estas son químicamente y físicamente estables y no necesariamente son destruidas por las mismas condiciones que matan a las bacterias, además de los LPS las bacterias gram (-) liberan péptidos como la endotoxina A (de *Pseudomonas*), los peptidoglucanos, los péptidos muramí y otras sustancias aún no identificadas, estos productos bacterianos actúan de manera similar a las LPS. Los niveles de pirógenos son cuantificados en unidades de endotoxinas (UE) por mililitro. Los pirógenos son lo que más concierne a la industria farmacéutica, debido a que los efectos fisiológicos en seres humanos son diversos y dependiendo de la dosis puede resultar fiebre, conmoción (*shock*) o la muerte (Ref. 21 pág. 21).

- c) **COT.** El carbón orgánico total (también conocido como TOC por sus siglas en inglés "*Total Organic Carbon*") es la medición de la contaminación por material orgánico en el agua, especificada en mg/L. La medición del COT en agua de alta pureza es particularmente importante debido, a que como ya se mencionó, las trazas de contaminantes orgánicos, particularmente endotoxinas, son de suma importancia en la industria farmacéutica. La técnica de medición de COT en agua se basa en convertir los compuestos orgánicos a dióxido de carbono (CO_2) empleando una combinación que puede incluir un agente oxidante, radiación de luz ultravioleta, o combustión por alta temperatura. El CO_2 es medido empleando técnicas como la absorción infrarroja no dispersa, microcoulometría o técnicas de conductimetría. Las muestras de agua generalmente contienen formas inorgánicas de carbono (bicarbonato HCO_3^- e iones carbonato CO_3^{2-} , que son necesario remover, ya que estas representan fuentes de carbono que resultan en falsos positivos (Ref. 22 pág. 17).
- d) **Compuestos Orgánicos Disueltos.** El material orgánico es producto de dos fuentes principales: los hechos por el hombre como resultado del empleo de pesticidas y la polución automotriz (aceites), y los naturales como producto de la descomposición natural de la vegetación, que incluyen al ácido húmico y ácido fúlvico. Bajo condiciones de compuestos halógenos libres (principalmente cloruro y bromuro) estos forman hidrocarburos clorados y trihalometanos que se sospecha pueden llegar a ser carcinogénicos.

Los métodos para la eliminación de compuestos orgánicos consisten en:

- Ozono
- Base fuerte de intercambio de iones
- Barrera de filtración (microfiltración, ultrafiltración u ósmosis inversa).
- Polímeros floculantes
- Carbón

El ozono es el más poderoso compuesto oxidante que es empleado para el control microbiológico y reducción de la concentración de orgánicos (que son degradados hasta dióxido de carbono), sin embargo se requiere de materiales de construcción que no sufran degradación por este compuesto.

Las bases fuertes de intercambio iónico (consisten en resinas aniónicas de base fuerte, regeneradas con una solución saturada de cloruro de sodio) remueven los orgánicos debido a que la mayoría de estos presentan una ligera carga negativa, con lo cual son adsorbidos por la resina.

Las barreras de microfiltración que incluyen los filtros de cartucho, filtros de plato y elementos de membrana en filtro cruzado, pueden remover partículas entre 100 a 0.1 micras, estos capturan algunas bacterias y orgánicos con alto peso molecular, las cuales quedan atrapadas entre o fuera de sus paredes de fibras. Un

problema potencial con las barreras de filtración es el crecimiento microbiológico (el crecimiento a través de la barrera puede resultar en contaminación microbiana del lado donde sale el agua producto). Este tipo de metodología no es muy empleada debido al reemplazamiento continuo de estos medios que resulta en altos costos, y a que no son capaces de remover endotoxinas y virus.

La ultrafiltración puede ser empleada para remover orgánicos y bacterias, así como virus y pirógenos del agua de alimentación. La filtración comprende de manera típica un rango de 0.1 a 0.002 micras. La ultrafiltración en flujo cruzado obliga al agua a fluir paralelamente al medio filtrante y las partículas muy grandes no pasan a través del medio. De esta manera son concentradas en algún punto que se conoce como rechazo, esto permite al filtro semi-limpiarse y elimina la necesidad de reemplazar las membranas en el corto plazo. Estas membranas generalmente son más costosas y requieren que los rechazos sean dirigidos hacia algún sitio (generalmente el drenaje), con lo cual la recuperación del agua de alimentación no es al 100%.

El carbón se compone de restos de fósiles, madera, huesos de animales, cáscara de nuez o desechos de pulpa, este material es "activado" por un proceso dentro de una cámara donde es calentado con vapor o bióxido de carbono a una temperatura entre 800 y 900 °C, esto permite una completa incineración de toda la materia no carbonacea del material, tan bien que se logra una formación e incrementación del área superficial del carbón. El área superficial (porosidad) es un factor crítico en el proceso de adsorción. Una mayor porosidad del carbón en particular, provee una mayor capacidad de remoción de contaminantes del agua. El mecanismo de remoción del carbón activado es tanto físico como químico. La adsorción física es como un agotamiento y está asociada con los enlaces de Van der Waal. Esta es una reacción superficial que, bajo ciertas condiciones, puede ser reversible. La absorción química por otro lado, es una reacción química no reversible entre el carbón y el material que éste absorbe. La naturaleza del material que forma el carbón, la polaridad del contaminante y las condiciones del ambiente influyen en el rendimiento de la absorción del carbón activado.

El carbón es probablemente el método más común de reducir los orgánicos, debido a las propiedades mencionadas, además presenta la ventaja de la remoción o reducción de la cantidad de cloro y cloraminas, sin embargo puede resultar (sino se realiza un plan de sanitización continuo) en una fuente de contaminación microbiana y la generación de residuos finos en el agua producto.

4 3 7 Diseño De Sistemas Para El Control Del Crecimiento Microbiano

Los métodos de control para el crecimiento microbiano empleados en el pretratamiento incluyen:

- a. Agentes como el cloro y las cloraminas.
- b. Sanitización periódica (por calor o química).
- c. Luz ultravioleta.

- d. Evitando el estancamiento del agua y los puntos muertos, especialmente en tiempos prolongados de paro (reduce las posibilidades de crecimiento)
- a. El cloro (generalmente como hipoclorito de sodio o calcio) es usualmente adicionado al agua para mantener un nivel de concentración residual del 0.5 a 2.0 ppm (es importante mencionar que el tiempo de residencia deberá de ser, por lo menos, de 15 minutos para que actúe correctamente), debido a que es un método muy efectivo con bajos costos de capital y operación, sin embargo para algunos puntos el agente de control microbiano (cloraminas o cloro) debe ser removido una vez que no es compatible con el proceso de tratamiento final. Una vez que se llega a este punto, la única opción de control microbiológico reside en la sanitización periódica con calor o agentes químicos desinfectantes. Esto debe ser considerado e incluido en el diseño del sistema de pretratamiento con la finalidad de poder tomar acciones al respecto y tener una mayor eficacia en el muestreo (Ref. 13 pág. 197).
 - b. Los métodos de sanitización periódica incluyen el calor, compuestos químicos, regeneración o reemplazo de medios y enjuague o drenado. La mayoría de los organismos patógenos no proliferan a temperaturas superiores a los 60 °C, por lo que generalmente la mejor temperatura de eliminación de microorganismos es por arriba de los 80 °C, con un tiempo de 1 a 2 horas.
La sanitización química es empleada cuando el cloro no es una opción e incluye compuestos como el peróxido de hidrógeno, iodo, compuestos de amonio y compuestos de peróxido orgánico. Los tiempos de sanitización pueden oscilar de 0.5 a 4.0 horas con tiempo adicional para el enjuague (con lo cual se puede prolongar todo el ciclo hasta 8.0 horas). Es importante mencionar que todos los métodos de sanitización deberán de ser validados.
 - c. La luz ultravioleta como unidad de desinfección presenta las ventajas de no contribuir con olor, sabor o cualquier otro tipo de residuo, además no existe la posibilidad de formación de compuestos cancerígenos como en la cloración, tampoco existe la posibilidad de acumulación residual, sobredosis, ni se provocan cambios físicos o químicos. En el agua puede ser empleada apropiadamente para:
 - Tuberías donde existe recirculación de agua a través de un deionizador u otra área donde se considere la probabilidad de contribución microbiológica.
 - Para el tratamiento del agua que sale de un filtro de carbón, que contiene bajos niveles de contaminación microbiana. Sin embargo, los finos del carbón deben de ser removidos del agua (por algún proceso de filtración), debido a que pueden causar una interferencia con la luz ultravioleta, ocasionando una baja efectividad en la desinfección.

- Antes de una unidad de ultrafiltración (debido a que la destrucción de las bacterias puede ocasionar la formación de pirógenos).

La luz ultravioleta es absorbida por las proteínas y ácidos nucleicos de los microorganismos, en donde provoca reacciones químicas al interior de los núcleos y otros componentes de las células causando diferentes grados de mutación. Esta luz mata a las bacterias al trabajar con una longitud de onda corta (254 nm). El poder de penetración de estos rayos es muy bajo, pero su grado de transmisión en agua y aire es muy alto. El nivel de efectividad puede ser afectado por:

- La intensidad de la radiación ultravioleta. Esta es afectada por la línea de voltaje, por ejemplo si existe una diferencial de 110 V a 100 V (a 60 Hz) la intensidad de la radiación decrece alrededor de un 22%.
- La lámpara de la unidad de desinfección es diseñada para operar a cierta temperatura. Si la intensidad de la lámpara decrece y se trabaja a temperaturas diferentes a las especificadas, se disminuye la capacidad (por ejemplo si la lámpara es diseñada para trabajar a 104 °F y las condiciones reales son de 125 °F, se estará trabajando a un 85 % del diseño y si la lámpara trabaja a 75 °F, se estará trabajado a un 53 % del diseño).
- Las emisiones de luz ultravioleta para una lámpara de vapor de mercurio disminuyen con el tiempo, aproximadamente un 10 % por cada 1000 horas de uso.
- El flujo del agua a través del área de exposición y el diámetro de la tubería pueden afectar la efectividad de la desinfección, ya que la dosis efectiva es función del tiempo de exposición y la intensidad.
- Si se encuentran presentes impurezas en el agua de alimentación, se reduce la efectividad, debido a que estas bloquearán la emisión de la luz.

Generalmente, las unidades de luz ultravioleta son colocadas antes de una unidad de tratamiento con el fin de minimizar el crecimiento microbiano durante la operación de esta unidad. Los sitios más comunes generalmente son antes de una unidad de ósmosis inversa y algunos filtros.

4.3.8 Remoción De Agentes De Control Microbiológico.

Para algunos puntos del pretratamiento los agentes de control microbiológico deben ser retirados porque su presencia es perjudicial para los equipos en el tratamiento final y su desempeño.

Para la remoción del cloro, los filtros de carbón activado son el proceso más fuerte de asimilación, estos ocasionan la reducción de cloro a iones cloruro, que son posteriormente removidos por el proceso final del tratamiento. Otra forma es la reducción con bisulfito (o metabisulfito), donde el bisulfito se oxida a sulfato y el cloro se reduce a ion cloruro.

La remoción de cloraminas es más compleja. La asimilación de cloraminas en el carbón ocurre a menor razón que el cloro, se necesita más tiempo de contacto y una menor velocidad de flujo hidráulica. El potencial de disociación de las cloraminas, asociadas con los iones amonio y amoniaco es un problema. El amonio es removido por la ósmosis inversa, pero se descompone en amoniaco en el proceso de destilación. El amoniaco pasa a través de la ósmosis inversa y el proceso de destilación, y de esta forma, se presenta en el proceso final de tratamiento.

La reducción de cloraminas con bisulfito resulta en iones amonio y cloruro. Estos pueden ser removidos por la ósmosis inversa. El ion amonio es parcialmente descompuesto en amoniaco a altas temperaturas, como es el proceso de destilación, resultando en un efecto negativo en la calidad del agua.

La remoción de amonio (de las cloraminas) y bióxido de carbono requiere de un adecuado control del pH para mantener estas especies como iones y que sean retiradas por la ósmosis inversa. El equilibrio de carbonato-bicarbonato-bióxido de carbono depende del pH con condiciones alcalinas para mantener las especies iónicas. No existe un único valor de pH para todas las especies de iones carbonato y amonio. Lo cierto es que deben de hacerse dos ajustes de pH seguidos con una apropiada tecnología de remoción para poder retirar las cloraminas y el bióxido de carbono.

4.3.9 Inyección De Químicos (Ref. 5; 20)

Como ya se mencionó, cuando se utilizan tecnologías de purificación de agua, como las membranas de la ósmosis inversa, desionización continua o destilación, la concentración de sales y otras impurezas en el lado de la salmuera (rechazo) se incrementan. Cuando la concentración de la salmuera excede los límites de solubilidad para ciertas sales, por ejemplo: CaCO_3 , CaSO_4 , CaF_2 , BaSO_4 , SrSO_4 y SiO_2 , las sales precipitan y los depósitos de incrustaciones en las membranas y equipos reducen la productividad del sistema. Los residuos impiden que el calor se transfiera en la destilación, reducen el retiro de sales y causan incrustaciones, que provocan altas diferencias de presión e irreversibles daños en las membranas.

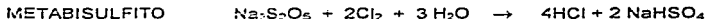
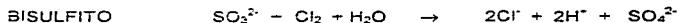
4.3.9.1 Metabisulfito de sodio

El cloro es empleado para la sanitización del agua, sin embargo el cloro (así como el ozono) presenta una serie de problemas al entrar en contacto con los equipos posteriores al tratamiento del agua. Puede causar degradación de las resinas de deionización, con la consecuente baja de su funcionalidad, así como deterioro oxidativo a las membranas de la ósmosis inversa (particularmente las fabricadas de poliamida) y corrosión en los equipos de destilación, por lo cual se hace necesario el retiro de este compuesto del agua antes de pasar al siguiente paso de tratamiento.

Para esto se puede emplear un filtro de carbón activado, sin embargo este presenta la desventaja de ser un soporte de crecimiento microbiano, así como la existencia de ciertas dificultades para llevar a cabo su sanitización y su contribución con partículas finas al agua producto. Otro método es el empleo de un agente que reduzca el cloro a cloruro, el cual posteriormente ha de ser retirado por alguna técnica de filtración o deionización, para ello se suele emplear el sulfito, usualmente utilizado como bisulfito de sodio o metabisulfito de sodio.

Las ventajas del agente reductor consisten en una efectiva eliminación del cloro, bajo costo en capital (comparado con los costos de operación de un filtro de carbón, que requiere regeneración del carbón y reemplazamiento) y la eliminación de paros por procesos de sanitización o regeneración.

Reacciones:



La desventaja consiste en que técnicamente es más compleja la adición de un químico más que deberá de ser retirado del agua, el potencial crecimiento microbiano en el tanque de almacenamiento de sulfito (requiere que sea preparado y utilizado en tiempos menores a 5 días) y los costos en el monitoreo del agua de alimentación (para verificar que efectivamente se está retirando el cloro de la línea antes de su ingreso al tratamiento final).

4.3.9.2 Secuestrantes (Ref. 5; 19)

Este tipo de químicos es añadido para controlar los compuestos que puedan resultar en procesos de incrustación, generalmente se agregan al final del proceso de pretratamiento. El nombre que reciben es el de "secuestrantes" y su finalidad es la de "unirse y complejar" para formar una especie más soluble y que no precipite en el final del proceso de tratamiento.

El uso de un agente secuestrante (como es el hexametrafosfato de sodio) adicionado al agua de alimentación, después de un proceso de acidificación, suprime la nucleación de cristales de estos compuestos; un ejemplo de esto es la sílice, que cuando se encuentra presente en altas concentraciones, provoca un fenómeno de precipitación a través de varias reacciones, que incluyen la polimerización, la formación de silicatos y la complejación con metales. El control del sílice es muy importante en los sistemas de ósmosis inversa, debido que estos compuestos forman películas o geles de silicato que pueden retardar severamente el flujo a través de las membranas, lo que traerá como consecuencia que se pierda la calidad del equipo y se tapen los canales de filtración que a la postre ocasionarán un aumento de diferencia de presión a través de las membranas.

Los secuestrantes son compuestos muy empleados que requieren de pruebas para verificar su aplicabilidad y nivel de dosificación en el tipo de agua de alimentación en particular, así como un análisis para verificar su completa remoción en el proceso final.

4.3.9.3 Adición de ácido

El pH es el logaritmo negativo de la concentración de los iones hidrógeno presentes en el agua. La concentración de los iones hidrógeno es muy importante debido a que este puede causar un efecto químico en muchos de los compuestos presentes en el agua que se puede presentar en forma de corrosión de las tuberías, formación de carbonatos, formación de agentes incrustantes y otras. Además, el pH es un parámetro importante en el diseño de un sistema de ósmosis inversa o en un sistema de intercambio iónico.

El pH del agua de alimentación varía con las estaciones del año, es conocido que esto tiene un impacto en el diseño del pretratamiento y del tratamiento final. El pH determina la forma del dióxido de carbono, así como el potencial de incrustación y la remoción del dióxido de carbono (carbonatos).

Un fenómeno importante es, por ejemplo, la presencia de los compuestos carbonatados. Si el pH del agua de alimentación es menor a 8.3 se debe de realizar un análisis para detectar la cantidad de dióxido de carbono (CO₂) presente, ya que este compuesto es capaz de atravesar las membranas de la ósmosis inversa, disminuir la conductividad y el valor de pH; dificultando cumplir con los requerimientos de estos parámetros estipulados en la USP XXIII y la 6ª edición de la FEUM.

4.3.10 Deionización (Ref. 5; 17 pág. 285)

La deionización por intercambio iónico ocurre al pasar el agua de alimentación a través de una resina aniónica y catiónica que selectivamente remueve los iones contaminantes. Los iones quedan retenidos en la resina y son intercambiados por iones hidrógeno e iones hidroxilo.

Los contaminantes en el agua como son el cloro, hierro, manganeso, compuestos orgánicos, microorganismos y partículas causan fallas en las resinas y en su tiempo de vida, por lo cual se hace necesario contar con un sistema de pretratamiento.

Existen dos tipos principales de resinas de intercambio iónico como son las resinas catiónicas de ácidos fuertes que contiene el grupo ácido sulfónico $R-SO_3H$ y resinas con ácidos débiles que presentan el grupo carboxílico $R-COOH$, donde R representa una matriz polimérica.

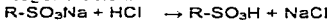
Una solución acuosa salina en contacto con la resina de ácido fuerte, produce la siguiente reacción:

En servicio:



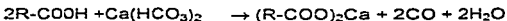
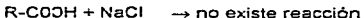
Estas reacciones son reversibles, una vez que la resina puede ser regenerada con un ácido fuerte (como puede ser el ácido clorhídrico o el sulfúrico). Las resinas catiónicas fuertes remueven todos los cationes, sin considerar los aniones que se encuentren asociados a estas especies.

Regeneración:



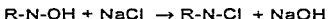
Las resinas de intercambio iónico débil se disocian únicamente bajo condiciones alcalinas, y de esta forma no pueden neutralizar sales como son $NaCl$ y el $CaCl_2$; únicamente son removidos cationes asociados con la alcalinidad como son el bicarbonato, carbonato e hidróxidos son removidos, mientras que algunos cationes asociados con los cloruros o sulfatos no pueden ser retirados.

La reacción típica para estas resinas es:

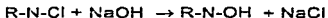


Las resinas de intercambio aniónico presentan grupos cuaternarios de amonio, primarios (-NH₂), secundarios (-NHR) y terciarios (-NR₂), enlazados a la matriz de la resina. Estos grupos son resinas de bases fuertes de intercambio aniónico, denominadas por R-N-OH; las resinas de base débil son otro tipo de grupos amino. En contacto con una solución salina, las resinas de base fuerte presentan la siguiente reacción reversible:

Servicio:



Regeneración:



Las resinas aniónicas de base fuerte pueden ser empleadas para remover todos los aniones disociados como son el bicarbonato, sulfato, cloruros y sílica. Estas resinas muestran de una moderada a baja capacidad y son regeneradas empleando un álcali fuerte como es el hidróxido de sodio.

Existe la posibilidad de tener estos dos lechos mezclados en un sólo tanque, con lo cual reciben el nombre de lechos mixtos.

Los sistemas de deionización son empleados para:

- Remover los iones en el agua antes de la destilación
- Técnica de pulimento antes de una ósmosis inversa
- Como tratamiento primario, cuando los niveles de sólidos disueltos totales son menores a las 200 ppm y el agua de alimentación contiene trazas de impurezas indeseables.

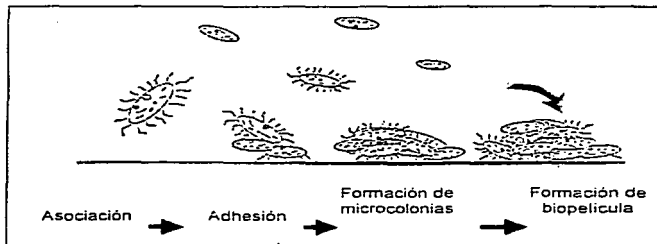
Cabe mencionar que el principal propósito de este sistema es satisfacer los requerimientos de conductividad estipulados en la FEUM 6ª edición y USP XXIII, por lo cual generalmente son empleados más como sistema de pulimento (refinación final para cumplir estándares de calidad) o como proceso secundario.

Los requerimientos de flujo instantáneo y la demanda total por día son factores a considerar durante el diseño de estos equipos.

El principal problema de estos equipos es su susceptibilidad a la contaminación microbiológica, debido a que las condiciones de la resina proveen un medio de soporte para los microorganismos. Por lo tanto, es necesario considerar lo siguiente para prevenir o disminuir el crecimiento microbiano en las resinas:

1. Mantener un flujo mínimo de 10 galones/minuto por cada pie cuadrado de la sección de área de la resina, que permita condiciones turbulentas de flujo y evite condiciones favorables de crecimiento.
2. Diseñar un sistema que requiera regeneración cada 3 a 7 días, como método de sanitización.
3. Instalar un circuito de recirculación a través del lecho de la resina con altas velocidades de flujo.
4. Asegurarse que el aire comprimido empleado durante los retrolavados de los lechos de la resina, al realizar la regeneración, se encuentre libre de aceite y sea previamente filtrado.
5. Diseñar un sistema que permita una fácil limpieza de las líneas.
6. Monitorear y controlar la biopelícula¹ (figura No. 2) en el agua de alimentación, especialmente cuando exista un filtro de carbón previo.
7. El procedimiento de regeneración de las resinas (ácido clorhídrico para la resina de intercambio catiónica e hidróxido de sodio para la resina de intercambio aniónica) deberá de especificar la calidad del agua a emplear para todo el proceso. Así mismo deberá de recomendar la máxima cantidad de tiempo que debe de existir entre cada regeneración.

Figura No. 2 Representación Esquemática De Una Biopelícula



¹ La biopelícula es una viscosa y gelatinosa composición de polisacáridos extracelulares, bioproducida por el crecimiento de las bacterias. La finalidad de dicha película es proveer nutrientes para un rápido crecimiento, como protección a los organismos para evitar su exposición y destrucción, así como aumentar sus defensas en generaciones posteriores

4.3.11 Materiales De Construcción, Prácticas De Construcción Y Control Del Sistema De Pretratamiento (Ref. 4, pág. 35)

La tubería de los sistemas de pretratamiento incluye los siguientes materiales: cobre, acero galvanizado o algún plástico adecuado; esta decisión dependerá de las condiciones de trabajo, características y necesidades de los equipos, así como de las políticas de la empresa. En la tubería de los sistemas de pretratamiento donde se manejan altas temperaturas deben considerarse materiales que sean capaces de soportar estas condiciones, por lo cual no es posible encontrar plástico (PVC, polipropileno u otro material de este tipo). Los contenedores pueden ser de fibra de vidrio, una línea de acero al carbón o acero inoxidable.

En las tuberías de los sistemas de pretratamiento con altas temperaturas (debido a la sanitización periódica con calor) o alta presión (equipos de ósmosis inversa con algún degasificador) es más común encontrar acero inoxidable o plástico como es el PVDF (polivinildifluoruro). Los equipos diseñados para altas presiones pueden ser de acero al carbón o líneas de acero inoxidable. El acabado de fábrica para estos materiales, como es el electropulido, resulta innecesario, puesto que estamos hablando de un sistema de pretratamiento.

Los costos de una construcción sanitaria (soldadura orbital o accesorios tipo sanitario) no es una garantía en el sistema de pretratamiento. El empleo de una tubería de plástico (pegada o soldada por fusión) y de tubería en acero inoxidable (soldada, con acabado de fábrica o en piezas previamente formadas) es muy común.

La filosofía de control seleccionado para el pretratamiento puede tener un mayor impacto entre la inversión y el costo de operación continua. Una operación fiable y un control del pretratamiento pueden ser determinantes para reducir los costos de operación en el tratamiento final.

El pretratamiento debe estar sujeto a las buenas prácticas de ingeniería que realizan la importancia de la documentación, protocolos de calificación de instalación, calificación de operación y de desempeño, así como del control de cambios. La validación del pretratamiento, como un componente del sistema de tratamiento de agua, es requerida como parte del ciclo de validación completo, al que debe ser sometido el sistema de tratamiento de agua.

Es importante determinar los recursos del material microbiológico con los que cuenta el laboratorio. Durante el arranque, la comisión y validación, la carga de la muestra y las fuentes con las que se cuenta, así como su documentación, ya que esto puede exceder la capacidad de trabajo normal del laboratorio entre unas 5 a 10 veces más.

4.4 TRATAMIENTO FINAL (Ref. 4 pág. 55)

Las opciones de tratamiento para la obtención del agua empleada en la fabricación de inyectables son limitadas por las monografías de la 6ª edición de la FEUM y USP XXIII.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 6ª edición) permite que el agua empleada en la fabricación de inyectables (WFI por sus siglas en inglés "*Water For Injection*") sea "purificada por destilación u ósmosis inversa". Esta regulación no implica que estos procesos sean los únicos pasos a emplear cuando se busca esta calidad de agua.

Otros tipos de regulaciones mencionan lo siguiente:

- Bajo las regulaciones Europeas, únicamente la destilación puede ser empleada para producir agua para la fabricación de inyectables.
- Bajo las regulaciones japonesas, la destilación, ósmosis inversa y ultrafiltración son métodos permitidos para producir agua para la fabricación de inyectables.

Estos son las principales regulaciones que gobiernan el diseño y la construcción de los sistemas de purificación. De hecho, lo escrito actualmente presenta cierta flexibilidad en cuanto a los materiales de construcción, tipos o niveles de instrumentación, acabados de superficie o temperatura de operación basado en los requerimientos del programa que se han mencionado anteriormente.

Algunas de las publicaciones gubernamentales de los U.S. incluyen, por parte de la FDA's, *The Code of Regulations* (CFR) y la *Guide To Inspection of High Purity Water Systems*, las cuales proporcionan lineamientos a seguir cuando se diseñan sistema de este tipo.

4.4.1 Destilación (Ref. 4 pág. 55; 17 pág. 265)

En este proceso el agua es evaporada produciendo vapor. El agua es separada como vapor dejando atrás los sólidos, sustancias no volátiles e impurezas con alto peso molecular. Sin embargo, las endotoxinas no son retiradas puesto que son llevadas por el agua en forma de bruma o gotas, que ingresan en el vapor. Un separador remueve la neblina de agua y las endotoxinas del vapor. Por último, el vapor purificado es condensado en agua para la fabricación de inyectables. Los sistemas de destilación están diseñados para proveer un mínimo de reducción de 3 veces un valor logarítmico en la concentración de endotoxinas. Los límites de la carga específica de endotoxinas deben ser revisados en la manufactura.

La destilación es ampliamente utilizada para producir agua purificada o agua para la fabricación de inyectables y en pequeña escala para aplicaciones de laboratorio. En los procesos industriales y en la destilación farmacéutica se

emplean dos tipos de técnicas: efecto múltiple y compresión por vapor. Estos métodos reducen la energía requerida para la evaporación del agua.

En el método de efecto múltiple algo del calor latente de evaporación es recuperado de uno de los compartimentos para calentar el siguiente. El agua en el segundo compartimento hierve a baja presión, y por lo tanto a baja temperatura. Este equipo es semejante a una serie de destiladores convencionales de efecto múltiple, en donde el vapor puro del compartimento precedente es empleado como vapor de calefacción; en uno de los subsiguientes compartimentos y al final el vapor puro del último compartimento es conducido a un condensador, donde se condensa, empleando agua de alimentación y un poco de agua fría.

Los componentes básicos de un destilador de efecto múltiple son:

- a) Precalentador, para elevar la temperatura del agua de alimentación
- b) Evaporador, para convertir el agua precalentada en vapor
- c) Un sistema separador de impurezas, para separar el vapor de la entrada de gotas.
- d) Un condensador de vapor con un filtro de venteo de 0.22 micras y
- e) Un controlador

En el método de compresión de vapor, el agua es evaporada y el vapor es comprimido. Para incrementar la temperatura del vapor, se reduce el volumen del mismo. Este supercalentamiento del vapor es empleado para calentar el agua en el evaporador y el calor latente es evaporación es recuperado. Una vez que el ciclo de compresión de vapor ha arrancado, es requerida una pequeña cantidad de calor adicional.

4.4.1.1 Aplicaciones Y Capacidades.

La mayoría del agua corriente USP-WFI producida en los Estados Unidos es obtenida por destilación. En los parenterales de gran volumen (por ejemplo sueros) toda el agua para inyección es producida por este proceso. En las aplicaciones farmacéuticas remanentes, la producción de agua para la fabricación de inyectables es producida tanto por efecto múltiple (ME), como por compresión de vapor.

4.4.1.2 Requerimientos De Pretratamiento En La Destilación

Todas las unidades de destilación son susceptibles de incrustaciones o corrosiones si el pretratamiento del agua de alimentación proporcionado no es el apropiado. La compresión del vapor y algunos destiladores de efecto simple operan ligeramente por debajo de la presión atmosférica y se hace necesaria la eliminación de los iones calcio y magnesio (donde se puede emplear un equipo de suavización).

Los destiladores de efecto múltiple operan a mucha más alta presión y temperatura y usualmente requieren de alta calidad del agua de alimentación para prevenir incrustaciones y corrosión. Normalmente se emplea en el pretratamiento un lecho de intercambio iónico para cada destilador de efecto múltiple. La ósmosis inversa es empleada como pretratamiento para cada uno de los procesos; compresión de vapor o destiladores de efecto múltiple. Ambos tipos de destiladores son susceptibles de ataque por cloro.

4.4.2 Ósmosis Inversa (Ref. 4 pág. 60; 5)

Este tipo de equipos (como unidad de tratamiento final) presenta la opción de ser empleado como parte del pretratamiento, pero esto dependerá de las condiciones de diseño

El proceso

Una membrana semipermeable "ideal" (una que es permeable al solvente pero no al soluto) separa dos compartimentos [uno contiene un solvente puro y el otro contiene una solución (solvente más soluto)], la ósmosis ocurre cuando el solvente pasa a través de la membrana hacia el otro lado.

La presencia del soluto causa una fuerza que conduce un potencial químico, induciendo el transporte del fluido a través de la membrana. La presión osmótica del sistema es la presión exacta que debe de ser aplicada al lado de la solución para obtener el flujo del solvente a través de la membrana.

La ósmosis inversa emplea la energía de la presión para separar los contaminantes del agua. En la ósmosis inversa una bomba aplica un gradiente de presión para que la presión osmótica funcione hacia el otro lado, invirtiendo el flujo y conduciendo al solvente hacia donde se encuentra el solvente puro.

En realidad las membranas no son "ideales". Algo del soluto pasa a través de la membrana hacia el lado del permeado (o agua purificada), por lo tanto la presión osmótica de la solución en cada lado de la membrana debe ser considerada. La presión efectiva que fuerza el agua a través de la membrana puede ser definida como la presión aplicada menos la presión osmótica neta.

La presión osmótica, de una solución puede ser definida como:

$$\pi = 1.12(T + 273)\Sigma m_i$$

donde π = Presión osmótica (psi)
 T = Temperatura, °C
 Σm_i = Suma de las molalidades de todos los constituyentes iónicos y no iónicos en la solución

Típicamente el desempeño de las membranas es caracterizado en flujo y separación (también llamado rechazo). El "flujo" es la velocidad del permeado transportado por unidad de área de membrana y la "separación" es el cambio relativo en la concentración de la alimentación para la circulación del permeado.

$$\% \text{ separación} = 100[(C_F - C_P) / C_F]$$

donde : C_F = Sal en el caudal de alimentación
 C_P = Sal en el caudal del producto

"el paso de sal" (PS) es definido como:

$$\% \text{ PS} = 100(C_I / C_P) \\ = 100 - \% \text{ de separación}$$

Durante la ósmosis inversa se obliga al agua a atravesar la membrana y provocar la reducción de químicos, microbiológicos y de endotoxinas. El agua de alimentación es procesada en dos flujos (permeado y rechazo). El agua del permeado, es producida en frío y no presenta la protección de la temperatura como en la destilación. El flujo de rechazo oscila entre el 25 al 50 % del agua alimentada, dependiendo del diseño (básicamente de la calidad del agua de alimentación), generalmente toda esta agua es dirigida al drenaje (aunque se pueden diseñar métodos alternos para su aprovechamiento).

4.4.2.1 Aplicación (Ref. 5; 24)

Los sistemas de ósmosis inversa se emplean en la industria de biotecnología y farmacéutica como pretratamiento para la producción de agua purificada, procesos de destilación o como tratamiento final para sistemas de producción del agua empleada en la fabricación de inyectables. Los costos generalmente son menores al proceso de destilación.

La tecnología de membranas ha avanzado hasta un punto tal que las membranas ahora son sanitizables con agua a 80 °C, proporcionando un control microbiológico superior, alta penetración de las biopelículas (también conocidas como "bioburden"), eficacia valorable, alto aseguramiento de la calidad y la reducción de químicos empleados en la sanitización.

Esta alternativa ha permitido obtener una penetración completa en todas las áreas de la ósmosis, destruyendo la biopelícula.

La remoción de bacterias y endotoxinas se puede desarrollar a temperatura ambiente. Esto significa reducir los costos de utilidad comparados con procesos alternos de elevación de temperatura. Para la operación, cuando se reduce la temperatura, la tubería interna de la ósmosis inversa no requiere aislamiento y no es necesario construirla de acero inoxidable.

Existen oportunidades para mejorar el control de una unidad de un paso simple por empleo de un paso doble, organización de los rechazos y diseño de otras combinaciones. Esta configuración puede mejorar la fiabilidad, calidad y eficacia del agua obtenida.

4.4.2.2 Descripción De Las Membranas (Ref. 4 pág. 60; 25 pág. 15-1)

En la ósmosis inversa el transporte de agua a través de la membrana no es el resultado del flujo a través de poros definidos, por lo menos a través de poros como en la mayoría de las filtraciones, es el resultado de la difusión; una molécula a la vez, a través de espacios vacíos en la estructura molecular de la materia de la membrana. Las membranas de la ósmosis inversa están hechas de polímeros amorfos, aunque por lo común contiene algunas regiones cristalinas o menos amorfas.

Las membranas de la ósmosis inversa se ubican alrededor de tubos (figura No. 3), se conforman cilindros a partir de estas hojas (figura No. 4) y son colocadas dentro de fibras huecas y delpadas (figura No. 5). Todo esto para lograr las velocidades requeridas de rechazo. El diseño debe maximizar las velocidades de flujo por unidad de volumen y minimizar los problemas provenientes de la polarización de la concentración, sin aumentar mucho la energía necesaria para la operación del sistema.

Figura No. 3. Conformación De Una Membrana De Ósmosis Inversa (Frank N.K; 1995; pág.15-8)

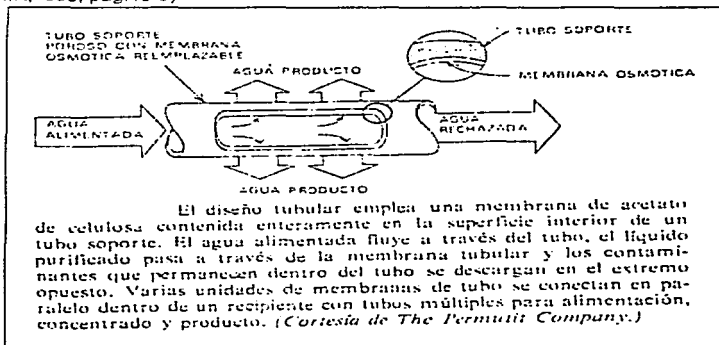
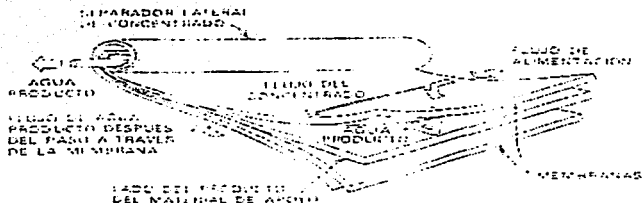
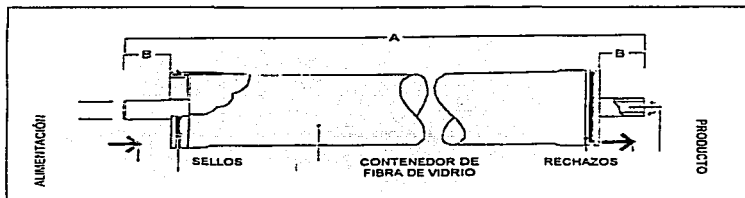


Figura No. 4 Barrera De Ósmosis Inversa (OI) Enrollada En Espiral. (Frank N.K; 1995; pág.15-9)



Barreras OI enrolladas en espiral son membranas del tipo lámina de acetato de celulosa modificado enrolladas alrededor de un tubo colector permeado y cubiertas con un revestimiento exterior. Los elementos se hallan alojados en un recipiente que contiene los sellos, las salidas y las entradas necesarias. El agua de alimentación pasa a través de las membranas al tubo colector y sale del elemento. Los contaminantes son desechados a través de la salida del concentrado.
Cortesía de The Permion Company.

Figura No. 5 Contenedor De Membranas De Ósmosis Inversa (Información técnica U.S. FILTER)



Se ha desarrollado un parámetro llamado **índice de ensuciamiento** para guiar a los diseñadores en la selección de un tratamiento previo. Este se basa en la rapidez de atascamiento de un filtro de membrana estándar. El agua de prueba es filtrada a presión constante, y se mide inicialmente el tiempo requerido para filtrar 100 ml (t_0) y el tiempo requerido para filtrar la misma cantidad después de transcurridos 15 minutos (t_{15}).

El índice de ensuciamiento (FI) es determinado a partir de la relación:

$$FI = [6.7((t_{15} - t_0) / t_{15})]$$

Para evitar el ensuciamiento demasiado rápido de las membranas generalmente el valor resultante deberá de ser menor a 3, de aquí la importancia del pretratamiento.

Las membranas semipermeables de la ósmosis inversa son producidas comercialmente (cuando se trata de purificación de agua) en las siguientes configuraciones: enrolladas en espiral y de fibra hueca. Las membranas son disponibles en 4 tipos básicos: acetato de celulosa, poliamida, película delgada (*thin film*) compuesta y polisulfona. Todos los tipos de membranas presentan sus ventajas y desventajas.

Tabla No. 8 Parámetros De Operación De Diferentes Tipos De Membranas De Ósmosis Inversa (Ref 4: pág. 44)

	ACETATO DE CELULOSA	POLIAMIDA/TFC	POLISULFONA COMPUESTA
pH	4-7	2-11	2-12
Límites de cloro mg/L (ppm)	1.0	0.05*	5.0
Resistencia a las bacterias	Pobre	Buena	Buena
Rango de temperatura de operación °C	15-28	5-50	15-50
Porcentaje de rechazos	90-98 %	97-99 %	95-98 %
Límite de temperatura de sanitización °C	30	50-80	70
Típico TDS rango de alimentación mg/L	30-1000	30-1000	30-1000
Índice de ensuciamiento máximo	5	5	5

* mejor operación a 0.0

TFC = Película Delgada Compuesta

TDS = sólidos totales disueltos

4.4.2.3 Requerimientos De Pretratamiento

Los requerimientos de pretratamiento de la ósmosis inversa incluyen la filtración de partículas gruesas, prevención de incrustación de las sales y eliminación de cloro. Los gases de bióxido de carbono y amoníaco, no son removidos por el proceso de ósmosis inversa y pueden requerir degasificación, adicionando sosa cáustica o remoción por intercambio iónico o CDI (sistema de deionización continuo) antes de la unidad de ósmosis.

4.4.2.4 Aspectos Económicos

Existen oportunidades para reducir los costos de capital, estos se asocian con la selección de los materiales de construcción, acabados de las superficies e instrumentación empleada en la construcción de las unidades de ósmosis inversa. Los costos de operación de los sistemas de ósmosis inversa se asocian principalmente con el reemplazamiento de las membranas, químicos de sanitización y limpieza.

a) Materiales de construcción

La selección de los materiales de construcción depende de:

- Conservar la Integridad estructural, basada en las altas presiones de operación
- Conservar la Integridad estructural, basada en las secciones de baja presión al inicio y después de las membranas.
- Compatibilidad química del fluido de contacto con los constituyentes.

La baja temperatura de operación permite el empleo de constituyentes no metálicos, tuberías en triple abrazadera (*triclamp*) y válvulas con características opcionales en los sistemas de ósmosis inversa basadas en la manufactura específica y la localización de la cadena de tratamiento.

Para el paso de purificación final, es muy costoso pero efectivo emplear tubería de acero inoxidable del tipo 304 para la alimentación y los rechazos, manteniendo acero inoxidable 316 con un pulido mecánico o quizás electropulido para la tubería de salida del producto.

b) Acabados de la superficie.

Los procesos de pulido mecánico (MP) y electropulido (EP) no son necesarios en partes no metálicas de baja temperatura en el sistema. Estos se tratarán más adelante.

c) Instrumentación y controles

Los controles del sistema de la ósmosis inversa típicamente no requieren de controladores lógicos programables (PLC) como características estándar. El nivel de instrumentación debe de ser lo suficiente para monitorear los parámetros considerados críticos, porque estos se relacionan con la seguridad de la funcionalidad hidráulica y la producción de la calidad del agua empleada en la fabricación de inyectables. La instrumentación deberá de ser calibrada para los parámetros de operación críticos.

Algunos de los parámetros de operación críticos para un sistema de este tipo incluyen: el pH del agua de alimentación, la conductividad de alimentación y la calidad del producto (conductividad o resistividad).

Pequeños cambios en el pH del agua de alimentación pueden tener un efecto dramático en la conductividad final del sistema, por lo tanto, este parámetro deberá de ser considerado, monitoreado y controlado (siempre y cuando el pH sea parte del control del sistema), empleando instrumentos muy exactos para su medición. En la mayoría de los casos se puede emplear un circuito electrónico denominado "PID" (control *Proporcional-Integral-Diferencial*)² que al encontrarse enlazado a una bomba de dosificación química, permite el control adecuado del pH. No es muy recomendable emplear una señal de encendido y apagado para la bomba de dosificación del químico, ya que esto no nos garantiza un perfecto control, es decir, no será capaz de amortiguar las variaciones que se presenten en el agua.

La calidad del producto del sistema de ósmosis inversa es directamente relacionada con la calidad del agua de alimentación. Por lo tanto, el monitoreo de esta agua proporciona un método para alertar al operador en caso de que ocurra algo que afecte la calidad del agua producto.

² El propósito de este tipo de controles es modificar la posición del elemento de control en términos de la razón con la cual la señal del parámetro se modifica, para alcanzar el punto ajustado previamente. La consecuencia de este modo diferencial es minimizar el tiempo requerido para que el proceso regrese al punto de ajuste definido (Ref. 13 pág. 420). El término proporcional se aplica porque la salida del controlador es proporcional a la señal de entrada, el término integral responde a que mientras mayor sea la desviación y más tiempo dure, mayor será la acción de velocidad proporcional y, por último, el término derivativo se aplica porque entre más rápido sea el cambio en la variable controlada mayor será la acción aplicada por el controlador (Ref. 31).

4.4.2.5 Ventajas Y Desventajas (4)

A. Ventajas

- Un sistema de paso doble puede, en muchos casos, producir agua de calidad para ser empleada en la fabricación de inyectables que sea consistente con la USP XXIII. En casos en que no sea posible conseguir este tipo de calidad, se puede recurrir al empleo de algún tipo de deionización (por ejemplo; intercambiador de iones o electrodeionización), como parte del pretratamiento para permitir la purificación en el punto final.
- Los sistemas de ósmosis inversa diseñados para la producción de agua a emplear en la fabricación de inyectables, generalmente proveen una significativa reducción en los costos (comparado con la destilación).
- El suministro necesario es significativamente más bajo para sistemas de ósmosis inversa (por ejemplo, la electricidad, cuyo consumo está relacionado con la potencia de la bomba) que para la destilación (vapor).
- Estos sistemas proporcionan un método para producir agua para la fabricación de inyectables USP a temperatura ambiente, si se requiere. Con esto no únicamente se reducen los costos de los suministros, sino que también reduce costos de instalación, una vez que no se necesita aislamiento para el sistema de almacenamiento y distribución. Esto puede ayudar a reducir el riesgo de contacto humano con la tubería de vapor o el vapor mismo.

B. Desventajas

- Lo concerniente a la integridad de membranas y sellos.
- Tiempos muertos debido a que requieren periódica sanitización.
- La calidad del agua producto en estos sistemas depende de un gran número de factores, entre los que se incluyen, pero no se limitan a: tipo de membrana, presión de operación y calidad del agua de alimentación. Es posible que la calidad del agua de alimentación pueda cambiar lo suficiente para que la calidad del agua producto no logre entrar en los estándares del agua para la fabricación de inyectables.
- Al trabajar en condiciones de temperatura ambiente se ocasiona que se tenga que recurrir a la sanitización con químicos o agua caliente. La operación a temperatura ambiente puede resultar en posibilidades de crecimiento microbiano.

- Dado que las membranas remueven un porcentaje de los contaminantes del agua de alimentación, esta calidad del agua deteriora las membranas, lo que puede ocasionar cambios en los sistemas de ósmosis inversa para obtener la calidad de agua empleada en la fabricación de inyectables. Como resultado, los sistemas basados en ósmosis inversa pueden requerir más programas regulares de muestreo que un sistema de destilación.
- El desempeño de estos sistemas también depende de numerosos sellos (conocidos en el medio como *O'rings*) entre los elementos de la membrana y entre los elementos de la membrana y los contenedores (conocidos como *housing*) de ellas. Un sello mal colocado puede resultar en pérdida de la calidad del agua, como son altos valores de conductividad (baja resistividad).

4.5 SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN (Ref. 4 pág. 78)

El propósito de un sistema de almacenamiento es satisfacer sin problemas las demandas de flujo máximo requeridas, optimizando el tamaño y la operación de los componentes del sistema de agua. El sistema de almacenamiento debe mantener y proteger la calidad del agua de alimentación basado en los criterios de aceptación estipulados, con el fin de asegurar una apropiada calidad en el punto de uso final. La ventaja principal del tanque de almacenamiento es que permite que un sistema de tratamiento complazca las necesidades de agua en los momentos de mayor demanda. De esta manera un pequeño sistema de tratamiento puede operar en un circuito cerrado, manteniendo un flujo ideal, continuo o dinámico.

La principal desventaja de los tanques de almacenamiento es la inversión en capital, asociada con el gasto de la bomba, filtro de venteo e instrumentación. Sin embargo, esto representa una inversión menor que el incremento en el tamaño del equipo de pretratamiento para poder manejar la cantidad de agua necesaria en los momentos de mayor demanda. Otra desventaja de los tanques de almacenamiento, consiste en que es posible introducir una región con bajo movimiento del agua, la cual puede promover el crecimiento de bacterias.

4.5.1 Capacidad

Entre los criterios que afectan la decisión del perfil de demanda a emplear, se encuentra:

- a) La cantidad y duración
- b) La coordinación (y su diversidad en caso de ser más de un punto de uso)
- c) Lo necesario para asegurar un balance entre el agua suministrada del pretratamiento y el tratamiento final
- d) Si el sistema se encuentra en recirculación o no.

Esto no es una regla "del pulgar o al tanteo", se deben de considerar cuidadosamente los criterios de costos, la operación del sistema y lo necesario para mantener la calidad del agua.

El tamaño del tanque de almacenamiento debe proporcionar la suficiente cantidad de agua, para considerar: los tiempos de paro del equipo de tratamiento, la succión de la bomba (generalmente 4 ft) y la realización de las rutinas de mantenimiento, así como los posibles paros del sistema de tratamiento, en caso de emergencia (que pueden llegar a ser horas, dependiendo del tamaño y la configuración del sistema y de los procedimientos de mantenimiento).

Algo que puede resultar ventajoso, es la localización del equipo en un lugar cerrado, para su fácil mantenimiento. Es preferible contar con amplias áreas para que favorezca la limpieza de las mismas y facilitar las operaciones de mantenimiento.

4.5.2 Tipos De Tanques De Almacenamiento

Generalmente se emplean los tanques de almacenamiento verticales, sin embargo los tanques horizontales pueden ser una opción viable si la altura del sitio de colocación es limitada. Para sistemas de recirculación, el diseño de los tanques debe incluir una espesa interna para asegurarse que toda la superficie interior se encuentra humedecida, este efecto favorecerá un adecuado control microbiológico. El sistema de enchaquetado es empleado cuando se trata de sistemas en caliente para permitir mantener la temperatura del agua por largos periodos de tiempo. Para evitar la absorción de bióxido de carbono y su efecto sobre la conductividad, algunas veces se emplea una cubierta inerte en la parte superior del tanque. En los tanques de almacenamiento debe ser colocado un filtro de venteo hidrotécnico para reducir la posibilidad de biocrecimiento y la intrusión de partículas.

El tamaño máximo de un contenedor de almacenamiento está a menudo limitado por el espacio disponible, en este caso, puede ser necesario recurrir a múltiples tanques para obtener la capacidad deseada. Cuando este es el caso, la tubería de interconexión debe ser cuidadosamente diseñada para asegurarnos que exista un caudal que satisfaga las necesidades esperadas y un flujo adecuado en el retorno.

4.5.3 Diseño De Los Sistemas De Distribución.

El diseño apropiado del tanque de almacenamiento y sistema de distribución es crítico para el éxito de un sistema de agua farmacéutica.

El diseño óptimo de algunos sistemas de almacenamiento y distribución debe estar acompañado de tres cosas:

1. Mantener la calidad del agua al alcance de los límites aceptables.
2. Entregar el agua a los puntos de uso a la razón de flujo y temperatura requerida.
3. Minimizar gastos de capital y operación.

Aunque los puntos 1 y 3 son bien entendidos, el punto número 2 es mal interpretado. No es necesario proteger al agua de cada forma de degradación, sino únicamente mantenerla con la calidad de los límites aceptables. Por instancia, el agua almacenada en presencia de aire, absorbe bióxido de carbono (CO₂) incrementando la conductividad. Esta degradación puede evitarse cubriendo el contenedor de almacenamiento con nitrógeno. Sin embargo, para muchos sistemas es antieconómico este gasto si el incremento de la conductividad se mantiene dentro de las especificaciones requeridas.

En los últimos años, se han tomado diversas acciones en el diseño de los tanques de almacenamiento para prevenir su degradación o contaminación, como son: la elevación de la temperatura, la circulación constante, el empleo de

conexiones sanitarias, tuberías pulidas, soldadura orbital, sanitizaciones frecuentes y el uso de válvulas de diafragma. El incorporar todas estas características dentro de un nuevo diseño presentan sus desventajas, típicamente se aumentan costos, pero también ventajas, disminuyen el riesgo de contaminación. Aunque cada uno de los puntos proporciona un nivel de seguridad, sería un error asumir que todo lo instalado protege a cualquier sistema. Muchos sistemas operan satisfactoriamente con uno o más de las características de diseño citadas.

El sistema debe ser diseñado para ser robusto, de tal forma que posteriormente no se tenga que adicionar algo, que afecte el costo y el diseño original. La idea de seleccionar las características de diseño basadas en el "regreso" o la inversión de donde queremos el "regreso" es definida como una reducción en el riesgo de contaminación que puede ser útil en el control de los costos del sistema y las evaluaciones en las diferentes alternativas. Finalmente, la eficacia de cada diseño del sistema está determinada por la calidad del agua a entregar a los usuarios. El desafío en la ingeniería de diseño es conocer que características deben incluirse para lograr un grado de protección adecuado, con el mínimo costo al ciclo de vida.

Como un ejemplo, los sistemas empleados en la producción del agua a emplear en la fabricación de inyectables, de acuerdo a estándares USP, son diseñados en acero inoxidable 316L, en la parte de almacenamiento y distribución, así como operarlo normalmente a 80 °C. La tubería es toda sanitaria, soldadura orbital, con un mínimo de uniones (tipo *clamp*) y cero puntos muertos con válvulas de diafragma en los puntos de uso. El agua es mantenida recirculando a través de la tubería a una velocidad mínima de regreso de 3 ft/sec. En este caso, se emplea alto pulimento mecánico³ (menor a 20 RA) o bien, si se desea, electropulido⁴ (RA entre 0.25 a 0.4 micras aproximadamente). El riesgo de contaminación del sistema es bajo y el gasto de este tipo de pulimento es cuestionable. Algunos beneficios que pueden ser obtenidos con un mayor número de medidas para mejorar la calidad o el acabado no se justifican. Sin embargo, si el mismo sistema se encuentra expuesto a la atmósfera, una alternativa consiste en instalar filtros de venteo de 0.2 micras o menores en los contenedores, como método de reducción del riesgo de la contaminación. De manera similar, si se desea tener cero puntos

³ Para medir el acabado de la superficie se manejan dos términos, uno es el término RA "Rugosidad Promedio" que es la desviación en la altura promedio de una superficie con respecto a la media (medida de longitud en micras o micropulgadas) y el otro es el GRIT, en donde las partículas abrasivas son filtradas a través de mallas progresivamente más pequeñas, por lo cual este proceso separa las partículas por tamaño y en donde la malla que retiene una partícula abrasiva es el "Grit". El Grit solo dice como pulieron, no el resultado, mientras que el RA está relacionado con el método de pulido (Ref. 30).

⁴ El electropulido es la acción por medio del cual se remueven los picos y se suavizan los valles dando "colinas", en esta acción los iones metálicos de la superficie se retiran empleando un potencial eléctrico en un baño ácido (proceso de disolución anódica en un electrolito adecuado bajo un potencial de corriente impulsivo). El electropulido quita el hierro libre de la superficie incrementando la relación Cr/Fe, creando una capa inerte (Ref. 27, pág. 4).

mueritos en las válvulas, se pueden reemplazar estas con unas que presenten accesorios más cortos o bien considerar el incremento en la velocidad de recirculación mínima para evitar el estancamiento del agua.

Una regla general es la siguiente, un sistema de agua es optimizado como resultado de:

1. Minimizar el tiempo en el que el agua favorezca las condiciones de crecimiento de las bacterias.
2. Minimizar los cambios en la temperatura del agua.
3. Tener un adecuado contacto con todas las áreas durante la sanitización.

4.5.4 Conceptos Del Diseño De Distribución

Los dos conceptos básicos desarrollados para los sistemas de distribución de agua farmacéutica se refieren a los conceptos de distribución de "lote" y "dinámico/continuo".

- a) El concepto de lote emplea al menos dos tanques de almacenamiento. Mientras uno es llenado el otro proporciona el agua para varios procesos farmacéuticos. Después de que un tanque es llenado con el agua producto del sistema de tratamiento, este es aislado y el agua es analizada por el departamento de control de calidad para ser aprobada y únicamente después de que el agua es aprobada, el tanque es puesto en servicio. El agua es drenada después de 24 horas, pero se puede validar para periodos de tiempo más largos. Para completar la operación de drenado, el contenedor y el sistema de distribución es generalmente sanitizado antes de llenarse.
- b) El concepto dinámico/continuo contempla la entrega inmediata (por parte del sistema) del agua requerida, empleando un tanque de almacenamiento que simultáneamente recibe el agua producto del sistema de tratamiento final, la almacena en el contenedor y por último se suministra, involucrando una serie de procesos, que mantienen la calidad del agua.

La ventaja del concepto de distribución por lotes sobre el concepto de distribución dinámico/continuo es que el agua es evaluada antes de su empleo, por parte de aseguramiento de la calidad y control de calidad, de esta forma el agua utilizada en cada lote productivo es trazada e identificada. La ventaja del concepto de distribución dinámico/continuo incluye menores costos, menor tubería alrededor del tanque de almacenamiento y mucho más eficacia en la operación.

Una vez que se ha seleccionado el concepto del sistema de distribución, lo siguiente es adicional al diseño de almacenamiento y distribución las características de mantenimiento de la calidad deseada:



- La configuración del sistema debe incluir si se requiere un circuito en serie o en paralelo, puntos de distribución y uso del circuito, requerimientos de enfriamiento, requerimientos de recalentamiento (si aplica), circuitos de tanques secundarios *versus* consideraciones del sistema sin tanque, etc.
- Requerimientos en los puntos de uso: calor (65-80 °C), enfriamiento (4-10 °C) o proceso a temperatura ambiente
- Método de sanitización (vapor, agua caliente, ozono o químicos).

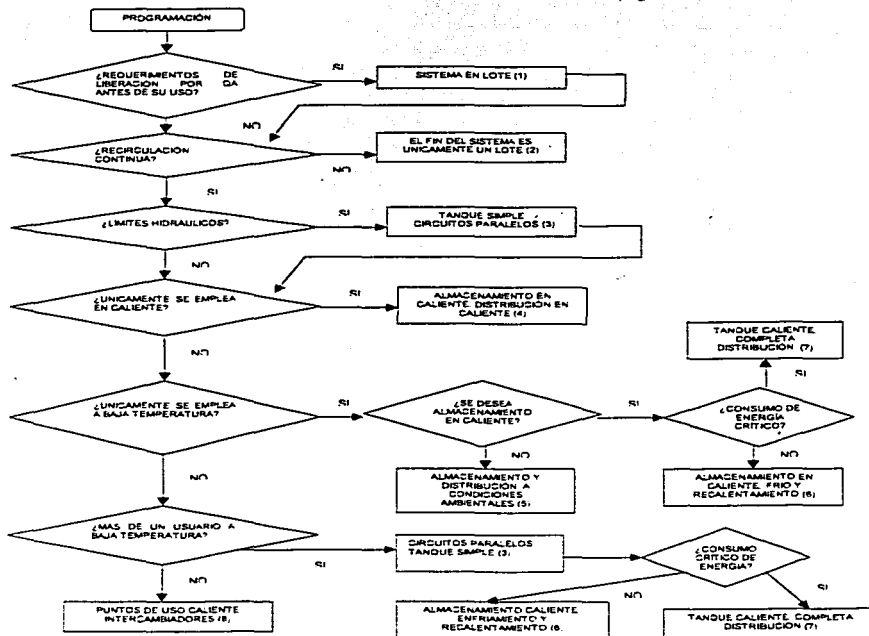
4.5.5 Árbol De Decisión De La Distribución (Ref. 4 pág. 81; 26)

El siguiente árbol de decisión se muestra para ayudar al análisis del sistema de distribución. Muchos de los sistemas de hoy en día son representados por una de las 8 configuraciones, sin embargo se pueden realizar diseños alternos. Al evaluar qué configuración es la óptima para una situación dada, es necesario considerar muchos factores, entre los que se incluyen los requerimientos de liberación de aseguramiento de la calidad, las especificaciones del agua deseada (*DI, USP, WFI*, etc.), limitaciones hidráulicas, los requerimientos de temperatura para cada entrega, el número de puntos de uso y el costo de la energía.

Guía del árbol de decisión

1. Sistema de recirculación en un tanque lote
2. Lotes ramificados/un sentido
3. Circuitos paralelos, un solo tanque
4. Almacenamiento en caliente, distribución en caliente
5. Almacenaje a temperatura ambiente, distribución al ambiente
6. Almacenaje en caliente, enfriamiento y recalentamiento
7. Tanque caliente, distribución completa
8. Punto de uso con intercambiador de calor

Fig. No. 6 Arbol De Decisión Del Sistema De Distribución. Ref. 4 pág. 81



QA = (QUALITY ASSESSMENT) ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Cada configuración varía en el grado de control microbiológico proporcionado y en la cantidad de energía requerida. El mejor control microbiológico generalmente es obtenido cuando se disminuye la cantidad de agua expuesta a condiciones favorables de crecimiento. Las configuraciones que almacenan el agua en condiciones higiénicas como es el calor, en ozono o circulación a velocidades turbulentas, son en las que se espera un mejor control microbiano que aquellas que no. Sin embargo, si se implementa un programa frecuente de enjuague o sanitización se puede obtener un adecuado control microbiológico en otro tipo de configuraciones.

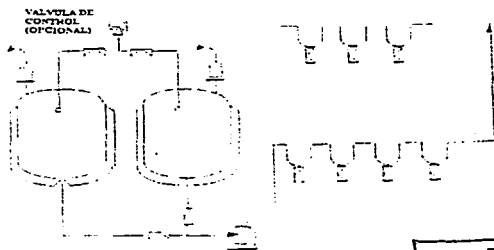
4.5.6 Descripción De Ejemplos De Sistemas (Ref. 4, pág. 83-90)

A continuación se describen los sistemas que se mencionan en el árbol de decisión, los cuales son empleados en el diseño de los sistemas de almacenamiento y distribución de agua de alta pureza. De la configuración 1 a la figura 8 se presentan los diagramas simplificados.

Configuración 1. Sistema de recirculación en un tanque lote.

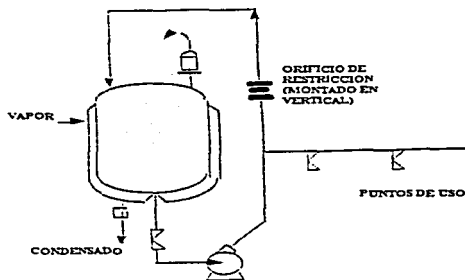
Este sistema se utiliza cuando se requiere que aseguramiento de la calidad apruebe el agua antes de emplearla en el proceso de fabricación. Un tanque suministra el agua a emplear en el proceso, al mismo tiempo que otro tanque es llenado y evaluado por aseguramiento de la calidad para ser aceptado (tradicionalmente es empleado cuando el agua para producción es de poca fiabilidad).

CONFIGURACIÓN 1



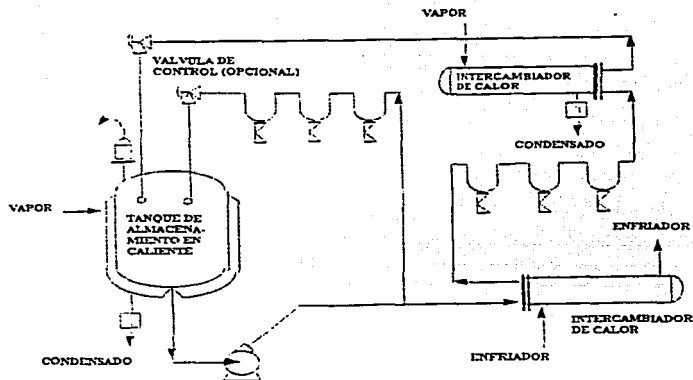
Configuración 2. Un solo tanque en un solo sentido, limitado a un punto de uso.

Esta configuración es empleada algunas veces cuando el capital es limitado y el sistema es pequeño. Es útil cuando se puede disponer de un programa de enjuagues frecuentes o ciclos de sanitización en la tubería. Es una buena opción cuando el agua está en uso constante. Es desventajoso cuando se emplea el agua esporádicamente y se tiene estancada en la línea. El control microbiológico es más dificultoso de mantener, por lo cual se puede requerir de sanitizaciones más frecuentes, incrementando el costo de operación.

CONFIGURACIÓN 2**Configuración 3. Circuitos paralelos, un solo tanque.**

La configuración 3 muestra un tanque de almacenamiento en caliente con dos circuitos separados, un circuito de distribución en caliente y uno en frío con recalentamiento. Los circuitos paralelos son muy comunes y resultan más ventajosos que mantener múltiples temperaturas, las cuales requieren de un área de servicio más grande. La mayor preocupación cuando se trabajan varios circuitos es mantener una apropiada presión y flujo, que permita mantener condiciones de flujo turbulento.

CONFIGURACIÓN 3

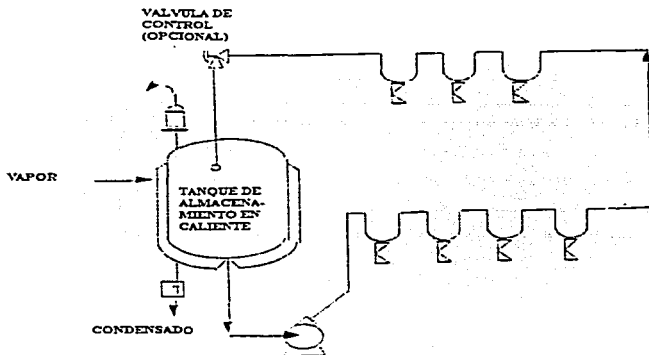


Configuración 4. Almacenamiento en caliente, distribución en caliente

Esta es una configuración que suministra agua caliente (temperaturas mayores de 65°C) a todos los puntos de uso. La temperatura es mantenida en el tanque de almacenamiento mediante vapor suministrado al encaquetado o por un intercambiador de calor en el circuito de distribución. El agua generalmente regresa a la parte superior del tanque a través de una válvula, junto con una espuma (cilindro de acero inoxidable con perforaciones) para asegurarnos que humedezca la parte más alta. Este sistema permite un excelente control microbiológico y es muy simple de operar. La sanitización es menos frecuente, o no se realiza, si la temperatura del agua se mantiene a 80°C . Este tipo de sistema son aceptados universalmente por las agencias reguladoras. No hay que olvidar que se debe de poner atención en la protección, por el manejo, del agua caliente, humedad condensada en el filtro de venteo y la formación de lo que se conoce

como "rouging"⁵. La condensación es prevenida por la colocación de un filtro hidrófobo y un buen drenaje, y por el calentamiento del filtro, empleando vapor a baja presión o mediante una resistencia eléctrica, no debe olvidarse que se debe de evitar sobrecalentar el portacartucho del filtro, ya que se puede llegar al punto de fusión. La formación del "rouge" es controlada por la pasivación y por la operación a baja temperatura. También se elimina mediante el empleo de componentes no metálicos o revestidos.

CONFIGURACIÓN 4



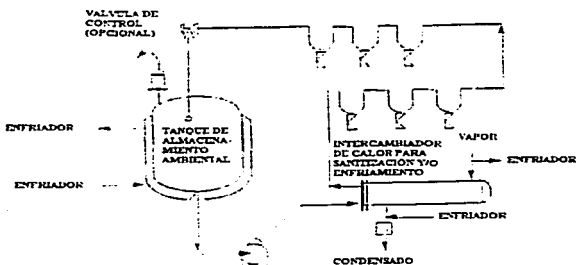
⁵ El *rouging* es un subproducto de la corrosión, herrumbre. Existe en materiales aparentemente limpios (acabado espejo). La mayoría es el resultado de los procesos de soldadura. Generalmente es reducido por la pasivación. Las fuentes de "rouge" son las bombas, soldaduras pulidas y soldaduras en tensión. Esto puede alterar la composición real del metal mediante la deposición y llegar a ser una superficie activa, además de causar picaduras en casos extremos y la subsecuente corrosión del metal (Ref. 18).

Configuración 5a y 5b. Almacenaje a temperatura ambiente, distribución ambiental.

Esta configuración es ventajosa cuando el agua es generada a temperatura ambiente, o cuando sólo se puede emplear a temperatura ambiente, y existe un adecuado programa de sanitización. Debido a estas condiciones, el control microbiológico no es tan bueno como en los sistemas en caliente. Sin embargo, para mejorar esto se puede desarrollar un programa frecuente de sanitización. La principal desventaja es el tiempo requerido para sanitizar, el cual es mayor que para el sistema previo debido a la necesidad del calentador y enfriador contenidos en el tanque de almacenamiento.

Muchos sistemas de agua farmacéutica han encontrado que al almacenar y distribuir el agua a temperatura ambiente, con periódicos ciclos de sanitización utilizando vapor limpio o calentamiento a 80 °C, permite mantener un control microbiológico seguro y bajo en costos. Un sistema a temperatura ambiente puede ser operado satisfactoriamente con un sistema de sanitización con ozono, como opción al agua caliente (Configuración 5b).

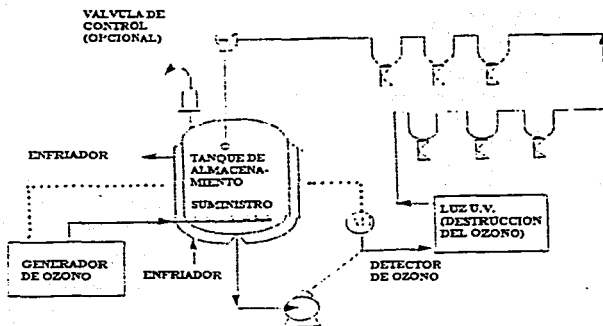
CONFIGURACION 5a



NOTA: LA CONFIGURACION ES IDENTICA PARA LOS SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO EN FRÍO Y DISTRIBUCIÓN EN FRÍO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

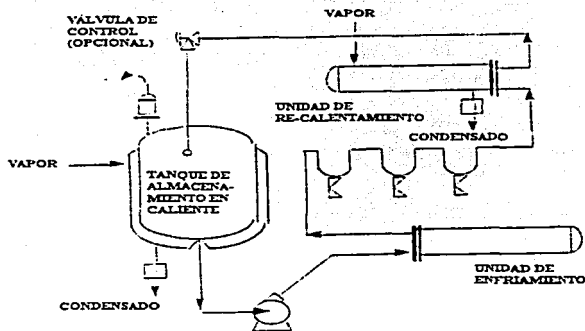
CONFIGURACIÓN 5b



Configuración 6. Almacenamiento en caliente, enfriamiento y recalentamiento.

Este sistema es más ventajoso cuando se genera el agua en caliente, se requiere riguroso control microbiológico y se dispone de poco tiempo para la sanitización. Esta configuración permite un excelente control microbiológico y fácil sanitización. El agua caliente del tanque de almacenamiento es enfriada a través del primer intercambiador, circulando a los puntos de uso, recalentándose en el segundo intercambiador antes de regresar al tanque de almacenamiento. La sanitización del circuito es acompañada por el apagado del enfriador en un período básico. El consumo de agua es mínimo debido a que no se requiere enjuague. La mayor desventaja de la configuración es el alto consumo de energía empleado en los ciclos de enfriamiento y recalentamiento del agua que circula sin importar los que pase fuera del circuito.

CONFIGURACIÓN 6

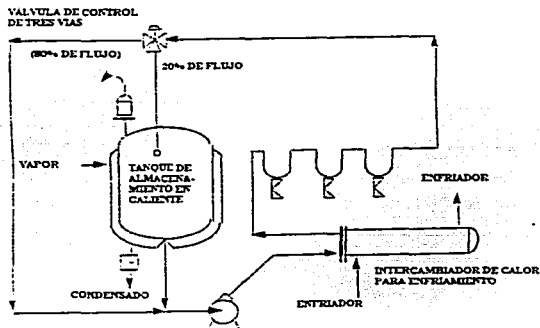


Configuración 7. Almacenamiento en caliente, distribución completa.

Esta configuración es más ventajosa cuando el agua es producida en caliente, donde se necesita el agua a baja temperatura y el consumo de energía es crítico. Aquí se proveen los beneficios de enfriar y recalentar el circuito sin necesitar grandes cantidades de energía. El agua caliente del tanque de almacenamiento es enfriada a través del intercambiador de calor, circulado al punto de uso, esta regresa, mediante la succión de la bomba, a la válvula de doble paso que se encuentra en el tanque de almacenamiento. La sanitización se realiza apagando el intercambiador y recirculando el agua, permitiendo al agua caliente fluir a través del circuito. El agua en el tanque de almacenamiento es mantenida caliente por medio de vapor que circula a través del encaquetado o mediante un intercambiador de calor alrededor del circuito.

Quando se necesita agua fuera del punto se abre la válvula, el agua caliente del tanque de almacenamiento fluye en el circuito y es enfriada por el intercambiador. De esta manera, el agua caliente enjuaga la sección que se encuentra entre el tanque de almacenamiento y la bomba de recirculación, evitando un punto muerto.

CONFIGURACIÓN 7

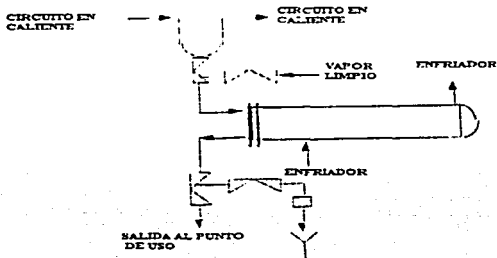


Configuración 8. Almacenamiento en caliente, distribución en caliente, punto de uso con intercambiador de calor.

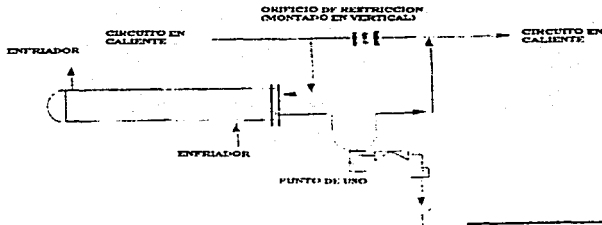
Esta configuración es idéntica a la 4, excepto que en los puntos de uso se requiere agua baja en temperatura y son equipados con intercambiadores de calor. A continuación se muestran tres diferentes diseños para estos intercambiadores. Los tres permiten el enjuague de agua hacia el drenaje para disminuir la cuenta microbiológica y para el ajuste de la temperatura antes de abrir la válvula situada en el punto de uso. Los esquemas difieren en los costos de capital, métodos de sanitización y en la cantidad de agua empleada para el enjuague. En la configuración 8a, la sanitización es acompañada con vapor bajo en pirógenos. En la 8b la sanitización es acompañada por circulación de agua

caliente en el circuito, a través del intercambiador del punto de uso, regresando al circuito principal. En la 8c se sanitiza por enjuagues de agua caliente del circuito principal hacia el drenaje.

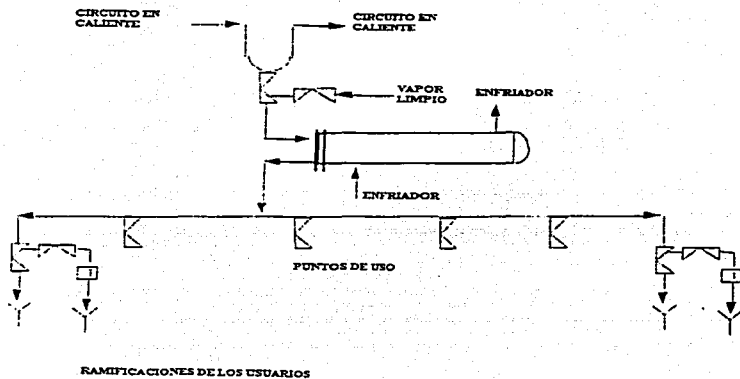
CONFIGURACIÓN 8a



CONFIGURACIÓN 8b



CONFIGURACIÓN Bc



En la tabla No. 9 se mencionan las principales ventajas y desventajas del empleo de un tanque de almacenamiento.

Tabla No. 9 Comparación De Las Ventajas Y Desventajas De Un Tanque De Almacenamiento En Un Sistema De Distribución. (Ref. 4; pág. 103)

SISTEMA CON TANQUE DE ALMACENAMIENTO	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Se provee ruptura al aire para minimizar la recontaminación del agua suministrada en caliente	Añadición de costos de capital por el tanque, filtro, etc.
Minimiza la capacidad de producción del agua fresca por el promedio de agua caliente que se encuentra en el tanque	La sanitización/vaporización puede implicar más costos que un sistema sin tanque.
Provee agua fresca en horas de alta demanda	Si el sistema es drenado diariamente, la potencial pérdida de agua puede ser mayor que un sistema sin tanque.
Punto positivo para aliviar la presión del sistema debido a la ventilación normal o sanitización con agua caliente.	
Una vez operando bajo las condiciones de trabajo es fácil mantener el sistema sin el tanque. Un problema potencial es fácil de aislar.	
SISTEMA SIN TANQUE DE ALMACENAMIENTO	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Reducción de los gastos de capital (sin tanque, sin filtro, etc.)	Producción insuficiente en caso de altas demandas de agua.
Incrementa la concepción de una mejor esterilización del sistema debido a "que el total de la tubería se encuentra sellada"	La expansión térmica del agua durante la sanitización con agua caliente no tiene salida, excepto cuando se enjuaga
Si el sistema es drenado diariamente, la potencial pérdida de agua puede ser menor que un sistema con tanque de almacenamiento.	El aislamiento es más dificultoso que un sistema con tanque.
	El sistema hidráulico es más difícil de manejar y controlar, que un sistema con tanque de almacenamiento.

4.5.7 Consideraciones Del Diseño Para El Control Microbiológico (Ref. 4, pág. 94; 26)

Es frecuente que en los sistemas de almacenamiento y distribución de agua existan ciertas condiciones fundamentales que pueden llegar a agravar un problema microbiológico. Así mismo, existen ciertas medidas básicas que deben ser atendidas para contrarrestar los problemas. Las condiciones fundamentales que típicamente pueden agravar el problema incluyen:

- Zonas de estancamiento y áreas de baja velocidad de flujo.
- Temperaturas que promueven el crecimiento microbiano (15-55 °C)
- Pobre calidad de agua suministrada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Algunas acciones básicas que se pueden tomar para ayudar a disminuir estos problemas potenciales consisten en:

- Proporcionar un flujo continuo y turbulento
- Elevadas temperaturas
- Superficies limpias y lisas que minimicen la acumulación de nutrientes
- Frecuente drenabilidad, enjuague o sanitización
- Rupturas de aire en la tubería de drenado
- Asegurándose que no existan goteras en el sistema

Cabe mencionar que si bien el límite aceptado por la USP XXIII para el agua empleada en la fabricación de inyectables es de 10 UFC/100 ml (mientras que los de FEUM 6ª edición son de 50 UFC/100 ml), esto representa un simple parámetro de control y, por lo tanto, se debe de emplear un nivel de acción y alerta acorde con el sistema. Las Buenas Practicas de Ingeniería (*Good Engineering Practices*) recomiendan opciones como son: la minimización de puntos muertos, el aseguramiento de una adecuada velocidad de flujo a través de todo el sistema y la sanitización periódica que ayude a controlar la actividad microbiana.

De acuerdo a lo anterior, los sistemas de recirculación para el almacenamiento y distribución deben de mantenerse bajo las siguientes condiciones:

- Para condiciones donde se debe de sanitizar; es necesario emplear una temperatura arriba de 65 °C u ozono.
- Para condiciones donde se favorece el crecimiento microbiano, como es por debajo de 10 °C, debe practicarse la sanitización periódica.
- A temperatura ambiente deben de validarse los métodos de control microbiológico empleados en la sanitización.

4.5.8 Materiales De Construcción (Ref. 4 pág. 94; 18; 27 pág. 9)

En la industria farmacéutica se prefiere el empleo del acero inoxidable para la fabricación de los equipos y tuberías del sistema. El término acero inoxidable se aplica a un número de aleaciones con las siguientes características principales:

- Resistencia a la corrosión en medios acuosos en presencia de numerosos agentes agresivos (tanto orgánicos como minerales), así como resistencia a la corrosión atmosférica en casos particulares.
- Resistencia a la corrosión a altas temperaturas en ambientes gaseosos o incandescentes.

Los aceros inoxidables son aleaciones constituidas principalmente de hierro, cromo y, con frecuencia, níquel. Es la presencia del cromo a la que deben sus características esenciales, ya que al ser este un metal altamente activo, se oxida con facilidad, creando así una capa de óxido de cromo. Dicha capa es continua, adherente, impermeable y virtualmente insoluble en gran cantidad de reactivos. Así mismo, esta capa protege al metal contra el ataque continuo que tiene lugar en ciertos medios corrosivos, particularmente en los medios oxidantes. Cuando la capa de metal queda protegida en su superficie por una capa de óxido de cromo se dice que el metal se encuentra pasivado.

La adición de níquel a las aleaciones de Fe-Cr mejora su resistencia a la corrosión, particularmente en ambientes ligeramente oxidantes o reductores.

Todas las soldaduras deben de ser realizadas con una máquina de soldar automática (soldadura orbital ⁶), bajo una cobertura de gas inerte (Argón), así como por un soldador calificado y certificado. Todas las soldaduras deben ser documentadas e inspeccionadas, se debe de preparar una boroscopia ⁷ para soldaduras aleatorias.

El sistema de soldadura consiste en un proceso automático "Heliarc" o "TIG" (*Tungsten Inert Gas*) donde el gas inerte Argon, proporciona una fuente criogénica, la cual es empleada para proteger al acero fundido de la oxidación durante la fusión del metal. La pureza del gas Argón empleado deberá de ser igual o mayor al 99.999%.

Las características a inspeccionar en este tipo de soldaduras son:

- Todas las soldaduras deben estar completamente penetradas alrededor del perímetro de soldado, con ningún sitio de agrietamiento. Ésta áreas son especialmente vulnerables a la corrosión.
- Las soldaduras deben de ser suaves, uniformes, completas y no cóncavas en el exterior.
- Las soldaduras deben formar un collar completo y uniforme en el lado interno con una pequeña o ninguna convexidad.
- No deben tener signos visibles de oxidación.

⁶ La soldadura orbital es un método de soldado empleado para juntar tuberías y tubulares de acero inoxidable mediante un arco eléctrico en una máquina soldadora, sin utilizar ningún tipo de relleno, bajo una atmósfera inerte de Argón (Ref 4, pág. 97).

⁷ El boroscopio es un instrumento de fibra óptica con un monitor (pantalla de televisión, con un grabador de video opcional) usado para inspeccionar las soldaduras interiores en la tubería (Ref. 18)

Los defectos en las soldaduras de acero inoxidable pueden clasificarse de la siguiente forma:

1. Defectos debido a las propiedades intrínsecas del metal (metalúrgicos) como son:
 - Crecimiento de grano
 - Ruptura durante la soldadura
 - Precipitación de carburos.
2. Defectos físicos:
 - 2.1 Defectos físicos internos:
 - Porosidad
 - Inclusiones de metal o soldadura
 - Falta de fusión
 - Falta de penetración
 - 2.2 Defectos físicos externos:
 - Porosidad
 - Falta de fusión
 - Falta de penetración
 - Desalineamiento
 - Escumamiento o traspase de la soldadura
 - Penetración excesiva
 - Salpicaduras

En la siguiente tabla se muestra un análisis comparativo entre los dos principales tipos de aceros inoxidables empleados en la industria farmacéutica.

Tabla No. 10 Análisis Químico Entre El Acero Inoxidable Tipo 304 Y El Tipo 316L, Empleados En Las Conexiones PURITY (Ref. 28).

COMPONENTE	TIPO 304	LIMITES DE ACUERDO AL AISI	TIPO 316L	LIMITES DE ACUERDO AL AISI
CARBÓN	0.08% MAX.	0.08%	0.036% MAX.	0.03%
MANGANESO	2.00% MAX.	2.00	2.00% MAX.	2.00%
FOSFORO	0.04% MAX.	0.045	0.04% MAX.	0.045%
AZUFRE	0.03% MAX.	0.030	0.03% MAX.	0.030%
SILICIO	0.75% MAX.	1.0	0.75% MAX.	1.0%
NIQUEL	8.00% A 11.00% MAX.	8.0 AL 10.5	11.00% A 16.00% MAX.	10.0 AL 14.00%
CROMO	16.00% A 20.00% MAX.	16 AL 20	16.00% A 18.00% MAX.	16.0 AL 18.0 %
MOLIBDENO	-	-	2.00% A 3.00% MAX.	2.00-3.00%

El molibdeno mejora la resistencia a la corrosión y al picado, así como mayor resistencia mecánica a altas temperaturas

AISI = Instituto Americano de Hierro Y Acero

Si se planea el proceso de pasivación⁸ del sistema, el material seleccionado debe ser consistente a través de todo el sistema de almacenamiento y distribución (todo de acero inoxidable 304 o 316L, etc.).

Los tipos de acero inoxidable más comúnmente empleados en la construcción de sistemas de agua farmacéutico son el 316 y el 316L; el 316 es acero con un porcentaje menor de carbón (\leq a 0.02%), mientras que el acero inoxidable 316L es de bajo contenido en carbón (\leq a 0.03%), apropiado para procesos de soldadura.

Durante el proceso de soldadura, el alto contenido de carbón en el acero inoxidable puede precipitar y, a través de la acción electrofítica, el proceso de corrosión puede acelerarse en el punto de la soldadura, de este modo se pueden ocasionar rupturas posteriores en este punto. (Ref. 17, pág. 289)
También se menciona que este tipo de material deberá de contener un nivel máximo de sulfuro de 0.04 %.

Existen 4 tipos primarios de acabados en la superficie para el acero inoxidable, pero el pulido mecánico y el electropulido son los más ampliamente empleados en la industria farmacéutica.

En el caso de este tipo de agua (agua para la fabricación de inyectables) es preferible el empleo de acero inoxidable 316 para las partes no soldadas y acero 316L para las soldadas. La tubería de acero inoxidable debe estar libre y protegida del cloro libre para evitar la corrosión galvánica.

En la siguiente página se encuentra la tabla No. 11 que muestra la comparación de los materiales de construcción de los tanques y la distribución en el sistema.

Cuando sea posible, todas los accesorios, válvulas, componentes externos y piezas soldables deben ser de los mismos tamaño (diámetros) y manufacturadas con las mismas especificaciones del acero inoxidable empleado.

La fabricación debe ser desarrollada por soldadores calificados en un medio ambiente controlado para descartar la contaminación de los equipos y la superficie del material. La fabricación debe ser desarrollada, generalmente, de acuerdo con los planes aprobados por el departamento de calidad. Es necesario mantener actualizada la documentación sobre el diseño y la construcción del sistema, incluyendo los datos del P & ID's, isométricos del sistema, reportes de pruebas a la soldadura, etc.

⁸ El término pasivación es usado para indicar una condición de inactivación química superficial obtenida por la oxidación de la superficie del metal (Ref. 22).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 11 Materiales De Construcción Empleados En Tanques Y Sistemas De Distribución De Agua Purificada Y Para La Fabricación De Inyectables. (Ref. 4; pág. 96)

	PVDF	POLIPRO PILENO	PVC	TUBING 316L SS	TUBING 304L SS	TUBERIA 316L SS	TUBERIA 304L SS
Costo de instalación	M		L	M	M	M	M
Facilidad de instalación (1)	H	M	H	M	M	H	H
Sanitizable con vapor	NO	NO	NO	Si	Si	Si	Si
Sanitizable con agua caliente	Si	NO	NO	Si	Si	Si	Si
Sanitizable con ozono	Si	NO	NO	Si	Si	Si	Si
Sanitizable químicamente	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Susceptibilidad al Rouging	NO	NO	NO	Si	Si	Si	Si
Resistencia a la corrosión	H	H	H	H	M	H	M
Disponibilidad	M	M	H	H	M	H	H
Extraíbles	L	L	H	L	L	L	L
Grado de expansión térmica	H	H	N/A	L	L	L	L
Soporte externo	H	H	M	L	L	L	L
Método de unión							
- Inclamp	Si	Si	NO	Si	Si	Si	Si
- solvente	NO	NO	Si	NO	NO	NO	NO
- fusión térmica	Si	Si	NO	NO	NO	NO	NO
- soldadura	NO	NO	NO	Si	Si	Si	Si

(1) basado en la facilidad de los requerimientos, facilidad de la soldadura, facilidad de la inspección visual, requerimientos de fabricación, etc.

SS = acero inoxidable

PVDF = difluoruro de polivinil

H = ALTO

M = MEDIO

L = BAJO

4.5.9 Componentes Del Sistema

En la tabla No. 12 se muestra un resumen de los componentes más comunes en la industria (para sistemas de tratamiento de agua), así como sus ventajas y desventajas.

Tabla No. 12 Componentes Más Comunes Encontrados En Los Sistemas De Tratamiento De Agua Farmacéutica. (Ref. 4; pág. 99-100)

ARTÍCULO	TIPOS EN LA INDUSTRIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Válvulas	Diafragma	Drenabilidad. Sanitabilidad. Limpieza. No necesita sellos. Minima superficie de contacto con el agua.	Alto como inicial y mantenimiento Descargo externo rápido No existe cierre absoluto para sistemas con alta presión.
	Tapón/bola	Bajo costo. Cierre externo Bajo mantenimiento.	Se necesitan sellos. El cuerpo presenta un gran contacto con el agua, donde pueden crecer bacterias, difíciles de sanitizar.
	Mariposa	Bajo costo. Cierre externo Bajo mantenimiento.	
Empaques	Elastómeros, incluyendo el viton, Silicona, EPDM	Resistencia a la temperatura. Bajo costo.	Resistencia química No recomendado en vapor
	Teflón	Mayor resistencia a la temperatura. Inerte.	Más costoso
	Teflón encapsulado	Buena resistencia a la temperatura. Buena resistencia a los químicos.	Caro. Sensible a rupturas
Filtros de venteo	0.2 micras de membrana hidrofóbica porosifiltro (housing) encaquetado con vapor o sonda eléctrica	Reducción de bioacrecimiento y partículas.	Posible taponamiento debido a la humidación. Costoso.
Inter-cambiador de calor	Tubo concéntrico	Bajo potencial de goteo.	Bajo coeficiente de transferencia de calor, requiere un área superficial larga
	Placa y estructura	Es menos costoso.	Alto potencial de goteo Se necesita doble sello
Bombas	Centrifuga	Comúnmente disponible.	Bajo costo Bajo mantenimiento
	Desplazamiento positivo	Comúnmente disponible. Más eficiente cuando se requiere de alta descarga de presión.	Más costosas Alto mantenimiento

Tabla No. 12 Componentes Más Comunes Encontrados En Los Sistemas De Tratamiento De Agua Farmacéutica. Continuación

ARTÍCULO	TIPOS EN LA INDUSTRIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Sellos mecánicos*	Doble	Constantemente es enjuagado. Alta fiabilidad en sistemas de vapor.	Más costoso, entre la instalación y la operación
	Simple	Bajo costo.	Para impulsores no-amortajados, la limpieza es un problema
Tipos de conexión	Clamped sanitario	Gestas mínimas. Fácil de inspeccionar. Fácil de desarmar. Fácil en los sistemas de tuberías.	Limitaciones de presión Limitaciones de tamaño
	Bndas	Bueno en aplicaciones con alta presión. Recomendado para diámetros externos mayores a 4 in.	Alto costo. Salientes en los sellos. Mayor oportunidad de ruptura.
Tanques	Enchafetado (tubería de 1/2)	Buena eficiencia térmica	Requiere significativa soldadura
	Enchafetado (completo)	Menos soldaduras que puedan provocar mayores probabilidades de fallas en la soldadura	Menos eficiencia térmica
	Sin enchafetado	Permite una completa inspección externa del tanque.	Requiere un intercambiador de calor externo.
Discos de ruptura		Seguridad en el área de presión para prevenir rupturas en el tanque cuando el filtro de venteo se bloquea	
		El Tanque debe ser diseñado como de tipo atmosférico en lugar de un contenedor de presión	

* Si se cuenta con el ángulo correcto, y la instalación cuenta con inclinación en la línea.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.6 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LOS SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN.

4.6.1 Generalidades

En el agua de alimentación de los sistemas de purificación de agua se pueden encontrar varios tipos de bacterias. Estas pueden ser clasificadas como bacterias de tipo Gram (+) o Gram (-), la clasificación se basa en la capacidad de retención de un tipo de colorante por parte de la pared celular de la bacteria, que a su vez implica la presencia de otro tipo de características.

Muchas bacterias acuáticas son Gram (-) y estas son las que comúnmente se encuentran en los sistemas de purificación de agua debido a que pueden crecer en condiciones donde existe limitación de nutrientes, mientras que las Gram (+) generalmente requieren de una mayor fuente de nutrientes. Las bacterias Gram (-) son mucho más sensibles al calor que las Gram (+), y no proliferan a temperaturas superiores a los 60 °C. Sin embargo, no debe descartarse la posibilidad de que se encuentren organismos Gram (-) en el sistema y, por lo tanto, deben tomarse en cuenta también para las pruebas de muestreo y sanitización.

Las bacterias generalmente se encuentran entre un rango de 0.5 a 5.0 micras. La forma en barra de la *Pseudomonas diminuta*, que se emplea en pruebas de desafío a los filtros estériles, presenta una dimensión mínima de 0.3 micras.

Cuando se mata a los organismos Gram (-) se liberan endotoxinas (moléculas de lipopolisacárido). Debido a que causan fiebre, estas sustancias son llamadas "pirógenos", que significa generador de calor. Estas sustancias se relacionan con una serie de reacciones cuando se introducen al torrente sanguíneo, incluyendo la conmoción (*shock*) letal séptico. La importancia de su control se atribuye principalmente a los productos que son destinados a inyectarse y a otros tipos de formas de dosificación no oral, como son los transdermálicos.

Muchas técnicas para determinar poblaciones microbianas en las muestras de agua requieren de largos períodos de tiempo, dos a tres días, y no se produce un resultado exacto. Por esta razón, la monografía USP del agua purificada no contiene un límite microbiano. En vez de eso, establece una guía para los niveles de alerta y acción.

La evaluación microbiológica depende de la técnica y el método de conteo. Las especificaciones para los niveles de alerta y acción deben estar basadas en el conocimiento del método, incluyendo el tiempo del análisis, temperatura y medio. Lo más importante es un adecuado programa de monitoreo continuo que indique las tendencias antes de que se presente el problema. Cabe indicar que en este caso los niveles de acción son pruebas de pasa o no pasa y que por que lo tanto, cuando el resultado no es aprobatorio, posiblemente existe un problema que debe ser investigado y se debe de tomar una acción correctiva apropiada.

Para obtener un alto nivel de seguridad de que se cumpla la calidad microbiana del agua, se deberá de validar todo el sistema abarcando desde la definición de los atributos de calidad de agua de alimentación hasta la calidad del agua requerida. Con base en estas definiciones se debe de establecer el tipo de equipo, los parámetros de operación, así como los controles, lo cual trae consigo la calificación de la instalación y la operación para confirmar, que todo el proceso es reproducible (Ref.14 pág. 2112).

Una vez que se tiene lo anterior, se debe de establecer un programa de monitoreo, sanitización y mantenimiento. Este programa debe de estar basado en los límites de alerta y acción, los que son distintos a los parámetros del proceso y a las especificaciones del producto; estos niveles de alerta indican que el proceso empieza a salirse de sus niveles normales de operación, lo que requiere de una investigación y no necesariamente de una acción correctiva, y los niveles de acción indican que el proceso se ha salido de sus niveles normales de operación y que requieren acciones correctivas, para que vuelva a sus niveles normales de operación. Por tal razón, se requiere la vigilancia de la calidad microbiana durante todo el sistema de obtención de agua. Generalmente se considera que los niveles de acción sean: para el agua potable no más de 500 UFC/ml, ausencia de coliformos y otros patógenos; del agua purificada no más de 100 UFC/ml y ausencia de patógenos, y para el agua para la fabricación de inyectables no más de 10 UFC/100 ml y ausencia de patógenos.

Las técnicas para la realización del control microbiológico incluyen el conteo directo, la cuenta en placa y otras, sin embargo, el comité de calidad del agua de la asociación para la investigación farmacéutica y la manufactura recomienda para el agua a emplear en la fabricación de inyectables, se realice el método de filtración por membrana. En donde se emplea un filtro con tamaño de poro de 0.45 micras, un volumen de muestra mínimo de 100 ml y se procede a la siembra y conteo en una placa con agar, por un tiempo mínimo de incubación de 48 Hr a una temperatura de 30-35 °C (Ref. 28 pág. 303).

4.6.2 Límites Microbianos En El Agua A Emplear En La Fabricación De Inyectables (Ref. 21; 28 pág. 105)

De acuerdo con la USP, el agua para inyectables es "empleada para la preparación de soluciones parenterales". La monografía no hace referencia a los límites microbianos. El agua a emplear en la fabricación de inyectables, en términos generales, se espera libre de microorganismos. Una vez que se encuentra cierta cuenta microbiana durante el muestreo, generalmente se establece un límite de acción de 10 UFC/100 ml. La presencia de alguna cantidad de bacterias en este tipo de agua debe ser investigada.

No obstante que se establece cierto límite de bacterias en el agua, no debe perderse de vista de que al ser destruidas estas bacterias liberan endotoxinas; el nivel de endotoxinas presentes en el agua para la fabricación de inyectables (de acuerdo a la USP 23 y FEUM 6ª edición) es de 0.25 UE/ml.



Por lo tanto es importante que en los sistemas de tratamiento se remuevan lo más posible las bacterias antes de que lleguen al sistema de distribución y que el límite establecido no sea alcanzado con frecuencia.

Aunque la contaminación bacterial en sistemas de producción de agua para la fabricación de inyectables puede indicar proliferación de endotoxinas, es posible que se presente el caso de rebasar el límite de endotoxinas, sin rebasar el límite bacterial, por lo cual ambas pruebas deben ser desarrolladas. Un nivel de endotoxina no puede ser correlacionado directamente con uno de cuenta microbiana. (Ref. 4 pág. 107)

4.6.3 Control Microbiano Continuo

Los sistemas de agua generalmente emplean un método continuo para el control microbiológico, con períodos de sanitización. Esta sección discute los métodos para el control del crecimiento microbiano:

4.6.3.1 Sistemas En Caliente

El método más efectivo y fiable para prevenir el crecimiento de bacterias, es operar el sistema a temperaturas mayores a aquellas en las que las bacterias pueden sobrevivir. Si el sistema de distribución es mantenido en dichas condiciones, la sanitización como una rutina de base puede ser eliminada.

Los sistemas que operan a una temperatura de alrededor de 80 °C presentan un historial largo de datos que demuestran la prevención del crecimiento microbiano. Recientemente, algunas compañías han validado sistemas de agua a una temperatura de 65 °C. La ventaja de la operación a baja temperatura incluye menores costos de energía, bajo riesgo de daño y reducción de la cantidad de "rouging". Los sistemas que operan en los rangos de este límite muestran un grado de seguridad adecuado, aunque hay que considerar la contaminación microbiana. La eficacia de la temperatura por debajo de los 80 °C debe ser verificada y probada con datos en caso de que se tome como base.

Sin embargo, observe que los rangos de temperatura no destruyen las endotoxinas. El sistema de tratamiento debe ser diseñado para removerlas.

4.6.3.2 Sistemas "Frios"

El uso del término "frío" en este caso implica que el sistema es mantenido a una temperatura lo suficientemente baja para inhibir el crecimiento microbiano. Hace tiempo que se ha mostrado su eficacia, los costos de energía asociados son generalmente poco prácticos, por lo cual a menos que el agua deba tener una temperatura baja por razones de proceso, no es muy recomendable. Generalmente los sistemas "fríos" son operados a temperaturas de 4 a 10 °C. La

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SE LE

taza de crecimiento microbiano disminuye por debajo de los 15 °C, de tal forma que la frecuencia de sanitización, comparada con los sistemas a temperatura ambiente, puede reducirse. La eficacia de una temperatura específica, y su asociación con la frecuencia de sanitización, puede ser determinada en algunos sistemas por análisis estadísticos.

4.6.3.3 Ozono

El ozono es un mejor biocida que el cloro. Su acción es más rápida y más efectiva contra una gran variedad de microorganismos (incluyendo los virus).

Es un agente oxidante fuerte que reacciona químicamente con los organismos y los destruye. La destrucción de estos organismos resulta en compuestos orgánicos, que pueden ser degradados por el ozono, hasta dióxido de carbono.

En muchas aplicaciones, el agua en los puntos de uso debe estar libre de cloro y ozono; la remoción del ozono es efectuada comúnmente través de la luz ultravioleta, esta luz a una longitud de onda de 254 nm convierte el ozono a oxígeno. Un diseño muy común consiste en mantener una concentración de ozono entre 0.1 y 1.0 ppm en el tanque de almacenamiento, y posteriormente emplear una unidad de luz ultravioleta al inicio del sistema de distribución para removerlo. La dosis de luz ultravioleta requiere para la destrucción del ozono es generalmente de dos a tres veces más que la que se necesita para el control microbiológico. Es muy importante realizar pruebas para demostrar la ausencia de ozono en los puntos de uso (Ref. 28 pag. 301).

4.6.3.4 Luz Ultravioleta

El empleo de luz ultravioleta en la reducción de poblaciones microbianas en los sistemas de almacenamiento y distribución es muy popular. La energía de la luz ultravioleta en una longitud de onda de 200 a 300 nm es germicida. La luz U.V. desactiva la cadena principal de DNA de las bacterias, sin embargo como ya se había explicado, la eficacia de la luz depende de la ausencia de sólidos disueltos (ya que estos impiden que la luz afecte directamente al microorganismo), la intensidad de la(s) lámpara(s) y la velocidad de flujo del agua.

4.6.3.5 Filtración

A lo largo del proceso, bacterias y endotoxinas puede ser removidas vía filtración. Estos medios pueden estar en la escala de la microfiltración (2.0 a 0.07 micras) o ultrafiltración (0.1 a 0.005 micras).

4.6.3.6 Circulación

Muchos sistemas de agua emplean un circuito para la distribución (también conocido como *loop*). El principal propósito de la circulación es reducir la oportunidad del crecimiento microbiano o la colonización de las superficies del sistema. Aunque no se está totalmente de acuerdo en el mecanismo de acción, es a través de las fuerzas de corte asociadas con el flujo turbulento del agua lo que inhibe la concentración de nutrientes y la colonización de la superficie por parte de las bacterias. La velocidad requerida para obtener estos beneficios es generalmente de 3 ft/seg o un número de Reynolds de más de 4000. La velocidad se puede reducir o detener por cortos períodos de tiempo en casos necesarios sin correr grandes riesgos, siempre y cuando se mantenga una presión positiva en el sistema. La circulación también sirve para mantener la temperatura a través del circuito, ya sea en caliente o en frío.

En el caso de tramos de tubería cortos se debe de mantener una condición turbulenta, aproximadamente 6.0 ft/seg. Para poder mantener esto se debe de tener un límite en cuanto a estos puntos (llamados "piernas muertas" ⁶⁾, el límite varía con el diámetro de la tubería y se dice que la extensión de esto no deberá de ser mayor a 5 veces el diámetro de la tubería ó "6D". Aunque generalmente se maneje un valor típico menor a 3D (Ref. 4 pág. 109; 30).

4.6.4 Período De Esterilización/Sanitización

Generalmente se requiere de un período de sanitización en los sistemas de almacenamiento y distribución, este debe estar basado en el monitoreo de la calidad microbiológica de los sistemas, que permita establecer una frecuencia de sanitización. Varios métodos de sanitización periódica se discuten a continuación.

a. Química

Varios químicos o combinación de químicos pueden ser regularmente empleados para sanitizar los sistemas de almacenamiento y distribución. Las soluciones de cloro de una concentración de 100 ppm son muy efectivas para matar organismos, pero generalmente no se emplean en los sistemas de distribución porque presentan problemas de corrosión en las tuberías de acero inoxidable. El peróxido de hidrógeno en concentraciones del orden del 5.0 % es una alternativa más práctica. El ácido peracético puede ser empleado en concentraciones aproximadas al 1.0 % o menores. Se pueden encontrar comercialmente diferentes mezclas de estos u otros químicos.

⁶ Una "pierna muerta" es toda aquella derivación del tanque y sistema de tubería principal que puede ser fuente de estancamiento, debido a que el flujo de la línea no tiene la capacidad de retirar el agua presente en este punto.

La verificación de la remoción del agente sanitizante, antes de que el sistema entre en servicio, es crítica. Se dispone comercialmente en el medio de indicadores, empleados para valorar la calidad del agua de enjuague.

b. Ozono

Ya mencionado

c. Calor

Esta bien fundamentado que la sanitización periódica por calentamiento del agua de proceso en el sistema es altamente seguro y efectivo. La frecuencia de la sanitización depende de muchos factores.

- | | |
|---------------------------------------|--|
| a) Diseño del sistema | d) Volumen del proceso de agua en el sistema |
| b) Tamaño del sistema de distribución | e) Frecuencia de uso. |
| c) Componentes del sistema | f) Temperatura del agua que circula. |

Para cada sistema de distribución debe desarrollarse el perfil microbiológico y los ciclos de sanitización, así como la frecuencia idónea para el sistema.

Debido al tipo de bacterias que se pueden encontrar en los sistemas de purificación de agua, el vapor no es muy efectivo para matar a los microorganismos. La esterilización con vapor del sistema de distribución puede requerir de válvulas adicionales, para el venteo o drene, así como de otro tipo de medidas de seguridad para las altas presiones manejadas.

4.6.5 Sistemas Diseñados Para La Esterilización/Sanitización

La siguiente sección resalta los aspectos particulares del diseño de los sistemas de almacenamiento y distribución, con respecto a la sanitización.

4.6.5.1 Materiales De Construcción

Los métodos de sanitización deben ser compatibles con los materiales empleados en el sistema. Por mucho el material más ampliamente utilizado para la construcción de los tanques de almacenamiento y tuberías son las series 300 de acero inoxidable (generalmente 316L). Esta elección provee la más alta flexibilidad considerando las opciones de sanitización. Se pueden emplear la sanitización con calor, U.V. u ozono sin, prácticamente, ningún tipo de restricción; sin embargo la sanitización química debe ser cuidadosamente valorada, tomando en cuenta la concentración, pH y temperatura, con la finalidad de evitar efectos de corrosión en el sistema de distribución.

Otro material empleado en los sistema de distribución es el PVDF (difluoruro de polivinil). El PVDF es susceptible de degradación por efecto de la luz U.V. La vida útil del material puede reducirse por exposición a altas intensidades de luz U.V., y posiblemente por el uso de ozono. Las limitaciones de temperatura por parte del PVDF son de aproximadamente 140 °C, que es lo suficiente para permitir la sanitización o esterilización con calor.

En sistemas de acero inoxidable los empaques empleados deben ser revisados para determinar su compatibilidad con los métodos de sanitización. Una opción es el empleo de materiales como son el TFE (tetrafluoroetileno) o el PTFE (politetrafluoroetileno), que presentan excelente resistencia a la temperatura, ozono y químicos de sanitización. Otros tipos de materiales empleados para la fabricación de los empaques, deben ser cuidadosamente revisados para asegurarnos de su compatibilidad con los métodos de sanitización y garantizar que no adicionen sustancias al agua.

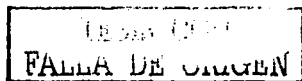
La clave es reconocer que los materiales de construcción "no sean reactivos, aditivos u absorbivos que puedan cambiar la seguridad, identidad, resistencia, calidad o pureza del fármaco más allá de lo establecido por los requerimientos regulatorios (cGMP's, CFR 211.65)". El proceso de sanitización debe considerar la selección de los materiales que cumplan con los requisitos. (Ref. 4 sección 9.5.1)

4.6.5.2 Diseño De Tanques De Almacenamiento

El diseño del área para los tanques de almacenamiento debe considerar el alto riesgo de contaminación microbiana, debido a su amplia área superficial, baja velocidad, la necesidad de venteo y el potencial de los "puntos fríos" en los espacios superiores.

El tamaño del tanque generalmente esta basado en consideraciones económicas; en combinación con el tamaño del tren de pretratamiento. Desde un punto de vista bacterial, se prefiere los tanques pequeños porque reduce la probabilidad de crecimiento bacteriano. Además se reducen las áreas de la superficie y facilita el permeado del ozono al agua, si el tanque es ozonizado.

Las espreas pueden emplearse en el retorno del circuito para humedecer las partes superiores de los tanques. El uso de la esprea sirve para mantener la parte superior del tanque a la misma temperatura del agua en sistemas en caliente; evitando alternar etapas de húmedo y seco en la superficie, que pueden ocasionar corrosión en el acero inoxidable y, a su vez, permitir el crecimiento de microorganismos. Las conexiones en la parte superior (liberadores de presión, filtros, conexiones de los instrumentos, etc.) deben mantenerse cerradas para simplificar el diseño de la esprea, y por consiguiente recibir los beneficios de la acción de rociado.



Si es necesario humectar tubos o instrumentos protegidos bajo el cabezal, se puede recurrir a múltiples espreas; con el fin de evitar el efecto de "sombra" creado por la misma esprea.

Los tanques deben ser venteados para permitir el llenado de agua, por lo cual se debe de colocar un filtro para evitar la introducción de partículas presentes en el aire y la contaminación microbiana.

4.6.6 Pruebas Y Documentación

Los procedimientos de muestreo deben ser delineados en un protocolo aprobado (Procedimiento Estándar de Operación o PEO's). Los métodos de prueba deben ser especificados en el protocolo aprobado, este debe incluir los materiales y equipos a emplear, los procedimientos, pruebas de crecimiento microbiológico en el medio y controles negativos. Observe que los organismos que pueden estar presentes en el agua farmacéutica se adaptan a medios bajos en nutrientes y los métodos de crecimiento estándar pueden afectar el desarrollo del organismo, resultando en valores bajos de cuentas microbianas. Por lo tanto un medio bajo en nutrientes es apropiado para el muestreo. Todas las pruebas deben seguir un procedimiento validado.

Para sistemas nuevos o modificados, el muestreo y las pruebas deben ser complementos para la calificación del desempeño (*Performance Quality* o PQ). El PQ debe proveer una perspectiva del sistema o sus modificaciones y delinear el programa de monitoreo (los puntos de muestreo, frecuencia de las pruebas, tipos de pruebas a desarrollar, PEO's relevantes, etc.). Cuando se complete, el PQ debe incluir resultados de las pruebas, investigaciones de los resultados fuera de las especificaciones, estudio especial de los resultados (como es el estudio de la frecuencia de la sanitización), una sección para desviaciones y un resumen del reporte. El régimen de muestreo debe incluir muestras tomadas de manera previa a la sanitización, para exhibir las peores condiciones del caso.

Siguiendo la calificación, las pruebas deben desarrollarse rutinariamente en orden para asegurar el mantenimiento del control microbiológico. La documentación del sistema debe proporcionar el acceso fácil a los resultados de las pruebas efectuadas.

La identificación de los organismos encontrados es una parte importante de la investigación, una vez que provee evidencia de la fuente de contaminación. Por ejemplo, el *Staphylococcus* es típico de problemas de manejo en el muestreo, *Bacillus* es típico de contaminación por el medio ambiente en los puntos de muestreo y las bacterias Gram (-) son típicas del agua contaminada. El seguimiento del muestreo debe desarrollarse en relación con la investigación de resultados fuera de especificaciones que se presenten.

Tabla No. 13 Comparación Del Diseño De Los Sistemas Alternos Para El Control Microbiológico En El Almacenamiento Y Distribución. (Ref. 4; pág. 114)

Metodología del control microbiológico	Costo de instalación	Costo de operación	Relativa eficacia/fiabilidad
Sistema ambiental, con tanque de ozono y ozonización periódica en la tubería de distribución.	Medio	Bajo	Buena
Sistema ambiental, con sanitización periódica empleando agua caliente (nota 2).	Medio	Medio	Buena
Sistema "frío" continuo (4 a 10 °C) con sanitización periódica empleando agua caliente.	Medio	Alto	Mejor
Sistema "caliente" continuo con enfriadores en los múltiples puntos de uso.	Alto	Alto	El mejor

NOTA

1. Todos los sistemas se encuentran en circulación.
2. Los costos de operación y eficacia se incrementan con la frecuencia de la sanitización.

4.7 INSTRUMENTACIÓN Y CONTROL (Ref. 2 pág. 215; 13 pág. 413-450)

Las plantas de tratamiento deben ser evaluadas como un sistema integral, cuando se diseña la instrumentación y el control. El diseño y la selección del equipo deben ser una consecuencia natural de los requerimientos individuales de los procesos de la planta, su interacción y dependencia en el sistema total. El grado de instrumentación está directamente relacionado con los requerimientos de vigilancia, por ejemplo, la reunión y presentación de la información esencial de la operación, su eficiencia y control de costo-efectividad.

La instrumentación debe de ser la mínima necesaria y debe emplearse para:

1. La operación propia del sistema.
2. Ayudar al mantenimiento preventivo.
3. El aseguramiento de la calidad.
4. Proporcionar la documentación sobre las condiciones propias mantenidas en el sistema.

Los sistemas de control e instrumentación son empleados en las plantas de tratamiento de agua para garantizar que se tiene una calidad consistente, para optimizar la fiabilidad de los procesos y minimizar los costos.

La información colectada por instrumentos puede ser colocada en una o más de las tres siguientes categorías:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 1) Datos del proceso, que permitan a la operación de la planta mantenerse entre los límites establecidos y alertar al personal cuando se presenten condiciones fuera de estos límites.
- 2) Información técnica, que suministre información sobre la relación entre las cifras de costo y eficacia.
- 3) Datos históricos, para identificar las tendencias en la calidad del agua, así como valorar posteriormente el desempeño del sistema, a partir de esto planear y realizar las posibles modificaciones, tanto al sistema como a la cantidad y/o calidad del agua producto.

El grupo encargado del diseño debe intentar satisfacer estas necesidades y definir los posibles usos que se les dará a los datos colectados. Para cada fase del proceso, se debe de tomar o decidir lo siguiente:

- Que parámetros deben de vigilarse o medirse.
- Que parámetros deben controlarse
- El tipo de sistema de control
- Que instrumentación y equipos de control debe emplearse
- La localización física de los sensores primarios y controles elementales.

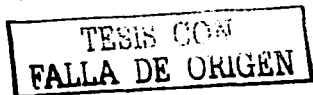
El grupo encargado del diseño del sistema de tratamiento de agua debe, por lo tanto incluir la ingeniería de instrumentación y control, así como la ingeniería del proceso de tratamiento. El papel del departamento de ingeniería de instrumentación y control es el de proporcionar los diseños de instrumentación y controles, con la finalidad de definir las limitaciones en los requerimientos del proceso y su interrelación entre la planta, tamaño de la planta, limitaciones de costo y nivel del personal de mantenimiento y operación. Una herramienta importante del diseño con la que cuenta el área de ingeniería es el diagrama de proceso e instrumentación (conocido en inglés como P & ID "*Process and Instrumentation Diagram*"), el formato de este diagrama se emplea para definir los requerimientos de instrumentación y control.

4.7.1 Tipos De Instrumentación (Ref. 7 pág. 31)

A continuación se menciona una pequeña descripción de las características y limitaciones de los principales tipos de sistemas de instrumentación.

Las técnicas de control (tales como el control eléctrico de procesos mediante relevadores) tienen la función de organizar la adecuada operación de los equipos y dispositivos que a su vez se encargan de controlar el proceso.

Los elementos que integran una proceso de control basan su principio de operación en alguna de las técnicas más comunes de control de procesos (electricidad, electrónica, neumática e hidráulica), y pueden clasificarse de acuerdo con la etapa que ocupen en la misma, en tres tipos:



- 1) Sensores: se encargan de detectar la realización de algún evento y la forma en que se esté comportando el proceso de fabricación.
- 2) Procesadores: son los elementos que dan tratamiento a la señal recibida a través de los sensores; también "toman decisiones" relacionadas con los cambios que deben efectuarse durante dicho proceso. Los procesadores pueden ser tan simples como la interconexión de una botonera de arranque y paro y contacto para el control de un motor, hasta un sistema de control computarizado.
- 3) Actuadores: son los dispositivos que mantienen o modifican las características del proceso, de acuerdo con la señal recibida por los procesadores.

La señal acondicionada, o transmitida, puede ser simple o virtualmente invisible o puede ser una pieza compleja del equipo que acepta la señal del sensor y emite otras, enteramente diferentes a la señal. De manera similar, el indicador, grabador o controlador puede ser un mecanismo simple o complejo, mantenerse solo o interaccionar con los otros elementos del sistema.

4.7.2 Transmisor De Señal.

El dato de la señal es transmitido del sensor primario, via la señal condicionada, hacia el controlador y puede regresar al elemento de control mediante conexiones, presión, flujo neumático o hidráulico, corriente eléctrica o voltaje. Estos métodos pueden emplearse solos o en combinación. Cada uno con sus ventajas y desventajas.

Un sistema totalmente mecánico es "sencillo" y sin fuente de poder exterior. Algunos cambios por parte del sensor primario resultan en un movimiento físico directo de algunos cables de transmisión. En general los sistemas mecánicos son simples y son empleados únicamente para indicaciones locales o grabaciones en situaciones no críticas. Estos son raramente, o nunca, empleados directamente como controladores, así la cantidad de poder disponible del sensor primario es usualmente muy pequeña pero efectiva.

En un desarrollo lógico como son los sistemas, un cableado mecánico puede ajustar un control mecánico con fuente de poder externa para mover o controlar elementos. La fuente de poder puede ser presión hidráulica, neumática o eléctrica.

El formato estándar para la transmisión de señales continuas (analógicas), como son el flujo, el nivel, la presión y temperatura, en los controles de proceso de la industria se le conoce como circuito (también llamado *loop*) de corriente directa (simbolizado como dc) de 4 a 20 miliamperes (mA). La variedad de transductores empleados para transformar la medición inicial y la conversión de energía de una variable dinámica en corriente analógica eléctrica produce igualmente una gran variedad de características en la señal resultante. Esto ocasiona que toda la señal

convertida pueda ser acondicionada para ser empleada en una representación conveniente que forme una interfase con otros elementos del circuito de control del proceso. Estos otros elementos pueden incluir indicadores, registradores y entradas a computadora. Así, la calibración de las variables básicas convierte el rango -por ejemplo de 0 a 100 unidades de flujo- a la correspondiente salida analógica; 4 a 20 mA dc. como señal transmitida.

Una vez manejando el estándar de 4 a 20 mA de señal analógica, la señal eléctrica puede ser aplicada a todas las variables continuas, el monitoreo de la planta incluye la detección de estados discretos; apagado y encendido de equipos, cierre y apertura de válvulas, alarma por detección de bajo o alto nivel de alguna variable, límites superiores e inferiores de las alarmas y estado de control. Los equipos simples de dos estados, como son los interruptores y relevadores¹⁰ de contacto, proveen apertura y cierre de circuitos para crear la presencia o ausencia de flujo de corriente que indica un estado, por ejemplo, para energizar o desenergizar una lámpara en un panel.

4.7.3 Métodos de control

Sea cual sea el medio seleccionado, el punto final para el elemento de control es actuar con un movimiento físico que gobierne por ejemplo, la válvula, puerta o cualquier otro aparato, en respuesta a un cambio en el desarrollo experimentado por el sensor primario.

Existen varios métodos mediante los cuales se puede establecer la conexión entre el sensor primario y el elemento de control, que requieran un menor o mayor grado de intervención humana.

En el método manual o también conocido como "on/off", el controlador es el operador humano, quien lee el estado de desarrollo del sensor primario en un monitor y altera el elemento de control para mantener o corregir cualquier cambio de estado.

El primer paso para dejar atrás el control completamente manual de un sistema, es un controlador que lleve una secuencia predeterminada de operación con inicio manual. La operación es generalmente de encendido y apagado. El elemento de control requiere únicamente confirmar que una acción se ha realizado antes de proceder a llevar a cabo la siguiente operación en la secuencia. Esta forma de control es llamada "semiautomática" o en una forma más elaborada "supervisora".

¹⁰ También conocidos como *relay*, un relevador es un dispositivo que permite intercambiar corrientes y voltajes grandes a partir de señales pequeñas. Es decir, un relevador se vale de voltajes y corriente de señales pequeñas (por ejemplo 4 a 20 mA), con la finalidad de controlar circuitos que consumen grandes cantidades de corriente o que emplean un voltaje muy alto, como pueden ser voltajes de 110 Volts. (Ref. 15 pág. 21).

Esto releva al operador humano de la necesidad de coordinar toda la secuencia de acciones, pero no mantiene un monitoreo o control de funciones en forma continua.

El paso final de la automatización ocurre cuando el controlador logra mantener una marcha continua de uno o más parámetros del proceso y puede realizar ajustes continuos de una o varias funciones de control o controlar elementos en un orden que mantiene al proceso dentro de los límites predefinidos. Además, en un aspecto más global este paso reduce la importancia del operador humano.

Los siguientes son algunos ejemplos de estos tipos de control:

Control de dos posiciones

Esta es la forma más simple de control, ya sea de encendido o apagado. El elemento de control es movido de un extremo a otro cuando la variable detecta cambios en el sensor primario respecto al valor deseado. Generalmente se emplea cuando el cierre no es crítico. Ejemplo: apertura y cierre de válvulas, apagado o encendido de bombas, encendido o apagado de calentadores, etc.

Control de flotamiento

El modo de control de flotamiento, algunas veces llamado "control proporcional de simple velocidad", es una variante del modo de dos posiciones. El sensor primario provee una señal analógica. Cuando este cambio presenta cierta cantidad, el elemento de control se mueve a una velocidad constante en determinada dirección, con la que reduce la desviación detectada por el sensor a un valor de cero, como es la apertura de una válvula.

Control proporcional

El siguiente estado de control, se llama "control proporcional", la cantidad de movimiento del elemento de control es correspondiente a la magnitud de la desviación del parámetro del sensor a un valor fijo. Este modo de control presenta una seria deficiencia, que consiste en no compensar los cambios requeridos en la carga del proceso.

Control proporcional-integral

Con el fin de compensar los cambios requeridos en la carga del proceso, aquí se adiciona el modo integral (también llamado "reset"). En esencia, la función integral muestra la diferencia entre el punto fijo ajustado del controlador y el punto en el cual el sensor se estabiliza, así los ajustes del elemento de control permiten regresar a los valores del parámetro que previamente se ajustó.

Control Proporcional-Integral-Diferencial

Generalmente referido por las iniciales PID (debido a sus siglas en inglés *Proportional-Integral-Differential*), este modo de control adiciona la función diferencial (o "rate"). El propósito de esta diferencial es modificar la posición del elemento de control en términos de la razón con la cual se presentan las desviaciones en la señal con respecto al punto de ajuste del parámetro.

Un control PID es quizás el método más elaborado de control automático que puede ser empleado. Cuando es apropiadamente ajustado y mantenido, es posible conservar el proceso dentro de los límites definidos. Desgraciadamente, no existe una regla específica para ajustar un circuito de proceso de control; cada circuito esta sujeto a sus características sensitivas, que pueden ser compensadas únicamente por métodos empiricos de prueba y error.

4.7.4 Nivel De Automatización

La selección de la estrategia de control para sistemas de agua farmacéutico debe considerar la calidad del agua de alimentación y su fiabilidad, la complejidad del sistema de purificación y/o distribución, costos de la labor, nivel de destreza del personal y capacidad, requerimientos de documentación y reportes. Las opciones para el control incluyen:

- a) Instrumentación local con control manual. En esta opción, una combinación de instrumentación, muestras periódicas y un examen visual es empleada para examinar y monitorear los parámetros críticos del proceso. Los datos son colectados y registrados manualmente, lo que ocasiona un análisis de tendencia limitado. Se requiere procedimientos de operación detallados y documentación concienzuda de los parámetros críticos del agua. Esta opción requiere bajos costos de instalación pero es una labor muy intensa sujeta a fallas humanas.
- b) Control semiautomático. Este sistema emplea paneles de control de operación local, relevadores de control lógico, cartas de registro e impresión local y la colección manual de algunos datos para la verificación y control del sistema de agua. La tarea es menos intensa que el proceso anterior, pero aún requiere de una ardua labor debido a la colección de datos manuales y a la verificación requerida para el control del proceso.
- c) Control automático. Los sistemas automatizados emplean sistemas de cómputo (por ejemplo PLC¹¹) o computadoras para controlar el sistema de

¹¹ Al igual que una PC, un PLC (Controlador Lógico Programable) puede dividirse en dos grandes grupos: el *Hardware* y el *Software*. El *Hardware* de algunos PLC consta de partes funcionales como tarjetas de entrada, tarjetas de salida, unidad central de procesamiento (CPU), memoria del programa, *bus* de datos y fuentes de alimentación, mientras que el *Software* es toda la parte de

agua farmacéutico. El sistema de cómputo emplea un monitoreo apropiado del proceso para reunir los datos y realizar los ajustes automáticos apropiados al sistema. La generación del agua llega a ser más sofisticada, la dependencia de la intervención humana para el control y monitoreo comienza a ser más especializada y de una labor intensa. Un sistema automatizado requiere menos participación del operador, pero requiere un mayor entrenamiento para el mantenimiento, así como personal de soporte con conocimientos en ingeniería.

- d) Sistema integral total. Este sistema es totalmente automatizado e incluye un área más amplia, con conexiones en red para otros sistemas de cómputo en el edificio o en algún sitio. Estos sistemas permiten centrar el monitoreo, la colección de datos automatizada y electrónica, centralizar el monitoreo de las alarmas con grabado automático, así como la respuesta y generación de reportes.

Cuando el nivel de automatización es seleccionado, la validación debe verificar la operación del sistema completo, incluyendo los subsistemas suministrados por el proveedor.

4.7.5 Software Del Sistema De Control

El software del sistema de control puede ser empleado para medir, monitorear, controlar y grabar los parámetros críticos del proceso. La programación y el diseño estándar, especialmente lo relacionado a la operación de la interfase, técnicas de control, alarmas manuales y procesos de intercierra, los cuales deben ser verificados durante el desarrollo, validación y fases de mantenimiento del proyecto. Los sistemas de control de software consisten de:

- a) *Firmware*, sistemas de operación y aplicación del software. Este es la introducción del software en la memoria permanente, a la que no tendrá acceso el usuario. Una vez que las funciones de desempeño del sistema de control se han dividido en críticas y no críticas, será imposible dividir o aislar el *firmware*, sistema de operación, aplicación del software y hardware asociados a las funciones. Por consiguiente, si alguna de las funciones del sistema de control es considerada crítica, todo lo relacionado con el software es considerado crítico y debe ser validado.
- b) *Software* de configuración a utilizar. Las funciones del software que ha de configurar el usuario pueden ser definidas como críticas o no críticas. Las funciones críticas o modulares requieren mejorar la documentación, incluyendo la validación. En algunos casos, es imposible dividir o aislar lo conveniente del software. Para estos casos, si alguna de las funciones es crítica, es necesario validar todo el software.

programación con la que se indica al PLC la secuencia lógica de control a ejecutarse (Ref. 7 pág. 31).

4.7.6 Diagramas De Proceso E Instrumentación.

Los diagramas de proceso e instrumentación, usualmente referidos por sus iniciales en inglés como P & ID (*Process and Instrumentation Diagram*), son para el ingeniero en instrumentación lo que el diagrama de circuitos es para el ingeniero en electrónica. Consiste esencialmente en una ilustración formal del proceso, que puede ser complementada con una red de líneas y símbolos que representan los elementos de instrumentación para el monitoreo y el sistema de control. Este es el punto de arranque para detallar el sistema de control diseñado, son empleados para desarrollar y verificar en el papel las estrategias de las variables de control. El diagrama indica las funciones del proceso-monitoreo, control, registro e interfaces con la fuente de control.

El avance de la automatización e instrumentación en los sistemas de tratamiento de agua depende de factores no materiales. Los más importantes son:

- Reconocimiento de la importancia crítica del proceso de control.
- Reconocimiento de que la instrumentación es una disciplina tecnológica.
- Voluntad de la planta para ser pionera.
- Imaginación del diseño de la planta e ingeniería de operación.

4.7.7 Costo y beneficios

A través del diseño de todo el proceso es deseable mantener un análisis comparativo de los costos en los que se incurren y los beneficios obtenidos. Aunque está bien establecido que la automatización es un costo-efectividad, un punto que debe ser evitado es cuando los precios de la instrumentación sean mayores a las ventajas.

Sin embargo, la decisión de la instrumentación debe también estar basado en la legislación vigente, es decir, deberá de ajustarse los lineamientos de las Buenas Prácticas De Manufactura (BMP) que especifican lo siguiente:

" Toda la instrumentación y sistemas de control deben ser diseñados, instalados, calibrados y mantenidos apropiadamente de acuerdo a las buenas prácticas de ingeniería. Toda la instrumentación y controles críticos requieren validación."

Por lo tanto la selección de la instrumentación debe de tomar en cuenta como primer punto la funcionalidad, en segundo la complacencia con la regulación vigente y, por último, los costos de dicha instrumentación.

4.7.8 Requerimientos Generales De La Instrumentación

4.7.8.1 Selección E Instalación De La Instrumentación.

- a) Los instrumentos deben ser seleccionados para la precisión y fiabilidad del rango completo del proceso.
- b) La instrumentación debe ser seleccionada e instalada de tal forma que se reduzca el potencial de contaminación:
 - ❖ La superficie en contacto con el agua debe ser construida con materiales que sean compatibles con el tipo de agua.
 - ❖ Los sensores en contacto directo con agua que establezcan un nivel estricto de límites microbianos (como es el agua a emplear en la fabricación de inyectables) deben ser de diseño tipo sanitario, con el fin de incluirse en el proceso de sanitización o bien facilitar su retiro de la línea para someterse a un programa de mantenimiento y limpieza.
 - ❖ La instrumentación debe ser instalada directamente en el sistema de agua o de tal forma que el agua de muestreo no pueda retornar al sistema principal.
 - ❖ Se deben de minimizar las piernas muertas.
- c) Cuando sea posible, debe evitarse la instalación de la instrumentación en las peores condiciones del proceso, como es el pH y temperaturas extremas.

Si la instrumentación no es compatible con los agentes de pasivación, sanitizantes o temperatura de sanitización, debe ser instalada para que sea fácilmente retirada o bien exista una válvula de cierre. Semejantes aparatos deben ser sanitizados fuera de la línea.

- d) La instrumentación debe ser instalada de acuerdo con los requerimientos de manufactura para asegurar su adecuada operación. El impacto de las condiciones del proceso y el ambiente en la exactitud y fiabilidad de un instrumento debe ser especificado.
- e) La accesibilidad para su mantenimiento debe ser considerada, pero se debe de considerar más crítico la respuesta al control. Un tiempo pobre de respuesta puede resultar en una fiabilidad pobre del aparato.

4.7.8.2 Calibración De La Instrumentación

- a) La calibración de la instrumentación debe seguir un programa regular que proporcione, junto con los registros de control del proceso, una evidencia consistente y documentada del desempeño del instrumento.
- b) La calibración debe seguirse de acuerdo a procedimientos aprobados y el resultado debe ser documentado. Cada componente en el circuito de control debe ser calibrado individualmente o el circuito debe ser calibrado enteramente. Todas las calibraciones deben ser trazables a certificados estándares (por ejemplo NIST).
- c) Los certificados de calibración suministrados por el vendedor deben hacer referencia a la aplicación del instrumento. Además deberá de aparecer el número de serie y el impacto de las condiciones de trabajo, así como su instalación. Todo esto deberá de incluirse en la documentación suministrada.

4.7.8.3 Tipos De Instrumentación

- a) **Conductividad:**
Aunque no es una medición específica de un ión, la conductividad es una herramienta valiosa para determinar la calidad iónica total y es un parámetro crítico para muchos sistemas de producción de agua de alta pureza. La determinación de la conductividad en línea es frecuentemente empleada para vigilar y controlar el desempeño de muchos equipos de purificación y monitorear la calidad del agua farmacéutica. La instrumentación de la conductividad en línea puede ser empleada para probar y asegurar la calidad del agua, eliminando la necesidad de análisis periódicos de muestras de agua en el laboratorio. Cuando se emplea para asegurar la calidad crítica del agua purificada o la empleada en la fabricación de inyectables, las especificaciones de la conductividad del instrumento, la metodología de prueba y el procedimiento de calibración debe cumplir los requerimientos de la USP XXIII o FEUM 6ª edición.

La temperatura causa un profundo impacto en la medición de la conductividad. Para eliminar esta dependencia, muchos instrumentos incluyen un sensor de temperatura y un sensor de conductividad, junto con uno o más algoritmos para corregir la medición actual a la temperatura estándar. Sin embargo, debido a la inexactitud inherente en la compensación de la temperatura por el algoritmo, la medición de la conductividad compensada no es adecuada para asegurar y probar la calidad crítica del agua purificada o de la empleada en la fabricación de inyectables. Cuando se necesite medir la conductividad en línea y esta sea una prueba de la calidad crítica del agua, la conductividad deberá ser medida sin el efecto de compensación y su valor, de acuerdo a la temperatura, deberá de ser comparado con las especificaciones que se encuentran en la USP XXIII o FEUM 6ª edición.

b) Carbono Orgánico Total (COT):

El carbón orgánico total (COT) es una medida del carbón disuelto en el agua en forma de compuestos orgánicos. Esta es una valiosa herramienta para medir el nivel de impurezas orgánicas en los sistemas de agua farmacéutico. Una prueba de COT con un límite nominal de 500 ppb (partes por billón) para el agua purifica y empleada en la fabricación de inyectables, es incluida como un método alternativo a la prueba de sustancias oxidables incluida en la USP XXIII y FEUM 5ª edición (esta última como optativa).

El instrumento de medición para el COT es relativamente sofisticado y es caro. La USP provee una guía de cómo calificar este instrumento y la interpretación de sus resultados.

El COT puede ser empleado para indicar la contaminación por endotoxinas. Cuando existe este tipo de contaminación, los niveles de COT son altos, sin embargo no existe una relación cuantitativa entre estos dos factores. Los resultados del CCT no pueden sustituir la prueba para la determinación de endotoxinas, pero sí puede emplearse para el estudio del nivel de cuenta microbiana. (Ref. 4 pág. 118)

c) pH

La medición del pH es relativamente sencilla, cuando existen altos valores de conductividad en el agua. Los resultados son generalmente confiables cuando se emplea un indicador de pH de laboratorio, campo o medidores en línea.

Cuando existe baja conductividad la exactitud de la medición del pH en sistemas farmacéuticos es muy difícil. La baja conductividad en el agua es susceptible a cambios del pH debido a la contaminación introducida por el aire, contenedor de la muestra y equipo de prueba.

Los sitios más comunes para la localización de esta instrumentación son las tuberías de alimentación, la finalidad consisten en:

- ❖ Controlar el valor de acidez, cuando se suministra ácido a los sistemas de ósmosis inversa con el fin de que las membranas de acetato de celulosa no se hidrolicen.
- ❖ En la alimentación de un degasificador, debido a la asociación que existe entre la inyección del ácido y el retiro del bióxido de carbono.

d) Ozono

Los niveles de ozono, cuando son empleados para sanitización, deben ser monitoreados en el sistema de almacenamiento y distribución. Los niveles de ozono pueden ser determinados periódicamente en el laboratorio empleando varios métodos químicos o empleando un analizador en línea.

Por seguridad y efectividad de operación, los niveles de ozono deben registrarse en:

- ❖ La descarga del tanque de almacenamiento para controlar la operación de generación de ozono.
- ❖ A la salida de las lámparas de U.V. para asegurar la destrucción de ozono antes de emplear el agua.
- ❖ En la tubería del regreso del circuito para asegurar niveles de ozono adecuados y que estos se mantengan durante la sanitización.

e) Flujo

Una gran variedad de flujómetros pueden ser empleados en el agua de alimentación hacia el pretratamiento del sistema, estos incluyen medidores de flujo magnético, flujómetros de masa, medidores ultrasónicos y otros. La velocidad de flujo del agua puede ayudar a reducir el crecimiento microbiano y mantener la temperatura en los sistemas calientes o fríos. Es muy común monitorear la velocidad al arranque del sistema, pero no de manera continua.

f) Temperatura

La temperatura es monitoreada o controlada en varios lugares para asegurar la operación óptima del equipo y/o control microbiológico. Los cierres de temperatura pueden emplearse para prevenir daños a las membranas, resinas o equipos, si el agua se sale de los límites permitidos. En sistemas de distribución, la temperatura es controlada o se emplea cuando se recurre a la sanitización, ya que es considerada crítica para asegurar la operación propia del sistema o de una sanitización efectiva.

g) Presión

La presión puede ser vigilada y controlada a través de todo el proceso de purificación con el fin de mantener un óptimo desempeño del equipo. La presión diferencial a través de los lechos de resinas es utilizada para detectar ensuciamiento en las mismas. En el caso de la ósmosis inversa, el conocer el flujo en la alimentación, permeado y concentrado proporciona una manera fácil de cuidar las membranas del ensuciamiento o incrustación.

La presión normalmente no es considerada un parámetro crítico, sin embargo, el sistema debe de mantener una presión positiva todo el tiempo.

h) Nivel

Varios tipos de medidores de nivel son empleados en el agua de alimentación y pretratamiento, estos incluyen simples flotadores de interrupción, sensores ultrasónicos, sensores de capacidad y transmisores de presión diferencial. La salida del tanque debe de mantenerse lo más corta posible para minimizar puntos muertos.

Los niveles del tanque deben ser vigilados para controlar el suministro de agua dentro del tanque, para el control y protección de la alimentación de las bombas.

En muchos casos, los niveles no son considerados un parámetro crítico y su monitoreo es sólo de información. En estos casos, generalmente no son validados.

4.8 VALIDACIÓN

La validación se define como "la evidencia documentada que demuestre que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos" NOM-Q59, SSA1-1993. De igual forma se establece que los procesos de producción deben ser validados con base en protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:

- a. Personal
- b. Áreas
- c. Materias primas
- d. Equipos y
- e. Sistemas generales

El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

Se trata en esencia de un proceso continuo que involucra una interdependencia entre las actividades de gente de ingeniería, operaciones y el personal responsable de la validación, que involucra la inversión de mucho tiempo y costos.

Los tres términos más frecuentemente usados para los diferentes tipos de validación son:

- 1) Validación Prospectiva: es un enfoque proactivo de la validación. Implica revisión y evaluación de los planos de diseño, de las especificaciones y capacidades físicas de los nuevos sistemas o procesos antes de que el sistema sea operado. Es usado para los nuevos equipos, productos y procesos. Se dice que el tipo más defendible de validación y el más escogido en la mayoría de las situaciones.

- 2) **Validación Concurrente:** el enfoque de la validación concurrente se usa cuando los sistemas o procesos están actualmente en uso y los procesos de fabricación por lotes son continuos. Hay dos situaciones en este enfoque, equipos y procesos.
- En el caso de equipo existente, el enfoque concurrente involucra el evaluar lo adecuado de la instalación, pruebas operativas y la revisión continua del desempeño.
 - En el caso de la validación concurrente de un producto existente y de baja producción, cada lote debe ser analizado en forma extensa hasta obtener suficientes datos (a menudo tres corridas consecutivas).
- 3) **Validación Retrospectiva:** este enfoque de validación emplea toda la información existente y disponible (la mayor fuente de suministro son los registros de producción y control), para demostrar que el proceso ha sido llevado a cabo en forma consistente y satisfactoria con el tiempo. Se basa en la premisa de que el proceso continuará entregando el mismo nivel de calidad histórico en el futuro, y que las máquinas, materiales y parámetros del proceso no han cambiado.

La validación es aplicable a:

- 1) Formas farmacéuticas
- 2) Sistemas de limpieza
- 3) Métodos analíticos
- 4) Sistemas críticos

Un sistema crítico se refiere a aquellas instalaciones y equipos utilizados para el control y suministro de agua purificada, agua para la fabricación de inyectables y aire ambiental de zonas asépticas, así como de vapor limpio, aire comprimido y nitrógeno que pudieran estar en contacto con los insumos y productos o interferir en la inspección o pruebas de características de calidad (Ref. 9). Se puede decir que un sistema crítico es aquel que tiene impacto directo en los productos y/o procesos.

La Tabla No. 14 muestra a grandes rasgos el proceso completo que se involucra en la realización de un ciclo completo de validación.

Tabla No. 14 Integración Del Tiempo Limite De Validación.

ETAPA I	ETAPA II	ETAPA III	ETAPA IV	ETAPA V	ETAPA VI
DISEÑO CONCEPTUAL	INGENIERÍA PRELIMINAR	INGENIERÍA DETALLADA	CONSTRUCCIÓN	PRINCIPIO DE LA VALIDACIÓN	OPERACIONES
VALIDACIÓN BMP INSUMO					
	PLAN MAESTRO				
	AUDITORIA BUENAS PRACTICAS				
	REUNIÓN FDA				
	REVISIÓN DEL DISEÑO				
	DESARROLLO DEL PROTOCOLO				
			REVISIÓN DE LA INSTALACIÓN Y CONSTRUCCIÓN		
			CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN		
			DESARROLLO DE PROCEDIMIENTOS		
			ADIESTRAMIENTO DE PROCEDIMIENTOS		
			CALIFICACIÓN OPERACIONAL		
			PRUEBAS DE INTEGRACIÓN		
			INFORME FINAL DE LA CALIFICACIÓN		
			REVISIÓN DE LA FDA		
			PROGRAMA DE CONTROL DE CAMBIOS		

4.8.1 Commissioning (Ref. 4: 18)

Antes de profundizar más en la validación es necesario dejar claro ciertos lineamientos involucrados en ella. El compromiso para que el sistema comience a funcionar y pueda demostrar la consistencia para producir el agua de la calidad especificada, bajo diversas condiciones, y operado bajo ciertos procedimientos, no solamente recae en el departamento de validación, sino también en el grupo

encargado de adquirir el proyecto (ingeniería, producción, aseguramiento de la calidad, compras, mantenimiento, etc.).

Al grupo de personas encargadas de la adquisición de nuevos proyectos se le suele denominar el "commissioning" (Ref. 4 pág. 123). Típicamente el "commissioning" y el departamento de validación se encuentran separados, pero cuando se trata de un programa que involucra el diseño de un nuevo sistema de tratamiento de agua (o cualesquier otro sistema crítico) se trata, en esencia, de un proceso continuo, debido a:

- a) La interdependencia entre actividades que se involucran. Una excelente comunicación, planeación y coordinación debe darse entre los departamentos de ingeniería, el *commissioning* y el personal de validación, para permitir la conclusión del proyecto de manera oportuna y en el aspecto costo-beneficio.
- b) Cada componente del sistema incorporado debe estar acorde con los planos y especificaciones, debe ser inspeccionado, probado y documentado por individuos calificados. Estas actividades, así como la realización del soporte de documentación, son las buenas prácticas de ingeniería (GEP; *Good Engineering Practice*).
- c) Las GEP recomiendan un nivel mínimo de documentación para todos los equipos del sistema. Estos abarcan, los documentos de fabricación, las pruebas del vendedor, los aspectos de construcción, la inspección de campo y todo aquello donde participa el *commissioning*. Si esta documentación se encuentra adecuadamente planeada, organizada y autorizada, puede comenzar la parte integral de la documentación de soporte en validación y así evitarse redundancias que ahorden tiempo y dinero.
- d) Los requerimientos en los criterios de diseño y documentación deben ser claramente definidos por anticipado en la fase del planeación, con el fin de asegurar que se tengan claras las expectativas, se realice una apropiada planeación y se facilite a todas las partes involucradas el tiempo a invertir. Se necesitan las firmas de ingeniería, vendedores y contratistas, para responder a las especificaciones del sistema, estas personas serán las encargadas de proporcionar la documentación necesaria para la validación.
- e) Durante la construcción, la revisión de la documentación y la evaluación periódica de los equipos involucrados nos pueden asegurar encontrar los requerimientos necesarios para aplicar eficazmente la fase de calificación de la instalación.

4.8.2 Buenas Practicas De Ingeniería (GEP)

Un importante aspecto de las GEPs es la producción de la documentación apropiada y la evidencia de que el sistema de agua opera de acuerdo con las intenciones del diseño. Las GEPs son una parte integral del *commissioning* y de la validación del sistema de agua y acompañan al control de la documentación que involucra la evolución del diseño, fabricación y construcción. Dado que las GEPs enfatizan la legitimidad de la documentación, así como su accesibilidad, es lógico el emplear estos documentos para satisfacer ciertos requerimientos de la validación. Empleando estos documentos se reduce la necesidad de repetir pruebas, ahorrando con ello tiempo y dinero.

Para evitar duplicaciones o redundancia de la información, se recomienda establecer una jerarquía en la documentación, para todo el proyecto involucrado en el sistema de agua. Esta jerarquía debe aplicarse a toda la documentación que se ha de preparar durante la vida del proyecto y representa la relación entre los documentos. Un ejemplo se presenta en la figura 7:

4.8.3 Diseño Esperado

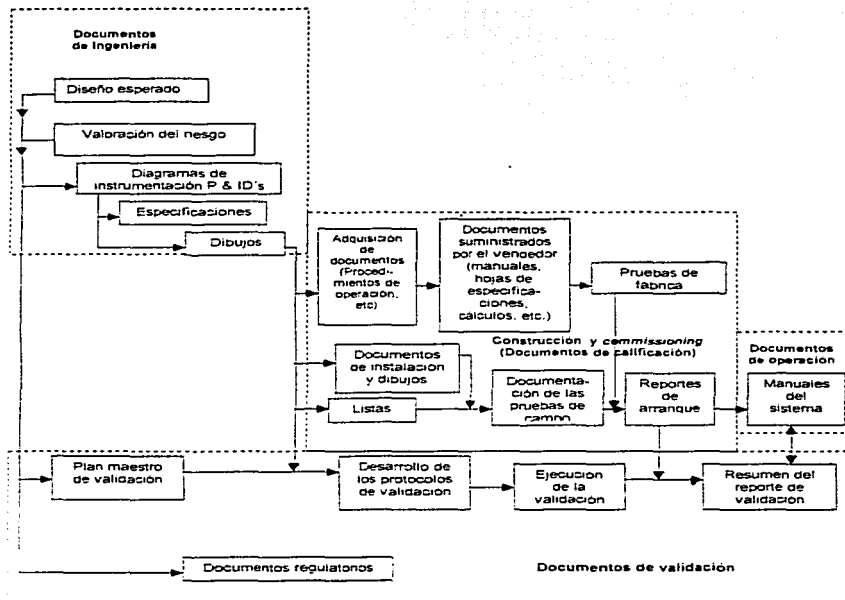
En este punto se debe de contar con los requerimientos generales empleados para detallar los documentos del diseño, tales como los requerimientos del proceso correspondientes a las especificaciones de la calidad del agua, consideraciones operacionales (por ejemplo, periodos y cantidades de uso, consideraciones de los tiempos muertos, etc.), limitaciones de espacio, consideraciones de desarrollo y otros factores que se considere influyan en el diseño y la validación del sistema.

Cuando se establezca el diseño, el proceso de validación debe comenzar para asegurar que las necesidades asociadas (por ejemplo, instrumentación, válvulas de muestreo y documentación) son las especificadas.

4.8.4 Diagramas De Flujo Del Proceso Y Diagramas De Tubería E Instrumentación (conocidos por sus siglas en inglés como P & ID's).

En este documento se debe de capturar el proceso de flujo, configuración del equipo, instrumentación y controles básicos, materiales de construcción y localización de las válvulas de muestreo. Los P & ID's son críticos en el desarrollo del diseño, en su construcción, en su evaluación por el *commissioning* y en la posterior validación. De tal forma que el *As-built* (diagrama de construcción final) de ser mantenido a través de todo el proyecto.

Figura No. 7 Jerarquía De La Documentación (Ref. 4; pág. 124)



4.8.5 Especificaciones De Diseño

Las especificaciones de diseño describen, en detalle, los códigos, referencias y requerimientos del sistema. Es necesario identificar los controles e instrumentación.

La valoración del riesgo debe ser una parte integral de las actividades de diseño. Esta debe ser conducida sistemáticamente y estar documentada. Algunos métodos empleados en la ayuda de la valoración del riesgo son los diagramas de causa y efecto, estudios de operabilidad, así como otros métodos cuantitativos y cualitativos.

El proceso de selección del equipo y el proceso de calificación del vendedor debe ser establecido e iniciado en este momento.

Los documentos que pueden ser desarrollados en este paso son:

- a) Aplicación a los estándares. Este documento debe de hacer referencia a los estándares regulatorios e industriales que el sistema de agua debe cumplir.
- b) Garantía de contrato del vendedor. El contrato debe ser revisado por completo para asegurarnos que se nos entregará la calidad de agua requerida, así como la manera de probar dicha calidad. Este documento puede ser crítico en caso de que el sistema falle.
- c) Datos de diseño de ingeniería. Los datos de diseño de ingeniería proporcionan las bases para el diseño del sistema y deben de ser documentados para futuras referencias.
- d) Diagramas de los equipos. Estos diagramas deben ser incluidos, como parte de la ingeniería o planos de construcción. Se debe de incluir la información detallada del equipo respectivo.

4.8.6 Dibujos o Planos Del Vendedor Y Sus Especificaciones.

Durante la fase de suministro y construcción del sistema, la firma de ingeniería, vendedores y demás personal contratado, debe suministrar la documentación, con el fin de que esta sea sometida a revisión, se verifique su instalación, operación y el soporte adecuado de los equipos involucrados. Esta documentación incluye:

- Y Procedimientos de prueba de fábrica.
- Y Formas de inspección.
- Y Procedimientos de recomendación para el arranque.
- Y Manuales de operación y mantenimiento.

- Y Esquemas, dibujos o planos de la fabricación de los equipos.
- Y Procedimiento de prueba de materiales (si aplica).
- Y Hojas de datos de la fabricación.
- Y Lista de partes recomendadas.
- Y Código y certificado de fábrica (si aplica).
- Y Detalles de los diagramas de la instalación eléctrica.
- Y Software (si existe).
- Y Procedimientos de calibración.
- Y Lista de materiales.
- Y Garantía.
- Y Procedimiento de pruebas aplicadas al equipo.
- Y Descripción de los equipos.

4.6.7 Actividades De Preinstalación Y Documentación.

a) Pruebas de aceptación de fábrica. Se deberá de corroborar si está adecuadamente planeado, revisado y autorizado, así como las pruebas de aceptación de fábrica y los requerimientos para las pruebas de validación. Los procedimientos de prueba y hojas de datos deben ser entregados de antemano, el personal apropiado debe de participar en la revisión de las pruebas de fábrica y, en caso de existir, debe de verificar que el software se encuentra validado. Las pruebas de aceptabilidad no excluyen la necesidad del proceso de validación después de la instalación.

b) Pruebas de inspección al recibir. Esta inspección es empleada para asegurar que el equipo (al entregarse) no presenta daños visibles y cumple con las especificaciones, su propósito y otros requerimientos.

4.6.8 Planos De Construcción.

Los planos de construcción son generalmente realizados por la empresa contratada. Estos incluyen dibujos estructurales, *P & ID's*, dibujos eléctricos en línea, arreglos generales, planos de sitio, *layouts*, isométricos de la tubería, detalles y hojas de reporte. Los tipos de dibujos que se realizan en la construcción son los siguientes:

- ❖ *P & ID's*. Los diagramas de instrumentación, son uno de los más importantes planos de los sistemas de agua. En estos constantemente se hace referencia a través del proceso de validación, y como tal, debe ser señalado, aprobado y correctamente certificado.
- ❖ Planos isométricos. Típicamente, los isométricos son producidos para la descripción de las soldaduras en la tubería, o para una fuente exterior. Los isométricos son una valiosa herramienta para resolver problemas de flujo y presión.

- ❖ Localización del cuarto (planos de arquitectura).
- ❖ Planos de las conexiones de suministros. Estos detallan las conexiones entre los suministros (vapor, corriente eléctrica, aire comprimido, etc.) del sistema y el agua del sistema.
- ❖ Dibujos del vendedor. Estos dibujos son producidos por el vendedor del equipo para proveer detalles adicionales de la ejecución del trabajo.

4.3.9 Documentos De La *Commissioning*.

Los documentos de la *commissioning* son producidos por: la firma de ingenieros, los vendedores, la constructora y el dueño. Las buenas prácticas de ingeniería requieren que estos documentos se encuentren bien organizados y a tiempo, que sean de fácil accesibilidad, apropiadamente testimoniados y autorizados. Los documentos de la *commissioning* incluyen lo siguiente:

a) Lista de:

- ✓ Equipo; con identificación, fabricante, número de modelo y tamaño.
- ✓ Entradas para PC/PLC, salidas y alarmas.
- ✓ Válvulas; incluyendo identificación, localización, tipo, tamaño y propósito.
- ✓ Instrumentación separada y clasificada en crítica y no crítica; incluyendo identificación, localización, tipo, función o propósito, rango y datos de calibración.
- ✓ Tubería; incluyendo número de segmento, tipo, tamaño y acabado.
- ✓ Filtros; incluyen identificación, localización, tipo, tamaño, material de construcción, fabricante, número de modelo y tamaño de poro.
- ✓ Procesos y conexiones de los suministros; incluyendo nombre del sistema, presión suministrada, flujo, temperatura requerimientos o rangos de las conexiones eléctricas.
- ✓ Materiales de construcción para el material en contacto con el producto.
- ✓ Partes sobrantes.
- ✓ Procedimientos estándares de operación PEO's (para operación, mantenimiento, calibración, monitoreo).

b) Documentación de pruebas de fábrica.

- ✓ Procedimiento de prueba del equipo.
- ✓ Prueba de presión.
- ✓ Revisión de seguridad.
- ✓ Procedimientos de calibración y hojas de datos.
- ✓ Pruebas al PLC /PC.
- ✓ Secuencia de pruebas de operación.

c) Documentación de soldaduras

- ✓ Isométricos de las soldaduras.
- ✓ Certificación/calificación de las soldaduras.
- ✓ Certificación de los equipos.
- ✓ Bitácora de soldadura.
- ✓ Procedimientos de soldadura.
- ✓ Reportes de materiales.
- ✓ Bitácora de inspección de soldaduras.
- ✓ Grabación de las soldaduras.
- ✓ Porcentaje de inspección de las soldaduras.
- ✓ Muestras identificadas y almacenadas de la inspección de la soldadura.

d) Documentación de calibración.

La instrumentación requiere calibración como una parte del *commissioning* y del programa de validación. Una lista de instrumentos debe ser creada y clasificada en críticos o no críticos. Los instrumentos críticos son aquellas que afectan directamente, o monitorean para aceptar o rechazar, la calidad o pureza del agua. Todas los demás pueden ser considerados no críticos.

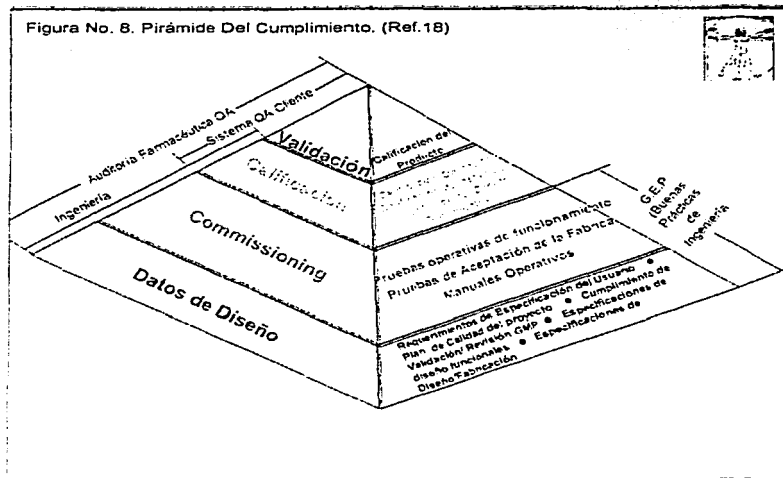
e) Procedimientos estándar de operación (PEO's).

Los PEO's deben ser desarrollados en borradores, como base, para permitir el desarrollo de la operación. Los PEO's de los sistemas de agua deben de incluir arranque, apagado, sanitización, limpieza, operación (incluyendo una bitácora de operación), muestreo y pruebas, así como procedimientos particulares para el proceso de adición de químicos, etc.

f) Manuales del sistema.

Un sistema de manuales sirve como una fuente central de los documentos de ingeniería necesarios para iniciar la validación, mantenerla en curso, así como de soporte técnico.

Las diversas fases del proyecto están esquematizadas en la figura No. 8



4.8 10 ¿Porqué Validar?

Agalloco (Frederick J.C. 1999, pág. 2) menciona que en resumen existen tres razones del porqué es necesario validar:

1. Aseguramiento de la calidad sin la validación, no existe confianza en la calidad del producto manufacturado

2. Reducción de costos: los procesos de validación son más eficientes y producen menor existencia de reprocesos, rechazos y desperdicios.
3. Regulación gubernamental: la validación es considerada como una parte integral de las BPM's (Buenas Prácticas De Manufactura).

Por lo cual, los beneficios de la validación se observan en:

- a) Una mejora en la productividad.
- b) Disminución de riesgos de fallas en el proceso.
- c) Reducción de rechazos y reprocesos (lo cual significa disminución de pérdidas y garantías de eficacia).
- d) Reducción de costos.
- e) Fácil implementación de programas de mantenimiento.
- f) Mejoramiento en la competitividad.
- g) Una fácil implementación de sistemas automatizados.

4.8.11 Plan Maestro De Validación

El plan maestro de validación define a grandes rasgos los requerimientos de validación. Este es un documento de carácter interno que, sin embargo, puede ser también revisado en alguna inspección regulatoria. El documento es preparado después de que se completan las bases del diseño y se comienza el curso del proyecto. Una vez que las líneas básicas generales del plan maestro de validación son aceptadas, este es típicamente tomado como un guía para los directivos de las principales áreas, que pueden incluir: operaciones, ingeniería, validación y aseguramiento de la calidad.

Un típico plan maestro incluye lo siguiente:

1. Introducción.
2. Lista de suministros de soporte.
3. Criterios generales de aceptación.
4. Responsabilidades.
5. Descripción del sistema.
6. Lista del plan de documentación.
7. Lista de los protocolos requeridos.
8. Lista de las pruebas a los equipos.
9. Descripción del proceso.
10. Enfoque/alcance de la validación.
11. Programa de validación.
12. Descripción de los programas de soporte.

4.8.12 Protocolo De Validación

Un protocolo es un documento de trabajo que es empleado para definir, ejecutar y documentar el trabajo de validación. El protocolo establece los criterios de aceptación de cada sistema y documenta los resultados del proceso de validación.

La utilidad del protocolo reside en que:

- ❖ Permite probar y documentar sistemática y lógicamente las condiciones y especificaciones que debe cumplir un equipo, sistema o proceso.
- ❖ Científicamente desarrolla la estrategia conducente a la verificación de las mismas.
- ❖ Recoge las expectativas de la organización.
- ❖ Sirve de historial operacional del sistema.
- ❖ Provee información del proceso de validación.
- ❖ Sirve de referencia para resolver problemas de procesos.

4.8.13 Estructura Del Protocolo

La estructura del protocolo depende de las expectativas de cada empresa, sin embargo Pedro Aponte (Ref. 11) sugiere lo siguiente:

1. Identificación (clave única).
2. Estructura del protocolo (de acuerdo a los estándares de la empresa).
 - a. Identificación
 - b. Cuerpo del protocolo
 - + Aprobaciones
 - + Objetivo
 - + Responsabilidades
 - + Referencias
 - + Procedimiento general
 - + Descripción del producto
 - + Descripción del proceso
 - + Pre-requisitos
 - + Plan de trabajo para el desarrollo del proceso de validación
 - + Criterios de aceptación
 - + Control de cambios y revalidación

- c. Hojas de trabajo o anexos.
3. Nombre o título (único)
4. Fecha de emisión
5. Número de revisión
6. Número de página

Las hojas de trabajo incluyen:

- ❖ Identificación.
- ❖ Pruebas a ser realizadas.
- ❖ Resultados esperados o criterios de aceptación.
- ❖ Resultados obtenidos.
- ❖ Dictamen.
- ❖ Realizado/Observado/Documentado por/Fecha.
- ❖ Revisado por/Fecha.

Las referencias consisten en:

- ❖ Reporte de validación de proceso de la fase de desarrollo.
- ❖ Registros de manufactura con procesos claramente definidos.
- ❖ Especificaciones, planos, manuales, placa del equipo, órdenes de compra.
- ❖ Procedimiento estándar de operación PEO's.
- ❖ Especificaciones de producto intermedio y producto terminado finalmente definidas.
- ❖ Documentos regulatorios y guías.
- ❖ Políticas corporativas.
- ❖ Libros, artículos, revistas y escritos en la industria.

En la descripción del proceso se debe incluir:

- Descripción completa del proceso.
- Diagrama de Flujo.
- Los pasos críticos.
- Las variables críticas de cada paso.
- El orden de la adición de los ingredientes.

4.8.14 Tipos De Protocolos (Ref. 4; 10; 34; 35)

Los protocolos de los sistemas de tratamiento de agua abarcan la calificación de la instalación, la calificación de la operación, la calificación del desempeño y la validación del sistema global. Se puede escribir un solo protocolo o protocolos individuales, esto dependerá de la complejidad del proceso.

FASE A. Calificación de la instalación. Conocida como IQ *Installation Qualification*.

Es la fase inicial del proceso de validación, este documento proporciona evidencia de que el sistema de agua está instalado de acuerdo a las especificaciones establecidas y documentos de construcción. El IQ para los sistemas de agua debe de incluir la siguiente información:

1. Descripción detallada del sistema.
2. Revisión de que cumple con los estándares.
3. Documentación del PLC/PC.
4. Revisión del diseño del sistema.
5. Manuales del vendedor.
6. Revisión de soldaduras.
7. Listado de todos los materiales de referencia.
8. Planos *As-built* (P & IDs e isométricos).
9. Evaluación de la prueba de presión.
10. Lista de partes recomendadas.
11. Documentación de la instalación y arranque del equipo.
12. Limpieza y pasivación.
13. Lista de instrumentación y calibración.
14. Evaluación de las conexiones a los suministros (necesidades del sistema; energía eléctrica, vapor, etc.).
15. Procedimientos de operación, mantenimiento y mantenimiento preventivo.
16. Verificación de la instalación de tuberías y pendientes.

La segunda y tercera fase de la calificación proporcionan la evidencia documentada de que cada componente del sistema de agua se desempeña de acuerdo a los parámetros de operación del equipo. La OQ y la PQ son parte de un proceso continuo y la separación de pruebas entre el OQ y el PQ varía según la terminología de las empresas y de la práctica. Por lo tanto, es importante que cada firma defina el uso de estos términos y enfoque las secuencia propias del contenido de las pruebas de OQ y PQ.

El propósito, procedimiento y expectativas de los resultados de cada prueba o grupo de pruebas deben ser definidos. La hoja de datos para la ejecución de las pruebas debe ser realizada previamente para facilitar la revisión inicial y la ejecución de las pruebas.

Adicionalmente, el protocolo debe recomendar el método de reporte y la corrección en las fallas de las pruebas, deficiencias o discrepancias.

FASE B Calificación de la operación (*Operational Qualification OQ*)

La calificación de la operación es la etapa del proceso de validación que demuestra que el elemento de validación (equipo, sistema o área) opera conforme a las especificaciones de operaciones establecidas.

En esta etapa se deberá de operar cada uno de los equipos y verificar que se cumple lo especificado por los fabricantes respecto a la forma de operación y a la respuesta esperada (parámetros físicos). La respuesta deberá estar dentro de los límites establecidos en el proyecto, considerando la calidad del agua producto final esperada en cada paso del proceso. Debido a lo anterior, esta fase podrá ser dividida en dos aspectos fundamentales, el estudio de cada uno de los componentes por separado y el estudio integral, considerando el sistema o subsistema, como una parte interrelacionada.

El protocolo de calificación de la operación se deberá de enfocar, pero no limitar, a los siguientes puntos:

- 1) Descripción de la forma de operación individual de cada uno de los componentes del sistema de obtención de agua empleada en la fabricación de medicamentos inyectables.
- 2) Describir paso a paso la operación de cada uno de los equipos según lo especificado en los manuales del fabricante.
- 3) Verificar que las bombas son capaces de producir las razones de flujo esperadas.
- 4) Verificar la secuencia de on/off de las lámparas de U.V.
- 5) Verificar que la generación de agua caliente es capaz de producir los requerimientos de temperatura para el ciclo de sanitización.
- 6) Verificar que las válvulas abren y cierran como se planeó.
- 7) Verificar que las alarmas se accionen como se planeó.
- 8) Con lo que respecta al PLC:
 - ❖ Se deberá de verificar la secuencia de funciones automatizadas
 - ◆ Control de secuencias
 - ◆ Recuperación en caso de falta de energía
 - ◆ Alarmas e interlocks

- 9) Verificación de los parámetros críticos durante la operación.
- 10) Verificación de los manuales de operación y mantenimiento.
- 11) Verificación de los procedimientos estándar de operación (PEO's).
- 12) Verificación de capacitación.

Una vez que cada componente ha sido verificado y considerado aceptable, la segunda fase de la calificación de la operación puede comenzar.

La verificación al sistema, considerado como tal, consiste en pruebas a los ciclos de sanitización, pruebas químicas, pruebas microbiológicas y verificación de la capacitación. Cada una de las pruebas deberá desarrollarse considerando el paso en el cual se encuentra la secuencia de purificación, así como la calidad de agua esperada en estos puntos. Por ejemplo:

No. de punto de muestreo	Paso/equipo involucrado	Análisis solicitado		Frecuencia	Periodo	Técnica a emplear
		Químico	Microbiológico			
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

Las técnicas a emplear deberán de ser las especificadas por la normatividad vigente, como son la USP XXIII o las equivalentes en la FEUM 6ª edición, en caso de no existir estas, se tomarán las políticas internas de la empresa:

- Extraíbles USP <651>
- Carbono Orgánico Total (TOC) USP <643>
- pH USP <791>
- Microbiológicos USP <1231>
- Conductividad USP <645>
- Temperatura
- Partículas USP <788>
- Endotoxinas bacterianas USP <85>
- Metales pesados USP <231>
- Monografía del agua purificada
- Monografía del agua empleada en la fabricación de inyectables

Y en general, toda aquella prueba que sea considerada necesaria para la evaluación de los equipos y/o sistemas.

Durante esta fase se deberá de comenzar a desarrollar los niveles de alarma, alerta y acción para el aspecto microbiológico.

La fase de calificación de operación concluye con la verificación de lo correspondiente a los procedimientos de operación y capacitación. Es importante verificar que todos los procedimientos para la operación del sistema de agua, monitoreo y mantenimiento sean aplicables y apropiados, así como, especificar que es necesario para mantener al sistema de manera apropiada.

Durante el desarrollo y término de esta fase es fundamental tener presente los procedimientos listados en la tabla No. 15

Tabla No. 15 Procedimientos Requeridos Durante La Fase De Validación. (Jean-Pierre Thiesset: pág. 110)

PROCEDIMIENTOS	SISTEMA DE AGUA PURIFICADA USP
Método de muestreo del agua	Si
Método de prueba química	Si
Método de prueba pirógenica	Si
Método de prueba microbiológica	Si
Procedimiento de monitoreo	Si
Procedimiento de sanitización	Si
Reporte e investigación y acción	Si
Procedimientos de calibración	Si
Procedimiento de aleccionamiento	Si
Procedimiento de control de cambios	Si
Procedimiento de mantenimiento preventivo	Si
Procedimientos estándar de operación (PEO's)	Si

Así mismo, cada una de las áreas o departamentos involucrados deberá contar con la documentación que garantice que los análisis realizados son fiables, como son:

- Calibraciones vigentes de la instrumentación involucrada.
- Medios de cultivo con fecha de caducidad posterior a su empleo.
- Programa de pruebas de promoción de crecimiento a medios de cultivo.
- Procedimientos de operación vigentes.
- Otros.

FASE C. Calificación del desempeño (Performance Qualification PQ)

La calificación del desempeño es la etapa de la validación que consiste en efectuar pruebas rigurosas para demostrar la efectividad y reproducibilidad del proceso. Una vez terminada la fase anterior se procederá a demostrar que el sistema de agua, operado de acuerdo con los procedimientos de operación estándar en largos periodos de tiempo, produce la calidad deseada de manera consistente, y que las variaciones en la calidad del agua de alimentación no afectan la calidad final del producto.

La fase de calificación del desempeño debe ser conducida en dos etapas:

- a) Una primera etapa consiste en pruebas químicas y microbiológicas intensivas durante nueve días con un ciclo de sanitización entre cada tres o cuatro días. Se recomienda realizar un muestreo una vez antes de la sanitización y dos después del ciclo, así mismo una recalibración de cada pieza del equipo calibrado al final de la calificación del desempeño para asegurarnos que las mediciones antes y después del ciclo son válidas. Si se encuentra alguna desviación se debe de investigar el impacto en las pruebas durante el ciclo de validación y alguna o todas las pruebas de OQ y PQ deben desarrollarse de nuevo.

Una vez terminado lo anterior se deberá de:

- > Investigar todos los resultados inesperados y realizar las acciones correctivas.
 - > Reafirmar o replantear todos los procedimientos estándar de operación PEO's relacionados con la operación del sistema
 - > Demostrar que el sistema esta operando de manera consistente al trabajar con los parámetros de operación.
 - > En caso necesario, realizar la prueba de calificación de operación otra vez (para el sistema de tratamiento en particular o bien si se afecta todo el proceso, al sistema global) e incorporarla en el protocolo original.
 - > Establecer la frecuencia de limpieza.
- b) La segunda etapa de la calificación del desempeño consiste en pruebas menos extensas (pero de monitoreo más rutinario) de las condiciones químicas y microbiológicas durante tres meses para asegurar que el sistema produce de manera continua la calidad de agua requerida.

Al terminar la segunda etapa se deberá de:

➤ Escribir el reporte del protocolo final, donde se registre lo siguiente:

- Organizar los datos cronológicamente.
- Analizar los datos históricamente y estadísticamente.
- Evaluar las tendencias ocasionales de la entrada del agua.
- Resumir todos los resultados.
- Establecer los límites de alerta y acción, obtenidos estadísticamente de los datos históricos y requerimientos regulatorios, tomando como base lo siguiente.
 - Diseño del equipo
 - Datos de operación
 - Evaluación de los datos anuales del PQ

Una vez que la segunda fase de la PQ es completada, arranca la rutina de monitoreo. La rutina de monitoreo consiste en el control de cada punto crítico de uso para asegurar que el sistema continuará entregando la calidad de agua deseada, además de valorar el efecto de los cambios de estación en la calidad del agua de alimentación.

4.8.15 Programa De Muestreo (Validación Del Sistema).

El programa de muestreo de validación es empleado para establecer y confirmar que el sistema entero opera conforme a los rangos de operación normal, para verificar que el agua producida y entregada a los puntos de uso se encuentra dentro de las especificaciones de calidad requeridas y criterios de aceptación, y para desarrollar y evaluar la operación del sistema y los procedimientos de mantenimiento. En suma, el agua de alimentación al sistema de agua debe ser probada y verificada para cumplir con las regulaciones.

El programa de muestreo del sistema de agua consta de tres fases, cada una con un propósito específico y esquema de muestreo.

Fase 1

Valoración al inicio del sistema y demostración de su operación, la fase inicial del programa de muestreo comienza. El propósito de esta fase es establecer los rangos de operación apropiados y proveer datos para el desarrollo de los procedimientos de limpieza y sanitización, así como su frecuencia. El programa de muestreo debe ser desarrollado después de cada paso del proceso de tratamiento y para cada punto de uso. La guía de la FDA para inspección de sistemas de agua de alta pureza (*Guide to inspections of High Purity Water Systems*) indica muestreo diario de 2 a 4 semanas, tomando en cuenta la configuración del sistema, los ciclos de mantenimiento, muestreo y la variación esperada en las

características químicas y microbiológicas. En el tratamiento, las pruebas químicas específicas para cada paso y las pruebas microbiológicas entre cada componente son importantes para determinar la carga microbiana y la habilidad de los componentes para manejar dicha carga.

Al final de esta fase, los PEO's del sistema de operación y mantenimiento deben ser realizados. En complemento, el proceso debe ser seguido para investigar una posible falla presente en las pruebas durante este tiempo.

Fase 2

La segunda fase es diseñada para demostrar que el sistema opera consistentemente con los rangos de operación predeterminados, así como con los procedimientos y que se entrega la calidad de agua requerida, trabajando de acuerdo a los PEO's establecidos. La guía de la FDA indica que el esquema de muestreo y la duración son similares a la primera fase.

Fase 3

La tercera fase es diseñada para demostrar que, cuando se opera por largos periodos de tiempo (típicamente un año), el sistema produce y entrega la calidad de agua requerida, a pesar de las posibles variaciones en el agua de alimentación, debido a los cambios de estación. La localización de las muestras, frecuencia y pruebas requeridas son fundamentadas en los procedimientos establecidos. Para el agua de fabricación de inyectables, la guía de la FDA recomienda muestreo diario para un mínimo de un punto de uso, con muestreo de todos los puntos de uso el fin de semana. Al final de esta fase (por ejemplo, un año de pruebas), la validación es considerada completa.

4.8.16 Resumen Del Reporte De La Validación.

La última parte de la validación es la recopilación de los datos, con algunas conclusiones dentro del reporte final. El reporte final debe ser firmado por la gente apropiada responsable de la operación y del aseguramiento de la calidad del sistema de agua.

El agua generada durante las diferentes fases de la validación puede ser empleada para la manufactura de los productos farmacéuticos, siempre y cuando el resultado sea aceptable. En el reporte final se deben de incluir los datos de la fase 2 y un resumen del reporte debe ser preparado a través de toda la fase 3.

4.8.17 Control De Cambios (Ref. pág. 285)

Los cambios en los procedimientos, protocolos y lotes de producción son inevitables. Durante el desarrollo de un producto los cambios pueden ser el resultado de un nuevo equipo, o de su instalación, modificaciones en las

especificaciones, adición de controles o reescritura de documentos para mayor claridad.

Los cambios son necesarios, sin embargo, si no se controlan pueden ser dañinos, el control de cambios asegura trazabilidad, documenta los cambios hechos, porqué ocurrieron esos cambios y cuando. El control de cambios es un sistema formal de representar la calidad en la operación, la ingeniería, la validación, la seguridad y el aseguramiento de la calidad. Esto se logra revisando el propósito del cambio y que tanto puede afectar los parámetros o componentes críticos del sistema.

El objetivo general de un control de cambios es:

- ▲ Valorar el impacto potencial de un cambio.
- ▲ Determinar las acciones requeridas (por ejemplo, pruebas, cambios de documentación, condiciones de uso).
- ▲ Proporcionar un rastro auditable para los cambios del sistema y pruebas aprobados.

Aunque cabe indicar que la aplicación del mismo a través de las diferentes fases del ciclo de vida del sistema resulta ser muy dificultoso y costoso, por lo cual se recomienda manejar prudentemente este documento cuando nos encontremos en estas fases y valorar si el punto es lo suficientemente importante para aparecer en este documento.

Durante el diseño y la construcción, el control de cambios puede existir en forma de BPM, en efecto, asegurándose que cuando un componente de importancia crítica sea cambiado o modificado, este proceso sea capturado vía un documento o modificación en los planos. Durante las fases de *commissioning* y de validación, el control de cambios debe ser racionalizado para eliminar firmas innecesarias y de esta forma asegurar que el cambio sea apropiadamente revisado, aprobado, probado y documentado.

4.8.18 Revalidación

El desarrollo del sistema debe ser continuamente monitoreado a través del establecimiento de procedimientos de operación, mantenimiento y pruebas. La revisión periódica y, cuando es apropiado, el análisis estadístico de datos químicos y microbiológicos son recomendados para identificar tendencias, evaluar la localización de las posibles fallas y la frecuencia de las mismas. Así como valorar los niveles de acción y alerta. Adicionalmente, las auditorías periódicas pueden proveer datos útiles para la revisión de la operación. Si esto se aplica adecuadamente la revalidación no es necesaria como parte de una rutina básica.

Sin embargo, la revalidación debe ocurrir cuando existan cambios profundos en la rutina básica del sistema, en los aparatos de control crítico para los parámetros de operación, las especificaciones o los criterios de aceptación.

4.8.19 Capacitación

La capacitación debe ocurrir de preferencia antes o durante el trabajo del *commissioning*. Los requerimientos de la capacitación (por ejemplo, el contenido del curso y como debe ser enseñado) deben ser establecidos para ahorrar tiempo en el programa y en el desarrollo del material de capacitación. La información del curso, el nombre del capacitador y el de la compañía, así como el de los asistentes deben ser documentados.

V. PLAN DE TRABAJO

Una vez establecido el problema, definidos los objetivos y tomando como punto de partida el marco teórico, se procede a desarrollar el plan de trabajo que será aplicado para la realización de las fases de calificación y validación del sistema de tratamiento de agua a emplear en la fabricación de inyectables.

Dicho plan se desarrolla considerando no solamente los objetivos del presente trabajo de servicio social vía titulación, sino también considerando el compromiso que se tiene con la empresa e intentando abarcar las necesidades globales implicadas en el proyecto original.

Con el fin de estructurar y documentar el trabajo a realizar de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura y a los lineamientos estipulados por la norma mexicana NOM-059-SSA1-1993¹². El plan de validación desarrollado se organizó del siguiente modo:

I. INTRODUCCIÓN

En esta parte del documento se hace una breve pero significativa explicación de la importancia que representa la validación de un sistema de purificación de agua, tanto en los aspectos de operación como en los regulatorios.

II. OBJETIVO

En este punto se establece el propósito del documento, el cual consiste en la implementación del plan de trabajo a desarrollarse durante el ciclo de validación del sistema de tratamiento del agua, dicho plan pretende servir como una guía en la obtención y mantenimiento de la calidad obtenida.

III. ALCANCE

Aquí se menciona hasta donde aplica el documento y se sitúan las fases de calificación de instalación, de operación y del desempeño (validación) del sistema de obtención, almacenamiento y distribución del agua que ha de ser empleada durante la fabricación, limpieza y cualquier otro uso que se le asigne, en el área de inyectables.

VIII. PERSONAL INVOLUCRADO

Esta parte delimita el personal involucrado durante el ciclo de validación.

V. RESPONSABILIDADES

¹² Que en el punto 9.11.4 indica que los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con los protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.

Una vez establecido el personal involucrado, se fijan las responsabilidades de cada uno de ellos, no solamente para la realización del proyecto, sino también para el mantenimiento de las condiciones establecidas durante el proceso de validación.

VI. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA

En este punto resulta importante citar la descripción del sistema, de acuerdo a las condiciones iniciales del proyecto. Más adelante se profundiza en esto por ser un aspecto importante para la realización de los objetivos del presente trabajo.

VII. DIAGRAMA DE FLUJO Y/O CROQUIS DEL SISTEMA

Esta parte no es más que un diagrama conceptual o de bloques que describa las secuencias de operación involucradas en el proceso, facilitando la comprensión del punto anterior.

VIII. METODOLOGÍA

Aquí se establecen las condiciones que han de aplicar durante el desarrollo de la validación. El programa de validación debe de incluir la evaluación del diseño, la instalación, la operación y el desempeño de los equipos. De igual forma se hace mención que el plan de trabajo debe ser desarrollado en subsiguientes etapas que incluyan la calificación de la instalación (*IQ Installation Qualification*), calificación de la operación (*OQ Operational Qualification*) y calificación del desempeño (*PQ Performance Qualification*), así mismo se manifiesta la necesidad de un procedimiento de control de cambios y revisiones periódicas del sistema. Durante todas estas fases se deberá de escribir un protocolo de calificación.

A continuación se presenta la secuencia de etapas que han de ser desarrolladas:

PRIMERA PARTE: Definición De Lo Deseado

Durante esta primera etapa se deberán de conocer las expectativas planteadas por la empresa a la firma(s) contratada(s) para la realización del trabajo.

SEGUNDA PARTE: Actividades De Pre-Arranque del Sistema

Una vez establecida la primera parte, se procede con la segunda fase del plan de trabajo, que consiste en la valoración de las condiciones de instalación de los equipos, así como de su integración.

Una vez terminas estas dos etapas, se comienza con la etapa de trabajo propio de la validación, teniendo la opción de trabajar al sistema como una unidad global o bien dividido por subsistemas, esta decisión queda a las consideraciones de la empresa:

ETAPA I: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

En esta fase del proyecto de validación, se deberá demostrar que las especificaciones de ingeniería y diseño de la instalación del sistema de tratamiento del agua empleada en la fabricación de inyectables cumplen satisfactoriamente con las especificaciones del proyecto aprobado, los *layout's*, planos de montaje y procedimientos aprobados para su construcción.

FASE II: CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

Una vez terminada la fase de calificación de instalación se procederá a la segunda fase cuya finalidad es demostrar que el sistema produce consistentemente la calidad del agua deseada cuando se opera de acuerdo a los procedimientos de operación estándar PEO¹³.

Las técnicas a emplear deberán de ser las especificadas por la normatividad vigente, USP XXIII o las equivalentes en la FEUM 6ª edición, como son:

- ◆ Extraíbles USP <661>
- ◆ Carbono Orgánico Total (TOC) USP <643>
- ◆ pH USP <791>
- ◆ Microbiológicos USP <1231>
- ◆ Conductividad USP <645>
- ◆ Temperatura
- ◆ Partículas USP <788>
- ◆ Endotoxinas bacterianas USP <85>
- ◆ Metales pesados USP <231>
- ◆ Monografía del agua purificada
- ◆ Monografía del agua empleada en la fabricación de inyectables

y en general toda aquella prueba que sea considerada necesaria para la evaluación de los equipos y/o sistemas.

FASE III: CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO

Una vez terminadas la fase anterior se procederá a demostrar que el sistema de agua, operado de acuerdo con los procedimientos de operación estándar en largos periodos de tiempo, consistentemente produce la calidad deseada. Y que las variaciones en la calidad del agua de alimentación no afectan la calidad final del producto.

PROGRAMA DE MONITOREO RUTINARIO

¹³ Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación, también se conoce como PNO (Procedimiento Normalizado de Operación).

Una vez completada la fase de calificación de desempeño (PQ), se comenzará con la fase de monitoreo rutinario que será desempeñada durante la vida del sistema e involucra un muestreo menos intenso. Los datos colectados del monitoreo de rutina incluyen variaciones en las estaciones del año y actividades de manufactura a lo largo de las actividades de mantenimiento y limpieza.

IX. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

En este punto se establecen los criterios para aceptar cada una de las fases especificadas en la metodología, así como las condiciones posteriores a la validación que contempla lo siguiente:

- Re-evaluación del sistema
- Rutina de mantenimiento
- Control de cambios

X. RESULTADOS

Aquí se establecen los resultados obtenidos al efectuar el procedimiento, así como los cambios o modificaciones que resulten durante la aplicación de las fases de IQ, CQ y PQ.

XI. CONCLUSIONES

Una vez terminada cada una de las fases de la calificación, se deberá de emitir un resumen del todo el proceso realizado, mencionando si el sistema se encuentra en un estado de control, así como las condiciones en las cuales se encuentra.

XII. CRITERIOS DE REVALIDACIÓN

Se establecen las condiciones para la revalidación del sistema. La revalidación debe ocurrir cuando suceda algún cambio significativo o ocurra alguna alteración para alguno de los componentes del sistema.

XIII. REFERENCIAS

Aquí se incluye la bibliografía consultada.

ANEXOS

En este punto se sitúa la parte complementaria al presente documento.

Por último deberá de incluirse la firma de aceptación de todo el personal involucrado en el trabajo, a manera de ejemplo se presenta lo siguiente:

NOMBRE Y LOGO DE LA EMPRESA

"PLAN DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DEL AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES".

HOJA DE APROBACIONES

ELABORO

Depto. Validación De Procesos

FIRMA

FECHA

APROBÓ

Jefe Del Depto. De Validación
De Procesos

FIRMA

FECHA

Jefe. Área de ingeniería y
mantenimiento

FIRMA

FECHA

Jefe Del Área De Líquidos

FIRMA

FECHA

Gerente De Garantía De
Calidad

FIRMA

FECHA

Gerente De Operaciones

FIRMA

FECHA

Una vez establecidas las condiciones globales de validación y con la finalidad de enfocarnos a los objetivos planteados para el presente trabajo, se muestra a continuación de manera más profunda las etapas relacionadas.

VI. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA

Descripción Funcional Del Sistema

El propósito consiste en el tratamiento de agua proveniente de pipas (cuyo origen, a su vez, parte de pozos), almacenada primeramente en una cisterna de una capacidad de 117 000 L, a partir de la cual se distribuye a los servicios generales y a una segunda cisterna con una capacidad de 35 000 L, de aquí es bombeada

hacia un tanque elevado con una capacidad de 11 000 L, al mismo tiempo se dosifica hipoclorito de sodio, para mantener en el agua una concentración cercana a las 2.0 ppm (como cloro libre).

El agua contenida en el tanque elevado es conducida (por gravedad) a través de una tubería de PVC hacia el inicio del proceso.

Sistema De Pretratamiento

Consiste de una bomba centrífuga (identificada como CP-01), la cual suministra la presión y flujo necesario para la operación del sistema de pretratamiento, posteriormente se tiene un juego dual de equipos de filtración (denominados filtros multimedia), un juego dual de equipos de suavización y, mediante el empleo de bombas tipo diafragma, se dosifican los siguientes químicos con las siguientes funciones:

- Metabisulfito de sodio: neutralización del cloro libre con que cuenta el agua de alimentación
- Antiincrustante: protección de las membranas de ósmosis inversa de las posibles incrustaciones de sales de sílice, aumentando su solubilidad.
- Ácido clorhídrico: ajuste del pH, para aumentar la solubilidad de las sales de sílice.

La dosificación del antiincrustante será fija y continua (por establecer en la práctica), al igual que la dosificación del metabisulfito de sodio, cuya relación con el cloro libre será de 10:1, mientras que con respecto al ácido clorhídrico, su dosificación estará en función de la cantidad requerida para mantener un valor fijo, a establecer. Para esto último se recurrirá al control electrónico llamado PID.

Cabe indicar que posterior a la dosificación de los equipos se cuenta con un mezclador estático, así como sensores de pH, cloro libre, flujo y presión.

El proceso continúa a través de un equipo de luz ultravioleta y de un portacartuchos (*housing*) para 5 filtros de un tamaño de poro correspondiente a 5.0 micras.

Al final de esta fase se encuentra el equipo de ósmosis inversa grado industrial, conformado por 3 portacartuchos, con 3 filtros cada uno. Este equipo presenta un controlador integrado, que monitorea la conductividad y la temperatura del agua de alimentación y producto, con lo cual se despliega el porcentaje de rechazo de sales, el cual sirve como indicador de la eficiencia del equipo. Presenta interruptores de presión, alarmas visuales por baja calidad del agua de

alimentación, baja presión de alimentación de su bomba, alta presión hacia las membranas y temperatura de entrada.

Este equipo, al igual que los arranques y paros de las bombas dosificadoras, de suministro de presión inicial y de la misma bomba presente en la ósmosis son controlados por un sistema electrónico denominado PLC (Controlador Lógico Programable).

Durante el servicio la ósmosis estará enviando su producto al tanque de balance identificado como TB-01 y su operación (paro y arranque automático) dependerá también del nivel presente en el tanque.

Sistema De Tratamiento Para La Obtención Del Agua A Emplear En La Fabricación De Medicamentos Inyectables

Esta parte del sistema inicia en el tanque de balance (identificado como TB-01) y mediante el empleo de una bomba centrífuga (identificada como CP-02) se suministra a los equipos la presión necesaria para su operación. A continuación se sitúa una unidad de luz ultravioleta, así como un portafiltro para un único filtro con un tamaño de 0.22 micras.

Una vez que el agua atraviesa el filtro, será tratada por dos equipos de ósmosis inversa grado medico puestos en serie, de 4 portacartuchos con 1 filtro cada uno, el primero y 2 portacartuchos con 1 filtro cada uno en el segundo. Cabe indicar que las ósmosis inversa dos y tres presentan sistemas de monitoreo y control similares al del primer equipo. Al final de las tres ósmosis inversa y previo a la entrada del agua producto al tanque de almacenamiento (identificado como TA-01), se cuenta con una válvula de tres vías, encargada de entregar el agua al tanque de almacenamiento y de hacer recircular el agua hacia el tanque de balance (TB-01), esta última decisión es controlada por una señal de alto nivel que proviene del tanque de almacenamiento fabricado en acero inoxidable 316L (TA-01) o bien cuando se activa la alarma del sensor de conductividad, instalado a la salida del tercer equipo de ósmosis inversa, dicha alarma se encontrará programada para accionarse inmediatamente después de que se rebasen los valores estipulados en la FEUM 6ª edición y USP XXIII para la conductividad del agua grado inyectable medida en línea.

El arranque de la bomba centrífuga CP-02 será controlado por el nivel en el tanque de balance TB-01 y particularmente por el PLC, a su vez el arranque de la bomba determinará el arranque en automático de la lámpara de luz ultravioleta y de las ósmosis inversa 2 y 3.

Sistema De Almacenamiento Y Distribución Del Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables

La distribución de este sistema, corresponde a la configuración no. 4 "Almacenamiento En Caliente, Distribución En Caliente", menciona en el marco teórico.

El agua producto de la ósmosis inversa tres entra al tanque de almacenamiento fabricado en acero inoxidable 316L (identificado como TA-01) y cuya cantidad es medida en porcentaje de volumen por un sensor de nivel del cual se toman las señales respectivas para las siguientes operaciones:

- Arranque automático de la bomba del circuito de distribución cuando el nivel en el tanque es, al menos, un 26 % del nivel graduado en el tanque.
- A un nivel de capacidad del 90 % del tanque, se enviará la señal de recirculación al PLC con lo cual el agua de la ósmosis tres será enviada al tanque de balance TB-01.

Una vez que la bomba entra en operación, el agua es conducida a través del circuito y antes de regresar de nuevo al tanque de almacenamiento pasa por la siguiente instrumentación; sensor de temperatura, resistencia eléctrica, sensor de flujo, sensor de pH, indicadores de presión, sensor de conductividad y finalmente por una válvula controladora de presión.

La operación de la resistencia eléctrica está en función de la temperatura y el flujo en la tubería. Si la temperatura es inferior a 80 °C la resistencia entrará en operación hasta elevar la temperatura a 83 °C, una vez alcanzada la temperatura se suspenderá el calentamiento. De igual forma si el flujo en la tubería es nulo, la resistencia suspenderá su calentamiento.

Para el caso de los sensores de pH y conductividad, sólo se podrá monitorear la calidad del agua y no se tendrán acciones de control, aunque en el caso del segundo, este se programará para activar una alarma visual cuando la calidad del agua no cumpla con los requerimientos de medición en línea estipulados en la FEUM y USP XXIII.

La válvula de control cumplirá la función de mantener la presión en el sistema de distribución, así como el bañado permanente del tanque mediante el empleo de una esprea.

Sistema De Agua Purificada

El agua producto de la primera ósmosis inversa, contenida en el tanque de balance TB-01, será empleada como alimentación para el sistema de tratamiento que tendrá como finalidad someter a purificación el agua cumpliendo los requerimientos de "agua purificada" estipulados en la FEUM 6ª edición y USP XXIII.

Este sistema se compone de un lecho mixto (resina catiónica y aniónica), una bomba, un portafiltro para un filtro de 0.22 micras y un tanque de almacenamiento en acero inoxidable (con su respectiva bomba) para la distribución del agua al interior de la planta, abarcando las áreas de jarabes, tabletas, control químico, control microbiológico, inyectables (autoclaves) y acondicionamiento.

Cabe mencionar que este proceso se compone de parte del anterior sistema de tratamiento de agua con el que contaba la planta, así como del sistema de distribución de agua purificada.

Sistema Alternos

De igual forma se ha planteado en el proyecto la recuperación de parte del agua de rechazo de los equipos de ósmosis inversa, de la siguiente forma:

El agua de rechazo de primera ósmosis será conducida a través de tubería de PVC hacia un tanque de PVC con una capacidad de 5000 Litros (identificado como TB-03), cuya finalidad es mezclarla con agua de rechazo de la segunda ósmosis y servir como agua de empleo en sanitarios.

Por otra parte el agua de rechazo de la segunda ósmosis, será conducida a través de tubería de PVC hacia el tanque de recuperación (identificado como TB-02) de 1800 Litros, cuyos fines son: 1)servir como agua de consumo en la planta, 2) servir de diluyente para el agua de rechazo de la primera ósmosis y 3)parte de esta agua será regresada al tanque de balance TB-01, manteniendo un circuito de recuperación.

VII. DIAGRAMA DE FLUJO O CROQUIS DEL SISTEMA

A continuación se presenta el diagrama conceptual inicial del sistema de tratamiento

Figura No. 9 Sistema De Obtención Del Agua Purificada Y Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables.

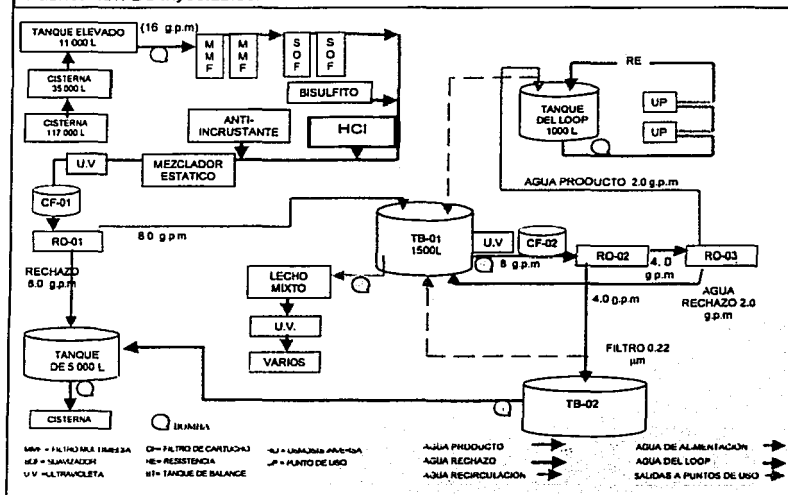
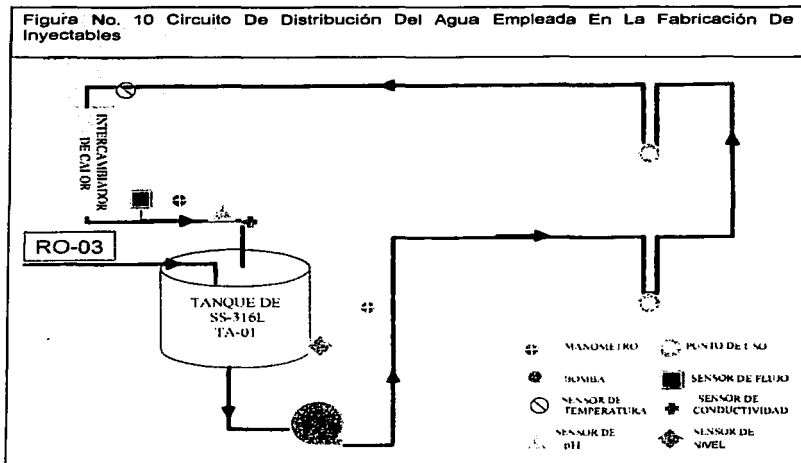


Figura No. 10 Circuito De Distribución Del Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables

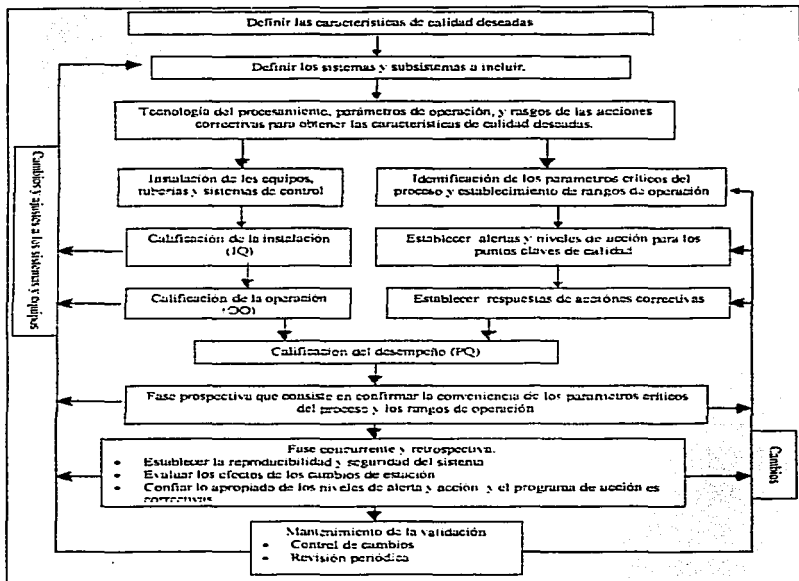


VIII. METODOLOGÍA

La metodología parte de la propuesta estipulada en el quinto suplemento de USP XXIII, capítulo "Agua Para Propósitos Farmacéuticos", así como de las "Pharmaceutical Engineering Guide". Volumen 4: *Water And Steam Guide*. ISPE & FDA.

Cabe indicar que el presente sistema fue adquirido bajo el concepto denominado "llave en mano" el cual considera los servicios de ingeniería básica y detalle, suministro de equipos, instalación, carga de medios, pruebas mecánicas y eléctricas, puesta en marcha y capacitación, por parte de la empresa contratada. Con esto el plan de trabajo debe de apegarse a las condiciones establecidas inicialmente.

Figura No. 11 Ciclo De Vida Para La Validación De Un Sistema De Tratamiento De Agua De Acuerdo Con La USP XXIII.



PRIMERA PARTE: Definición De Lo Deseado

Los puntos básicos constan de:

1. Conocimiento de las necesidades estipuladas por la empresa a la compañía contratada.

2. Establecer los estándares para las características de calidad y parámetros de operación especificados en la obtención de la(s) calidad(es) de agua deseada(s).
3. Corroboración de lo solicitado con lo entregado y valoración de la funcionalidad de lo anterior.
4. Revisión de las buenas prácticas de ingeniería durante el proceso de instalación y arranque del sistema.
5. Corroboración de las pruebas operativas de funcionalidad, pruebas de aceptación de fabrica y manuales operativos.

SEGUNDA PARTE: Actividades De Pre-Arranque del Sistema

Se procede a:

1. Escribir de borradores para los procedimientos de operación de los equipos y el sistema de purificación de agua (integral).
2. Caracterización de los puntos críticos.
3. Valoración individual de la funcionalidad de cada uno de los equipos y de su integración. Como inicio de la parte de optimización.
4. Valoración de la instrumentación crítica para considerarla dentro de un programa de calibración.

ETAPA I: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

El protocolo de calificación de instalación se enfocará, pero no se limitará, a los siguientes puntos:

1. Descripción de la instalación.
2. Componentes y materiales aprobados para la instalación: detallar los tipos y las características de los materiales aprobados en el proyecto, así como verificar su cumplimiento.
Que los materiales y equipos recibidos y aceptados se produjeron conforme a sus especificaciones. Se deberá de incluir número de lote, revisión de certificados de conformidad de materiales y pruebas de reportes.
3. Certificación de materiales: en esta etapa se debe de verificar si los certificados de ensayo de los materiales cumplen con las características de acero

especificado (especialmente en cuanto al porcentaje de carbón, si se trata de acero inoxidable 316L).

4. Revisión de la documentación referente a los componentes instalados en el sistema: manuales de operación, mantenimiento, refacciones y cualquier otra que describa al equipo o instrumento. En su caso certificados de calidad del equipo.
5. Revisión de planos descriptivos del sistema y su actualización: layout, sistema eléctrico, instrumentación (PI & D), dibujos de diseño (*As-Built*), etc.
6. Revisión de los parámetros críticos de montaje
 - ◆ Pendiente de tuberías
 - ◆ Puntos de drenaje
 - ◆ Puntos de venteo
 - ◆ Puntos de muestreo
 - ◆ Listado de instrumentos
 - ◆ Controladores del proceso
 - ◆ Registro de soldaduras y boroscopia

En esta parte se deberá dejar constancia de la auditoria efectuada por el responsable de la calificación de la instalación, así mismo, los registros de boroscopia y reportes de desviaciones si los hubiera. Estos registros serán referenciados y se mantendrán como información anexa al protocolo.

Procedimientos de inspección. Estos deben ser detallados citando el equipo en uso, la técnica de certificación y/o el estudio requerido, los métodos, el plan de muestro y los criterios de aceptación para cada prueba. Por ejemplo, que las soldaduras en acero inoxidable sean acordes con las especificaciones ASTM (*American Society for testing and Materials*). La inspección debe de incluir verificación de los diámetros interiores y espesor de la pared, inspección de anomalías en las superficies interiores (hundimientos mínimos, no poroso, sin inclusiones), limpieza (por ejemplo, sin suciedad, grasa, arena, aceite) y químicos.

7. Verificación de las actividades de pasivación
8. Verificación de los procedimientos de limpieza y eliminación de los contaminantes como son:
 - ◆ Detergentes
 - ◆ Residuos de solventes
 - ◆ Partículas
9. Definición de los parámetros de operación
10. Desarrollo de los primeros borradores respecto a los procedimientos normalizados de operación PNO's

11. Inicio de los procedimientos de limpieza/sanitización y su frecuencia, estos procedimientos podrán ser modificados cuando se efectúe la segunda fase de la validación o bien cuando se considere apropiado el cambio.

A continuación se menciona un cuadro donde se resumen las pruebas a realizar durante la etapa de la calificación de instalación:

Tabla No. 16 Resumen De Las Principales Pruebas A Realizar En El Sistema De Tratamiento Para La Obtención De Agua A Emplear En La Fabricación De Inyectables (Jean-Pierre Thiesse; Vol 4 No 2; pág. 107)

# PRUEBA	DESIGNACIÓN DE LA PRUEBA	DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA
1	Revisión de planos y esquemas	Verificar que los planos y esquemas se encuentren disponibles y que estos apliquen a la mayoría de los principales componentes, conexiones eléctricas, interconexiones, tuberías, etc.
2	Revisión de manuales	Verificar que los manuales se encuentren disponibles para los principales componentes.
3	Identificación de los principales componentes	Escribir lo siguiente para cada componente principal: identificación, marca, modelo, número de serie, etc.
4	Instalación de los principales componentes	Verificar que cada componente principal se encuentre correctamente instalado.
5	Verificación de conexiones	Verificar que las conexiones se encuentren conforme a los diagramas y esquemas.
6	Verificación de cableado	Verificar que las conexiones eléctricas se encuentren de acuerdo a los esquemas y que se encuentren identificadas.
7	Verificación de etiquetas	Verificar que los válvulas, sensores, relevadores, arrancadores y fusibles se encuentren identificados y etiquetados de acuerdo con los diagramas y esquemas.
8	Verificación de las necesidades del sistema	Verificar que las necesidades del sistema se encuentren conforme a las especificaciones de diseño: suministro de energía eléctrica, suministro de aire comprimido, etc.
9	Capacidad de la planta	Verificar que la planta cuenta con la capacidad para producir las necesidades básicas del sistema sin que impacten en los procesos existentes.
10	Instalación del software (si aplica)	Verificar que durante la instalación del PLC se cumpla con los mínimos requisitos del software, que el software se encuentre disponible en un medio apropiado (por ejemplo: disquetes, CD ROM), que no existan mensajes de error durante la instalación del software.
11	Verificación de la seguridad de los equipos	Se deberá de verificar que el equipo sea seguro, tanto para su manejo como para la operación en sí, de acuerdo a los lineamientos estipulados por la secretaria de trabajo. Un representante del departamento de validación o metrología debe de verificar que las piezas del equipo cumplen con los requerimientos de calibración, y que en caso de que se considere que no requieren de la misma se justifique de manera racional.
14	Verificación de calibraciones	

La verificación de que el sistema se encuentra completamente presurizado (prueba de presión) completa la fase de pruebas de la calificación de la instalación del sistema de tratamiento de agua empleada en la fabricación de inyectables.

VI. MATERIALES, EQUIPOS Y MÉTODOS

1) EQUIPOS E INSTRUMENTACIÓN

- * Filtros multimedia marca US FILTER (identificados como MMF)
- * Suavizador dúplex marca US FILTER (identificados como SOF)
- * Lámparas de luz ultravioleta marca Aquafine (identificados como UVL)
- * Ósmosis inversa marca US FILTER (identificados como RO)
- * Bombas centrífugas (identificados como CP)
- * Bombas dosificadoras tipo solenoide (identificados como DP)
- * Tanques de almacenamiento (identificados como TB)
- * Instrumentación para la medición de los siguiente parámetros:
 - ◆ pH
 - ◆ Flujo
 - ◆ Temperatura
 - ◆ Conductividad
 - ◆ Presión
 - ◆ Niveles
 - ◆ Cloro libre
- * Filtros de cartucho (identificados como CF)
- * Válvulas
- * Multímetro
- * Frascos de muestreo esterilizados.
- * Cajas petri

2) REACTIVOS

- > Metabisulfito de sodio
- > Hidróxido de sodio
- > Antiincrustante de sílice (tipo PLUS 100).

- > E.D.T.A
- > Peróxido de hidrogeno
- > MINNCARE
- > Acido peracético
- > Duodecilsulfato de sodio
- > Hipoclorito de sodio
- > Alcohol al 70%
- > Agar soya tripticasina
- > Caldo lactosado
- > Test de LAL

3) TECNICAS Y METODOS

- ▲ Medición de la conductividad de acuerdo a los estándares de la USP XXIII
- ▲ Medición del pH por electrodos de referencia
- ▲ Determinación de sólidos suspendidos totales de acuerdo a la FEUM 6ª edición (1994)
- ▲ Determinación de la dureza total de acuerdo a la FEUM 6ª edición (1994)
- ▲ Determinación de sustancias oxidantes de acuerdo a la FEUM 6ª edición (1994)
- ▲ Determinación de cloruros de acuerdo a la FEUM 6ª edición (1994)
- ▲ Muestreo de los sistemas de agua purificada y agua de fabricación para análisis microbiológico, procedimiento interno de la empresa.
- ▲ Análisis bacteriológico del agua, procedimiento interno de la empresa.
- ▲ Método de vertido en placa
- ▲ Método de filtración por membrana
- ▲ Determinación de bacterias coliformes
- ▲ Detección de *Pseudomona aeruginosa*
- ▲ Prueba de pirógenos al agua grado inyectable, procedimiento interno de la empresa

VII. RESULTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez establecido el plan de trabajo se procede a mencionar los resultados obtenidos a partir de su aplicación:

7.1 PRIMERA PARTE

- 1) Las expectativas planteadas por la empresa Importadora y Manufacturera BRULUART a las firmas contratadas (representada principalmente por U.S. FILTER y ACOFLU S.A. consisten en los siguiente, para más detalles véase la figuras No. 9 y 10):

Se pretende el diseño de un sistema de purificación de agua con el fin de obtener dos tipos de calidades (agua purificada y agua a emplear en la fabricación de inyectables) bajo las siguientes condiciones: un consumo de alimentación en agua cruda de 16 g.p.m. de aquí se espera obtener un porcentaje de recuperación al 50%, es decir, obtener 8.0 g.p.m. de agua producto por parte del primer equipo de ósmosis inversa, los cuales serán dirigidos hacia un primer tanque de almacenamiento, este tanque suministrará el agua de alimentación a dos fuentes principales:

- a. Abastecimiento para el equipo de desmineralización, con el cual ya cuenta la planta (para obtener el agua purificada) y
- b. Alimentación para los equipos de ósmosis inversa dos y tres (colocados en serie).


Con esto último, se espera obtener 2.0 g.p.m de agua a emplear en la fabricación de inyectables (*Water For Injection*) con la calidad especificada por la USP XXIII y FEUM 6ª edición.

Para poder obtener lo anterior y desarrollar la ingeniería correspondiente se toma como punto de partida un análisis químico efectuado al agua de alimentación, el cual se muestra en la figura No. 12

De este documento sobresale lo siguiente:

- > Una dureza de 188 ppm
- > Una concentración de sílice de 90 ppm
- > Un pH de 8.0
- > Un nivel de cloro libre de 6.0 ppm

Figura No. 12 Análisis Químico Efectuado Al Agua De Alimentación

 <p>INDUSTRIAS MASS, S.A. DE C.V.</p> <p>REPORTE DEL ANALISIS</p>	NOMBRE DEL CUENTE: I.M. BRULLART, S.A. NO. DE ANALISIS: 323 ING. OSCAR AGUILAR N. ORIGEN: CISTERNA		FECHA: 29 de Julio de 1995
	TURBEDAD: PARTICULA EN SUSPENSION OLOR: CLORO COLOR: NINGUNO AL FILTRAR ... EN 55 MICRAS : CLARIFICA CON CARBON ACTIVADO: ADSORCION DE CLORO POSITIVA FLOCULACION: ND		
DUREZA: 185 ppm SILICE (Si): 90 ppm pH: 6.0 MANGANESO: ND ppm	74.7 	HIERRO (Fe): 0 ppm CLORO RESIDUAL: 0.00 ppm SULFITO: ND	
CATIONES + CALCIO (Ca): 150 ppm MAGNESIO (Mg): 28 ppm SODIO (Na): 197 ppm POTASIO (K): ppm TOT. DE CATIONES: 385 ppm		ANIONES - CLORURO (Cl): 85 ppm SULFATO (SO₄): ND ppm NITRATO (NO₃): ND ppm NITRITO (NO₂): ND ppm HIDROXIDO (OH): 0 ppm CARBONATO (CO₃): 60 ppm BICARBONATO (HCO₃): 240 ppm TOT. DE ANIONES: 385 ppm	
MICRO MHOS / CM.: FACTOR X: 85	STD. ESTIMADOS / CONDUCT: 560 ppm FACTOR Y: 385	FACTOR Z: 560	EXPRESADO COMO CaCO₃ ND = NO DETERMINADO
C.E.P. LUZ MA. BOCANEGRA U. RECURSOS PETROLEROS No 5 LA LOMA, TLANCANTLA EDO DE MEX. CP 34060 AP 426 TEL. 397-9217 397-9650 FAX 361-6872		RECIBIDO	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez conocidos estos parámetros, la compañía U.S. FILTER establece las siguientes condiciones para la obtención de las necesidades planteadas por la empresa I.M. BRULUART:

- ♦ Un sistema de pretratamiento:
Consistente en una bomba de alimentación
Un sistema dual de equipos de filtración multimedia (con ciclos de retrolavado programables)
Un sistema dual de equipos de suavización (con ciclos de regeneración programables)
Tres bombas solenoides de dosificación de químicos (metabisulfito de sodio, antinocrustante y ácido clorhídrico).
Una unidad de tratamiento de agua por luz ultravioleta con capacidad para manejar un flujo de hasta 20 g.p.m.
Un sistema de prefiltración con 5 cartuchos de una apertura de poro de 5.0 micras.
Un equipo de ósmosis inversa grado industrial con capacidad máxima para producir 12.5 g.p.m.
Un tanque de almacenamiento de polietileno con capacidad para manejar 350 galones

- ♦ Un sistema de tratamiento consistente en:
Una bomba de alimentación
Una unidad de tratamiento de agua por luz ultravioleta con capacidad para manejar un flujo máximo de 10 g.p.m.
Un sistema de doble paso, consistente en dos equipos de ósmosis inversa grado medico, el primero con una capacidad de producción máxima de 4.4 g.p.m. y el segundo con una capacidad máxima de 2.7 g.p.m.
Un sensor de conductividad externo (situado a la salida de la tercera ósmosis) con capacidad para el control del suministro de agua producto al tanque de almacenamiento. El sensor puede ser programado para responder a los límites de conductividad en línea estipulados por la USP XXIII y FEUM 6^a edición.

- ♦ Un sistema de instrumentación consistente en:
Manómetros de verificación de presión a lo largo de todo el sistema de pretratamiento y tratamiento.
Un analizador de cloro residual (posterior a la dosificación de metabisulfito de sodio)
Sensores de nivel, flujo y presión
Un sensor de pH a la entrada de la primera ósmosis inversa

- ♦ Un control electrónico que consiste de:

Un control lógico programable PCL 5/03 de 4 K de memoria marca *Allen Bradley*, con fuente de poder en 110/220 VAC 5 Amperes y montaje en *rack*, para el monitoreo de la conductividad, pH, presión, flujo y temperatura.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Además controla el paro y arranque de las siguientes bombas: 1) suministro de agua al sistema, 2) las incluidas en los equipos de ósmosis inversa, 3) del tanque de almacenamiento, 4) adición de antiincrustante y 5) adición de ácido. Por otra parte, controla la recirculación de los equipos de ósmosis inversa que forman el doble paso y el *autoflush* de la ósmosis del pretratamiento. Así mismo el PLC está programado para reiniciar automáticamente y de manera lógica la operación del sistema en caso de fallas eléctricas.

Cada equipo de ósmosis inversa presenta controles internos para la presión, el flujo, el paro y arranque de bombas, visualización de la conductividad y temperatura del agua de alimentación y producto, así como sistemas de protección que consiste en paro automático por efectos de alta temperatura y baja o alta presión.

Selectores de tres posiciones para las diferentes bombas, indicadores de la energización de las lámparas de luz ultravioleta, niveles de los tanques, LED indicador de recirculación y un botón de paro de emergencia, así como de artículos misceláneos (interruptor, fusibles, clemas, ducto, placas, etc.).

Todo lo anterior desplegado en un tablero principal de control.

- Un paquete de documentación que consiste en: Procedimientos de calibración (en caso de que aplique), mantenimiento preventivo, operación, limpieza o sanitización, procedimientos de pruebas, manual de operación mecánica, lista de piezas de repuesto, garantía. Además en el caso de los equipos de ósmosis inversa y el PLC, descripción del equipo, diagramas de flujo, especificaciones de diseño, planos de instalación, diagrama detallado de alambreado, certificados de calidad, pruebas del fabricante y programa del software.

Una vez que el departamento de ingeniería estipula todo lo anterior, garantiza que con ellas se establecerán los parámetros de operación mostrados en las figuras No. 13a, 13b, 13c, 13d

Estos datos hacen referencia principalmente a las condiciones de calidad química de alimentación y producto esperadas, flujos a manejar y presiones. Todo esto será el punto de partida para la valoración de los equipos, posterior a su colocación.

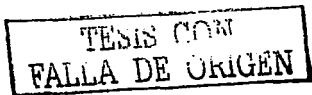


Figura No. 13 Parámetros De Operación Esperados Para Los Equipo De Ósmosis Inversa, De Acuerdo A Los Cálculos De Ingeniería.

Figura No. 13a

FilmTec Reverse Osmosis System Analysis. March 97 Version 4.00
 Prepared For: BRULUART
 Analysis by:
 Date: 01-15-1999

ed: 16.00 GPM, 682 MG/L, 25.0 Deg C
 Recovery: 50.0 Percent

Array: 1 2
 No. of PV: 2 1
 Element: BW30-4040 BW30-4040
 No. El/PV: 3 3
 El. Total: 6 3
 BackP (PSIG): 0.0 0.0

Fouling Factor: 0.85

FEED REJECT AVERAGE

Pressure (PSIG) 157.9 117.3 140.0
 Osmotic Pressure (PSIG) 5.3 10.9 8.2

NDP (mean) = 131.8 PSIG

Average Permeate Flux = 15.6 GFD, Permeate Flow = 8.00 GPM

Array	El. No.	Recovery (Perm/Feed)	Permeate GFD MG/L	Feed GPM	Feed MG/L	Feed PRESS (PSIG)
1	1	.122	1401 6	8.0	682	152.9
	2	.134	1352 7	7.0	775	146.3
	3	.149	1309 9	6.1	894	144.6
2	1	.081	1203 11	10.4	1049	136.8
	2	.082	1128 13	9.5	1140	129.3
	3	.084	1062 15	8.7	1241	122.9

Array:	Total	Array 1	Array 2
Reject (GPM):		10.4	8.0
Reject (MG/L):		1049	1354
Perm (GPD):	11518	8125	3393
Perm (MG/L):	9	7	13

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura No. 13b

FilmTec Reverse Osmosis System Analysis, March 97 Version 4.00						
Prepared For: BRULIANT						
Analysis by:						
Date: 01-25-1999						
<pre> <<<<<< Pass 1 >>>>>> Feed: 8.01 GPM, 10 MG/L, 25.0 Deg C Sidestream: 3.1 GPM, 0.008 Times feed concentration Recovery: 64.0 Percent Array: 1 2 3 4 No. of PV: 1 1 1 1 Element: BW30-4040 BW30-4040 BW30-4040 BW30-4040 No. El/PV: 1 1 1 1 El. Total: 1 1 1 1 Backp (PSIG): 0.0 0.0 0.0 0.0 Fouling Factor: 0.85 </pre>						
		<u>FEED</u>	<u>REJECT</u>	<u>AVERAGE</u>		
Pressure (PSIG)		216.2	173.0	190.3		
Osmotic Pressure (PSIG)		0.1	0.1	0.1		
NDF (Mean) =	190.2 PSIG					
Average Permeate Flux =	22.5 GPD, Permeate Flow =			5.13 GPM		
<u>Array</u>	<u>El. No.</u>	<u>Recovery</u> <u>(Perm/Feed)</u>	<u>Permeate</u> <u>GPD MG/L</u>	<u>Feed</u> <u>GPM</u>	<u>Feed</u> <u>MG/L</u>	<u>Feed</u> <u>PRESS (PSIG)</u>
1	1	.125	2010 0	11.1	7	211.2
2	1	.135	1892 0	9.7	8	198.1
3	1	.147	1758 0	8.4	9	186.7
4	1	.164	1697 0	7.2	11	176.8
<u>Array:</u>	<u>TOTAL</u>	<u>ARRAY 1</u>	<u>ARRAY 2</u>	<u>ARRAY 3</u>	<u>ARRAY 4</u>	
Reject (GPM):		9.7	8.4	7.2	6.0	
Reject (MG/L):		8	9	11	13	
Perm (GPD):	7367	2010	1892	1758	1697	
Perm (MG/L):	0	0	0	0	0	
<u>Permeate, (MG/L as Ion)</u>	<u>TOTAL</u>	<u>ARRAY 1</u>	<u>ARRAY 2</u>	<u>ARRAY 3</u>	<u>ARRAY 4</u>	
Array:						
NH4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
N	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
NA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MG	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
SR	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
BA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
HCO3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
NO3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CL	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
F	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
SO4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
LiO2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Figura No. 13c

FilmTec Reverse Osmosis System Analysis, March 97 Version 4.00
 Prepared For: BRULHART
 Analysis by:
 Date: 01-18-1999

Feed/Reject.	(MG/L as Ion)	Feed	Reject 1	Reject 2	Reject 3	Reject 4
HM4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Na	2.6	2.1	2.4	2.9	2.4	2.4
Mg	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ca	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Sr	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ba	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
HCO3	5.7	4.7	5.5	6.4	5.7	5.7
NO3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cl	0.6	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8
F	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
SO4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TDS	0.9	0.8	0.9	1.0	1.0	1.0

To Balance 0.1 MG/L Sodium and 0.0 MG/L Chloride added to feed.

Feed water is RO Permeate

<<<<<< FASE 2 >>>>>>

Feed: 5.13 GPM, 0 MG/L, 25.0 Deg C
 Recovery: 19.0 Percent

Array: 1 2
 No. of PV: 1 1
 Element: BW10-4040 BW10-4040
 No. El/PV: 1 1
 El. Total: 1 1
 BackP (PSIG): 0.6 0.0

Fouling Factor:

	FED	REJECT	AVERAGE
Pressure (PSIG)	142.0	128.7	132.7
Osmotic Pressure (PSIG)	0.0	0.0	0.0
NPD (Mean) = 132.7 PSIG			
Average Permeate Flux = 17.6 GFD, Permeate Flow = 2.00 GPM			

Array	El.No.	Recovery (Perm/Feed)	Permeate GPD	MG/L	Feed GPM	Feed MG/L	Feed PRESS (PSIG)
1	1	.200	1476	0	5.1	0	137.0
2	1	.238	1404	0	4.1	0	130.0

Array: Total ARRAY 1 ARRAY 2

Reject (GPM): 4.1 3.1
 Reject (MG/L): 0 0
 Perm (GPD): 2880 1476 1404
 Perm (MG/L): 0 0 0

Figura No. 13d

Filtertec Reverse Osmosis System Analysis, March 97 Version 4.00
 Prepared For: BRULUART
 Analysis by:
 Date: 01-15-1999

Formate. (MG/L as Ion)			
Array:	Total	Reject 1	Reject 2
Na4	0.0	0.0	0.0
K	0.0	0.0	0.0
Na	0.0	0.0	0.0
Mg	0.0	0.0	0.0
Ca	0.0	0.0	0.0
Fe	0.0	0.0	0.0
Si	0.0	0.0	0.0
HCO3	0.0	0.0	0.0
NO3	0.0	0.0	0.0
Cl	0.0	0.0	0.0
F	0.0	0.0	0.0
SO4	0.0	0.0	0.0
SIC2	0.0	0.0	0.0

Feed/Reject. (MG/L as Ion)			
	Feed	Reject 1	Reject 2
Na4	0.0	0.0	0.0
K	0.0	0.0	0.0
Na	0.0	0.0	0.0
Mg	0.0	0.0	0.0
Ca	0.0	0.0	0.0
Fe	0.0	0.0	0.0
Si	0.0	0.0	0.0
HCO3	0.0	0.0	0.0
NO3	0.0	0.0	0.0
Cl	0.0	0.0	0.0
F	0.0	0.0	0.0
SO4	0.0	0.0	0.0
SIC2	0.0	0.0	0.0

DISCLAIMER: NO WARRANTY, EXPRESSED OR IMPLIED, AND NO WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS, IS GIVEN. Neither Filtertec Corporation nor the Dow Chemical Company assume liability for results obtained or damages incurred from the application of this information. Any final design should be reviewed by the appropriate applications engineering personnel.

Con respecto al sistema de almacenamiento y distribución, la compañía ACOFLU S.A., plantea lo siguiente:

- El diseño, la ingeniería y la construcción del sistema Tomado como base la información proporcionada por la empresa I.M. BRULUART que consiste en:
 Consumo promedio diario: 1000 Lts
 Gasto máximo pico: 2 Lts/minuto
 Velocidad promedio del sistema: 5.0 a 7.0 ft/seg
 Numero de tomas: 2
 Longitud del sistema: 60 metros.
 Considerando ciclos de sanitización con agua a una temperatura de 80 °C

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- ♦ Un sistema (llamado *loop*) de distribución de aproximadamente 60 metros de longitud, con conexiones y tubería en acero inoxidable 316L (capaz de ser unido mediante soldadura, pulido de 180 Grit (25 RA), se considera la posibilidad de uniones tipo *clamp*, solamente donde sea necesario, válvulas autodrenables (al igual que todo el sistema), boroscopia en al menos el 25% de las soldaduras. Se mantendrá una pendiente mínima de 1,0 % y una velocidad entre 5 y 10 ft/seg, a una presión de diseño entre 15 y 30 psig. Un tanque de almacenamiento (identificado como TA-01) de una capacidad de 1000 litros, con acabado interior de 15 RA máx., aislado en lana mineral de 1½ pulgadas con recubrimiento en acero inoxidable 304, acabado de 180 grit, incluye espesa de limpieza y boquillas para diversos accesorios (sensores, válvulas, filtro). Así mismo la bomba será tipo centrífuga sanitaria, con sello mecánico simple y con una salida de drenado de 1.0 pulgada en la parte inferior de la carcasa (cuerpo del impulsor).
- ♦ La instrumentación será especializada para usos farmacéutico y enviara su señal a un segundo tablero de control, de donde existe la posibilidad de incluir algún tipo de control.
- ♦ El desarrollo de todo el proyecto constará de:
 - Ingeniería conceptual y de detalle
 - construcción
- ♦ La documentación será la referente a:
 - Instrumentación
 - Accesorios e
 - Instalación

Una vez conocidas las expectativas por parte de la empresa I. M. BRULUART, así como las responsabilidades por parte de las compañías involucradas en el proyecto, se procedió a corroborar:

1. Lo solicitado con lo entregado y valoración de la funcionalidad de lo anterior.
- Los resultados mostraron que existían ciertas fallas en lo entregado como fueron material incompleto o maltratado, o bien omitido o no comprendido en las condiciones del contrato inicial, todo esto provocó que se levantará el reporte respectivo y que se solicitará la reparación, reemplazo, cambio o entrega de las partes dañadas, omitidas o que no correspondían a lo establecido en el contrato de compra y en los compromisos adquiridos por las empresas U.S. FILTER o ACOFLU S.A. Cabe mencionar que en esta parte la evaluación de la funcionalidad solo hace referencia a si trabaja o no, es decir solamente es una apreciación de su funcionamiento y aún no se comienza a evaluar si opera responderá a las expectativas iniciales del proyecto.

2. La revisión de las buenas prácticas de ingeniería durante el proceso de instalación y arranque del sistema.
 3. La corroboración de las pruebas operativas de funcionalidad, pruebas de aceptación de fabrica y manuales operativos.
- Los puntos 2 y 3 se desarrollen simultáneamente y generan la siguiente documentación:
- 1) Sanitización de filtros multimedia y suavizadores.
 - 2) Secuencia de operación del sistema de tratamiento para producir agua grado inyectable para Importadora y Manufacturera BRULUART.
 - 3) Bitácoras, manuales (operación y mantenimiento) y la lista de refacciones e instalación para lo siguiente:
 - Sistema doble de filtración
 - Sistema doble de suavización
 - Bombas dosificadoras de clórimicos
 - Bombas de suministro de potencia
 - Unidades de desinfección de agua mediante luz ultravioleta
 - Portafiltros
 - Equipos de ósmosis inversa
 - Válvulas de tres vías
 - Sensores de nivel.
 - 4) Bitácoras, manuales de operación, mantenimiento, instalación y calibración para lo siguiente:
 - La diferente instrumentación colocada a través de todo el sistema de tratamiento y distribución de agua a emplear en la fabricación de inyectables: pH, flujo, temperatura, presión y conductividad.
 - 5) Diagramas esquemáticos.
 - 6) Diagrama de bloques de la programación presente en el PLC.
 - 7) Respaldos computacionales (*diskets*) de la programación contenida en el PLC y planos de instalación.
 - 8) Certificados de calidad.
 - 9) Hojas de revisión y pruebas de fabrica para las ósmosis inversa.
- 10) Planos:
- De cimentación
 - Tuberías e instrumentación (PI & D)

- ◆ Distribución eléctrica de instrumentación
- ◆ Distribución eléctrica de fuerza
- ◆ Distribución eléctrica de control
- ◆ Arreglo general de tuberías (elevaciones)
- ◆ Arreglo general de tuberías (planta)
- ◆ De distribución de equipos (*Lay-Out*)

11) Con lo que respecta al sistema de almacenamiento y distribución:

- a. Cálculos de tuberías y bomba.
- b. Reportes de pruebas a materiales.
- c. Calificación del soldador.
- d. Registro de pruebas de calificación del operador de la maquina soldadora.
- e. Certificados de calidad de materiales y accesorios.
- f. Registro de probetas de soldaduras.
- g. Verificación de pendientes.
- h. Verificación de calibraciones.
- i. Certificados de calidad de los químicos empleados.
- j. Verificación de limpieza del sistema.
- k. Verificación de la prueba de presión.
- l. Verificación de la pasivación del sistema y neutralización de químicos.
- m. Pruebas de funcionamiento.
- n. Planos de distribución eléctrica.
- o. Planos de instalación del tanque de almacenamiento y red de distribución.
- p. Planos isométricos del sistema.
- q. Planos de identificación de soldaduras.
- r. Boreoscopia en un 25% de las soldaduras.
- s. Pruebas de arranque.

11) Así mismo, se desarrollan cartas de control de operación para los diferentes equipos de ósmosis inversa y del circuito de distribución.

Conjuntamente se realiza la verificación de los componentes y materiales aprobados en el proyecto, es decir, que estos materiales sean acordes con el proceso en el cual se sitúan (por ejemplo: PVC cédula 80 en el sistema de pretratamiento, acero inoxidable 304 o 316, o PVC de tipo sanitario (si es el caso) en el tratamiento; y acero inoxidable 316L en el diseño del sistema de distribución del agua empleada en la fabricación de inyectables.

Todo lo anterior genera una gran cantidad de documentos, los cuales debido al espacio disponible no es posible incluir en el presente trabajo, sin embargo a manera de ejemplo se presentan las figuras No. 14 y 15, las cuales son representativas de dos de los más importantes registros generados: la prueba de presión, así como la de pasivación y limpieza del circuito de distribución de agua a emplear en la fabricación de inyectables.

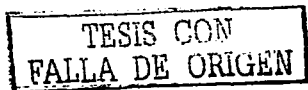






Figura No. 15 Documento Generado Durante La Prueba De Pasivación Y Limpieza.

PASIVACION Y LIMPIEZA			
FORMULARIO			
PROYECTO: SISTEMAS CRITICOS			
CLIENTE:	<u>LA FARMACIA</u>	FECHA:	<u>21/11/04</u>
CÓDIGO INTERNO DEL PROYECTO:	<u>125-00-40</u>	SUPERVISOR:	<u>Geoffrey Edwards</u>
PLANO DE REFERENCIA:	<u>21/11/04</u>	SISTEMA:	<u>WV 1 25 01</u>
1- Tipo de limpieza y descripción del proceso:			
<u>Se limpió por ultrasonido a presión en una solución /</u> <u>de agua y ácido en cada el lavado una hora /</u> <u>en el sistema de agua de bebida y en el agua /</u> <u>de agua de lavado de instrumentos que se utilizan /</u> <u>en el sistema de instrumentación, baso que se encuentran /</u> <u>en el sistema de agua.</u>			
2- Equipo pasivador y descripción del proceso:			
<u>Se utilizó un tanque solución con el sistema de /</u> <u>agua de bebida a una hora en cada el lavado /</u> <u>en el sistema de agua de bebida.</u>			
3- Tipo de ensayo y descripción del proceso:			
<u>Se realizó un ensayo durante 15 minutos con /</u> <u>una solución desinfectante preparada en /</u> <u>el sistema de agua de bebida en el punto de entrada /</u> <u>de agua de bebida en el sistema de agua de bebida.</u>			
4- Marca, modelo y número de serie de instrumentos de prueba:			
<u>Conductividad: Hanna, modelo 2026</u>			
COMENTARIOS U OBSERVACIONES:			
<u>Se realizó la prueba del conductividad en el sistema de agua /</u> <u>de bebida en el punto de entrada de agua de bebida.</u>			
 SUPERVISOR: <u>EDU</u>	 INSPECTOR DEL CLIENTE: <u>NA</u>	 CONTROL: <u>NA</u>	 CONTROL: <u>NA</u>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez recibidos los equipos e instrumentos es importante proceder con la asignación de claves, esto se muestra en las tablas No. 17 y 18:

Tabla No. 17. Inventario De Instrumentación Del Sistema De Tratamiento De Agua

CLAVE	INSTRUMENTO		MARCA	MODELO	No. DE SERIE
AE-01	SENSOR	TRANSMISOR	+GF-SIGNET	2714	s/n
AE-02		COLOR	WALLACE & TIERNAN	DEPOLOX	U-55220
AE-03	CONDUCTIVIDAD		POLYMETRON	Zellweger Analytics	990053 012
AE-04	TEMPERATURA		thomton	251-003 33/C	350911
AE-05	FLUJO		thomton	344-R02 03/C	335676
AE-06	CONDUCTIVIDAD		thomton	Smart sensor, 255-203 30/J	254271
AE-07	pH		thomton	353-110	345380
AE-08	NIVEL		thomton	347-105 15/C	352515
AE-09	NIVEL		UNITED ELECTRIC CONTROLS COMPANY	J403-451	16081
AIT-01		pH	+GF-SIGNET	8710	69806257408
AIT-02		COLOR	DEPOLOX	U-55213	50-91363
AIT-03	CONDUCTIVIDAD		POLYMETRON	9125#A#0034	952108 077
AIT-04	TEMP. Y FLUJO		thomton	770 FC	333303
AIT-05	COND. Y pH		thomton	770 FC	351159
AIT-05	NIVEL		thomton	775 FC	348864
FE-01	FLUJO		+GF-SIGNET	P51530-PO	69811247013
FE-02	FLUJO		+GF-SIGNET	3-2530-PO	69903083910
FE-03	FLUJO		KOBOLD	KAL-73405	37849
FIT-01		FLUJO	+GF-SIGNET	3-8512	69811172654
FIT-02		FLUJO	+GF-SIGNET	3-8512	69805257408
FIT-03		FLUJO	Texmate	UM-35CL	s/n
PIT-01		PRESION	Texmate	UM-35CL	s/n
PIT-02		PRESION	Texmate	UM-35CL	s/n
PIT-03		PRESION	Texmate	UM-35CL	s/n
PT-01	PRESION		WIKA	891.13.500	2649077
PT-02	PRESION		WIKA	891.13.500	2649056
PT-03	PRESION		WIKA	891.13.500-3A	2424365

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 18 Inventario De Equipos Del Sistema De Tratamiento De Agua

CLAVE	EQUIPO	MARCA	MÓDELO	No. DE SERIE
CF-01	HOUSING EN ACERO INOXIDABLE	IONPURE	ZHPFF01510	s/n
CF-02	HOUSING EN ACERO INOXIDABLE	IONPURE	ZXDOS2001	s/n
CF-03	HOUSING EN PVC	-	-	-
CF-04	HOUSING EN PVC	-	-	-
CF-05	HOUSING EN PVC	-	-	-
CF-06	HOUSING EN PVC	-	-	-
CF-07	HOUSING EN PVC	-	-	-
CF-07	HOUSING EN PVC	-	-	-
CP-01	BOMBA CENTRIFUGA HORIZONTAL	GRUNDFOS	GR5-40	483014X5-2
CP-02	BOMBA CENTRIFUGA HORIZONTAL	GRUNDFOS	-	-
CP-03	BOMBA CENTRIFUGA VERTICAL	PROINOX	PC216 MDE	-
CP-04	BOMBA CENTRIFUGA VERTICAL	PROINOX	-	-
CP-05	BOMBA CENTRIFUGA VERTICAL	PROINOX	-	-
CP-06	BOMBA CENTRIFUGA VERTICAL	PROINOX	-	-
CP-07	BOMBA CENTRIFUGA VERTICAL	PROINOX	-	-
CP-07	BOMBA DE ALIMENTACION A TANQUE ELEVADO	Bames Martmess	1B2-2-2	A67995
DP-01	BOMBA DOSIFICADORA SOLENOIDE MINI	WALLACE & TIERNAN	P75ME01DAFTC1DXX	9901103908
DP-02	BOMBA DOSIFICADORA SOLENOIDE MEGA	WALLACE & TIERNAN	P75ME02MAPT C1DXX	9902105540
DP-03	BOMBA DOSIFICADORA SOLENOIDE MEGA	WALLACE & TIERNAN	P75ME01MAFT C1DXX	9901103924
DP-04	BOMBA DOSIFICADORA DE HIPOCLORITO DE SODIC	Blue White Industries	Blue White Industries	GL2242
MMF-01	FILTRO MULTIMEDIA	U.S. FILTER	KFZND021FXZ FBX	s/n
MMF-02	FILTRO MULTIMEDIA	U.S. FILTER	KFZND021FXZ FBX	s/n
RO-01	OSMOSIS INVERSA	U.S. FILTER	ROSLH 3160	116500
RO-02	OSMOSIS INVERSA	U.S. FILTER	ROSLH 1060SS	118594-02
RO-03	OSMOSIS INVERSA	U.S. FILTER	ROSLH 1040SS	118594-01
SOF-01	FILTRO SUAVIZADOR	U.S. FILTER	KFZSD024FXZF BX	s/n
SOF-02	FILTRO SUAVIZADOR	U.S. FILTER	KFZSD024FXZF BX	s/n
TA-01	TANQUE DE ACERO INOXIDABLE 316L	Mexinox	s/m	s/n
TB-01	TANQUE DE BALANCE DE POLIETILENO	U.S. FILTER	TPCCOO350	s/n
TB-02	TANQUE DE BALANCE DE PVC	-	-	-
TB-03	TANQUE DE BALANCE DE PVC	-	-	-
UVL-01	UNIDAD DE LUZ ULTRAVIOLETA	Aquastine	MP-2-SL	GS99051
UVL-02	UNIDAD DE LUZ ULTRAVIOLETA	Aquastine	SL-1	FS 99083
UVL-03	UNIDAD DE LUZ ULTRAVIOLETA	Ionpure	s/m	s/n
s/c	INTERCAMBIADOR DE CALOR	ACOFLU	s/m	s/n

Toda esta documentación es importante debido a que formará parte de los requerimientos establecidos en el protocolo de calificación de la instalación.

7.2 SEGUNDA PARTE

· Durante la segunda fase del proyecto se comienza a:

1. Escribir los borradores para los procedimientos de operación de los equipos y el sistema de purificación de agua.

Respecto a este punto, no solamente se desarrollaron los borradores, sino que también se generaron los primeros procedimientos de operación para el sistema, de lo cual se muestra un resumen en la tabla No. 19:

Tabla No.19 Resumen De Los Procedimientos Escritos Para El Manejo Del Sistema De Tratamiento De Agua.

CLAVE	EQUIPO	CODIGO FORVPE	TITULO
CP-01	Bomba centrífuga horizontal	001	Procedimiento De Operación De La Bomba Centrífuga Grundfos. Clave CP-01
CP-02	Bomba centrífuga horizontal	002	Procedimiento De Operación De La Bomba Centrífuga Grundfos. Clave CP-02
M.M.F-01	Filtro multimedia	003	Procedimiento De Operación Del Sistema De Filtración Modelo KF2MD021FX2FBX. Clave M.M.F-01
SO-F-01	Filtro suavizadores	004	Procedimiento De Operación Del Suavizador Modelo KF2SD024FX2FBX. Clave SO-F-01
DP-01	Bomba dosificadora de anticrustante	005	Procedimiento De Operación De La Bomba Dosificadora De Anticrustante. Identificada Como DP-01
DP-02	Bomba dosificadora de sosa	006	Procedimiento De Operación De La Bomba Hidróxido De Sodio. Identificada Como DP-02
DP-03	Bomba dosificadora de metabisulfito de sodio	007	Procedimiento De Operación De La Bomba Dosificadora De Metabisulfito De Sodio. Identificada Como DP-03
QUIMICO	Metabisulfito de sodio	008	Procedimiento De Preparación De Metabisulfito De Sodio
QUIMICO	Hidróxido de sodio	009	Procedimiento De Preparación De La Solución De Anticrustante
QUIMICO	Anticrustante	010	Procedimiento De Preparación De La Solución De Hidroxido De Sodio
UVL-01	Unidad de luz ultravioleta	011	Procedimiento De Operación De La Unidad De Tratamiento De Agua Por Luz U.V. Modelo MP-2-SI. Clave UVL-01
UVL-02	Unidad de luz ultravioleta	012	Procedimiento De Operación De La Unidad De Tratamiento De Agua Por Luz U.V. Modelo MP-2-SI. Clave UVL-02
CF-01	Portafiltras en acero inoxidable	013	Procedimiento De Cambio De Filtros De 5 Micras Del Portafiltras Identificado Como CF-01
CF-02	Portafiltras en acero inoxidable	014	Procedimiento De Cambio De Filtro De 1 Micra Del Portafiltras Identificado Como CF-02
AIT-02	Detector de cloro libre	015	Procedimiento De Operación Del Sensor Y Transmisor De Cloro Libre Marca Depolox 2. Identificado Como AIT-02

Tabla No.19 Resumen De Los Procedimientos Escritos Para El Manejo Del Sistema De Tratamiento De Agua. Continuación

CLAVE	EQUIPO	CODIGO POPVP-#	TITULO
AIT-03	Sensor y transmisor de conductividad polmetron	016	Procedimiento De Operación Del Transmisor De Conductividad/Resistividad Modelo 9125 Marca Polymetron. Identificado Como AIT-03
RO-01	Panel de control	017	Procedimiento De Operación Del Panel De Control Del Equipo De Osmosis Inversa Modelo ROSLH31803210. Con Clave RO-01
RO-01	Osmosis inversa	018	Procedimiento De Operación Del Equipo De Osmosis Inversa Modelo ROSLH31803210. Con Clave RO-01
RO-02	Panel de control	019	Procedimiento De Operación Del Panel De Control Del Equipo De Osmosis Inversa Modelo ROSLM1040SS. Con Clave RO-02
RO-02	Osmosis inversa	020	Procedimiento De Operación Del Equipo De Osmosis Inversa Modelo ROSLM1060SS. Clave RO-02
RO-03	Panel de control	021	Procedimiento De Operación Del Panel De Control Del Equipo De Osmosis Inversa Modelo ROSLM1040SS. Con Clave RO-03
RO-03	Osmosis inversa	022	Procedimiento De Operación Del Equipo De Osmosis Inversa Modelo ROSLM1040SS. Clave RO-03
AIT-04	Transmisor 770 PC y sens. De temp. y flujo	023	Procedimiento De Operación Del Transmisor Modelo 770 PC. Que Incluye Al Sensor De Temperatura Serie 251 Y De Flujo Serie 344. De La Marca Thornton. Identificado Como AIT-04
AIT-05	Transmisor 770 PC y sens. De cond. y pH	024	Procedimiento De Operación Del Transmisor Modelo 770 PC. Que Incluye Al Sensor De pH Serie 355-110 Y De Conductividad Serie 253-203. De La Marca Thornton. Identificado Como AIT-05
AIT-06	Transmisor 770 PC y ser. De nivel	025	Procedimiento De Operación Del Transmisor Modelo 770 PC. Que Incluye Al Sensor De Nivel Del Tanque Serie 347. Identificado Como AIT-06
CP-03	Bomba centrífuga vertical	026	Procedimiento De Operación De La Bomba Marca "Preinox". Modelo PC216 MDS. Identificada Como CP-03
S/C	Circuito de distribución del agua grado inyectable	027	Procedimiento De Operación Del Sistema De Almacenamiento Y Distribución Del Agua Grado Inyectable
MMF-02	Filtro multimedia	028	Procedimiento De Operación Del Sistema De Filtración Modelo KFZMDQ21FXZFBX. Clave MMF-02
SOF-02	Filtro suavizadores	029	Procedimiento De Operación Del Suavizador Modelo KFZSDQ24FXZFBX. Clave SOF-02
CF-05	Filtro de 0.1 micras	030	Procedimiento De Cambio De Filtro De 0.1 Micras Del Postafiltro Identificado Como CF-05
CF-03	Filtro de 0.22 micras	031	Procedimiento De Cambio De Filtro De 0.22 Micras Del Postafiltro Identificado Como CF-03
CF-04	Filtro de 0.22 micras	032	Procedimiento De Cambio De Filtro De 0.22 Micras Del Postafiltro Identificado Como CF-04

Tabla No. 19 Resumen De Los Procedimientos Escritos Para El Manejo Del Sistema De Tratamiento De Agua. Continuación

CLAVE	EQUIPO	CODIGO PVP-#	TITULO
RO-01	Osmosis inversa	001	Procedimiento De Sanitización Y Limpieza Del Equipo De Osmosis Inversa Modelo ROSLH31803210. Identificado Como RO-01
RO-02	Osmosis inversa	002	Procedimiento De Sanitización Y Limpieza De Los Equipos De Osmosis Inversa. Identificados Como RO-02 Y RO-03
RO-03	Osmosis inversa		
S/C	Circuito de distribución del agua grado inyectable	003	Procedimiento De Limpieza Y Sanitización Del Sistema De Almacenamiento Y Distribución De Agua Grado Inyectable
UVL-01	Lampara de luz U.V	004	Procedimiento De Limpieza De La Unidad De Tratamiento De Agua Por Luz U.V. Modelo MP-2-SL Clave UVL-01
UVL-02	Lampara de luz U.V	005	Procedimiento De Limpieza De La Unidad De Tratamiento De Agua Por Luz U.V. Modelo MP-2-S. Clave UVL-01
CF-01	Fonafiltro en acero inoxidable	006	Procedimiento De Limpieza Del Fonafiltro. Identificado Como CF-01
S/C	Tanque contenedor de salmuera	007	Procedimiento De Limpieza Del Tanque De Salmuera, Para Los Filtros Suavizadores (SOF's)
CLAVE	EQUIPO/INSTRUMENTO	CODIGO PCBVP-#	TITULO
AE-01	pH	002	Procedimiento De Verificación Y Calibración Del Sensor De pH Que La Marca = 314 Sigrel. Identificado Como AE-01
AE-02	Cloro libre	003	Procedimiento De Calibración Del Sensor De Cloro Libre Marca Deplox 3. Identificado Como AE-02
AE-03	Conductividad	004	Procedimiento De Verificación Y Calibración Del Sensor De Conductividad/Resistividad Modelo E125 Marca Polymetron. Identificado Como AE-03
AE-05	Conductividad	005	Procedimiento De Verificación Y Calibración Del Sensor De Conductividad Serie 253-203. De La Marca Thomson. Identificado Como AE-05
AE-07	pH	006	Procedimiento De Verificación Y Calibración Del Sensor De pH Serie 353-110. De La Marca Thomson. Identificado Como AE-07

2. Caracterización de los puntos críticos.

Como parte del desarrollo del plan de muestro y procedimiento de trabajo es importante identificar los sitios que se consideren de aspecto delicado para el buen desempeño del sistema de tratamiento de agua, estos son establecidos en la tabla No. 20, sin embargo, hay que considerar que dependiendo del paso que nos encontremos de la validación y los posibles cambios a presentarse, se pueden presentar modificaciones a los mismos.

Tabla No. 20 Puntos Críticos

No. De punto crítico	Localización	Descripción
1	Tubería de suministro de agua a tanque elevado	Dosificación al agua de alimentación para mantener un nivel de 2.0 ppm como cloro libre, esto es con la finalidad de mantener un control microbiológico. Dicho nivel permite proteger a los equipos de filtración y suavización del potencial crecimiento microbiano
2	Dosificación de químicos	La dosificación de químicos es de suma importancia debido a que: 1. Elimina el cloro del agua de alimentación para proteger las membranas de la primera ósmosis inversa 2. Elimina la posibilidad de incrustaciones, por parte de la sílice, en el primer equipo de ósmosis inversa
3	Tramo de tubería situada entre la salida de los suavizadores y la entrada de la primera ósmosis	Al encontrarse libre de cloro es susceptible a crecimiento microbiano.
4	Diferencial de presión en los equipos de ósmosis inversa	Esta medida, junto con el porcentaje de rechazo de sales, es indicativa del adecuado funcionamiento de la ósmosis inversa.
5	Integridad de filtros de ventos	Protegen de la contaminación del agua presente en los tanques de almacenamiento.
6	Porcentaje de trabajo en los equipos de ósmosis inversa	El trabajar los equipos fuera de su relación producto-rechazo, sin un estudio previo adecuado, ocasionaría un detenore en los equipos y su posterior falla.
7	Sensado de la conductividad a la salida del tercer equipo de ósmosis inversa.	Este es un factor de control para el llenado del tanque de almacenamiento
8	Temperatura del agua contenida en el tanque de almacenamiento.	Control microbiológico del agua.

3. Plan de muestreo

Durante esta fase se comienza a establecer las bases del plan de muestreo que ha de aplicar al sistema de tratamiento de agua, dicho plan solamente forma parte de un programa inicial, que deberá de ser re-evaluado constantemente para establecer su eficacia, y será susceptible a modificaciones durante las dos siguientes fases de la calificación (OQ y PQ).

A continuación en la tabla No 21 se muestra el ejemplo para dicho plan:

Tabla No. 21 Plan Inicial De Muestreo Microbiológico Y Químico Para El Sistema De Tratamiento De Agua

PUNTOS DE MUESTREO	ANÁLISIS SOLICITADO			FRECUENCIA	PERIODO
	CONTROL QUÍMICO	CONTROL MICROBIOLÓGICO	ALTERNATIVO AL QUÍMICO		
Cisterna	Dureza	Cuenta total microbiana y determinación de ausencia de microorganismos objetables	Dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH.	Diano	Continuo
	Sólidos totales				
	Cloro				
	Conductividad				
Alimentación del filtro multimedia	pH	Cuenta total microbiana y determinación de ausencia de microorganismos objetables	Cloro	Diano	Continuo
	Dureza				
	Conductividad				
	Cloro				
Salida del filtro multimedia	Sólidos totales	Cuenta total microbiana	Dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH.	Diario	Continuo
	pH				
	Conductividad				
	Cloro				
Salida del suavizador	Dureza	Cuenta total microbiana	Dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH.	Diano	Continuo
	Conductividad				
	Cloro				
	pH				
Entrada UV-01	Sólidos totales	Cuenta total microbiana	Dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH.	Diario	Continuo
	pH				
	Conductividad				
	Cloro				
Salida UV-01	-	Cuenta total microbiana	-	Diano	Continuo
Salida del filtro de 5.0 micras	-	Cuenta total microbiana	-	Diano	Continuo
Portafiltros de la RO-01	-	Cuenta total microbiana y prueba para pirógenos	-	Diano	1 mes únicamente
Salida de la RO-01	pH	-	Sulfatos, amonio, calcio, dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH, cloruros.	Diano	Continuo
	Conductividad				
	Sólidos totales				
Entrada UV-02	pH	Cuenta total microbiana	-	Diano	Continuo
	Conductividad				
	Sólidos totales				
Salida UV-02	-	Cuenta total microbiana	-	Diano	Continuo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 21 Plan Inicial De Muestreo Microbiológico Y Químico Para El Sistema De Tratamiento De Agua. Continuación

PUNTOS DE MUESTREO	ANÁLISIS SOLICITADO			FRECUENCIA	PERIODO
Portafiltros de la RO-02	-	Cuenta total microbiana y prueba para pirógenos	-	Diario	1 mes
Salida de la RO-02	pH	Cuenta total microbiana, ausencia de microorganismos objetables y prueba para pirógenos	Sulfatos, amonio, calcio, dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH, cloruros.	Diario	Continuo
	Conductividad				
Salida de la RO-03	Sólidos totales				
Portafiltros de la RO-03	-	Cuenta total microbiana y prueba para pirógenos	-	Diario	1 mes
Salida de la RO-03	pH	Cuenta total microbiana, ausencia de microorganismos objetables y prueba para pirógenos	Sulfatos, amonio, calcio, dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH, cloruros.	Diario	Continuo
	COT				
Salida de la RO-03	Conductividad				
Salida del tanque de almacenamiento del agua para fabricación de inyectables	-	Cuenta total microbiana, ausencia de microorganismos objetables y prueba para pirógenos	-	Diario	Continuo
Puntos de toma de agua en el área de inyectables	pH	Cuenta total microbiana y prueba para pirógenos	Sulfatos, amonio, calcio, dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales, pH, cloruros.	Diario	Continuo
	COT				
Puntos de toma de agua en el área de inyectables	Conductividad				

TESTIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. Valoración individual de la funcionalidad de cada uno de los equipos y de su integración. Como inicio de la parte de optimización.

En este punto se comenzó a estudiar la funcionalidad de cada uno de los componentes del sistema de tratamiento de agua por separado y en conjunto. Las pruebas fueron cuantitativas y semicuantitativas, con la finalidad de evaluar la ingeniería de detalle suministrada, el correcto funcionamiento de los equipos, así como establecer la secuencia de operación que ha de aplicar, todo esto como punto previo a la calificación de la operación.

De las cuales a continuación se mencionan los más importantes:

- 1) Falta de flujo cuando se presenta la operación simultanea del primer equipo de ósmosis inversa y el retrolavado de los filtros multimedia, con lo cual se provocó el cambio de la tubería de alimentación en acero inoxidable 304 de 1 ½ pulgadas por una de PVC de 2 ½ pulgadas. De igual forma se procedió al cambio de la bomba de suministro de una potencia inicial de 1.0 HP (caballos de fuerza) por una de 3.0 HP.
- 2) La operación del primer equipo de ósmosis inversa no fue adecuadamente entendida, puesto que se especificaba que este equipo trabajaría por lapsos de tiempo y no de manera constante, debido a esto durante los tiempos de paro total deberá de ser programado para realizar enjuagues (conocidos como *flush*) de manera automática (durante ciertos minutos por cada hora de paro del equipo). Con lo cual se modificó la programación del PLC, así como la adición de controles eléctricos al tablero de control, quedando el equipo en la siguiente configuración.
 - Durante el servicio, la ósmosis estará enviando el producto al tanque de balance, identificado como TB-01, su operación dependerá también del nivel de dicho tanque; en el modo *TANK FEED*, cuando el tanque se encuentre en nivel bajo permitirá el arranque de la primera ósmosis inversa y cuando se encuentre en nivel alto se detendrá y posteriormente se tendrá un tiempo de enjuague establecido en la operación (1, 2, 4 ó 6 minutos) por cada hora que el equipo permanezca detenido.
 - Además se tendrán las opciones de *STAND BY* y *DIRECT FEED*, en la primera el equipo hace un enjuague cada hora; La duración del enjuague puede ser seleccionada por el operador (1, 2, 4 o 6 minutos), en la pantalla del tablero un cronometro indica cuanto tiempo falta para el siguiente enjuague, cabe mencionar que en este modo de operación no se toma en cuenta el nivel del tanque de balance (TB-01). En el segundo el equipo arranca cuando el tanque de balance (TB-01) se encuentra por debajo del nivel medio, se detiene cuando se llega al nivel alto y permanece en reposo hasta que nuevamente baja el nivel medio del tanque TB-01.

Todo lo anterior conlleva a la modificación de la programación inicial del PLC, así como de la incorporación de diversos accesorios eléctricos y electrónicos, ocasionando que se modifiquen los planos de instalación eléctrica.

- 3) La dosificación de hipoclorito de sodio a la cisterna del tanque elevado no es la adecuada puesto que se encontraban lecturas irregulares al momento de cuantificar el cloro libre total en el agua de alimentación al sistema de tratamiento, dichas variaciones oscilaban de 0.5 ppm hasta 9.0 ppm. Esto ocasiono que se modificara la tubería de alimentación al tanque elevado y que se incorporara una nueva bomba de alimentación de agua.
- 4) Se determino que no es posible aplicar el control de tipo PID (*Proporcional-Integral-Diferencial*) a la bomba de dosificación de metabisulfito de sodio, debido a lo estrecho del valor deseado (menor a 0.1 ppm como cloro libre), con lo cual solamente se opta por programar en el PLC un control automático para un nivel de bombeo fijo, con esto se suministra suficiente metabisulfito de sodio para neutralizar aproximadamente 11.0 ppm de cloro libre total. En este punto también queda establecido un control manual en caso de requerirse.
- 5) Como se menciono anteriormente los equipos en conjunto deberían de ser capaces de producir agua con estándares USP XXIII o FEUM 6ª edición, sin embargo se encontró que la calidad del agua producto del tercer equipo de ósmosis inversa no cumplía con dichos estándares, específicamente con los límites de conductividad en línea establecidos por ambas regulaciones.

Al realizar la investigación de esto, se establecieron las siguientes causas probables:

- Uno. Fallas en los flujos de trabajo especificados para el equipo.
- Dos. Alto contenido de dióxido de carbono (CO_2) en el agua de alimentación. Este compuesto es altamente permeable a las membranas de la ósmosis inversa. El alto contenido de bióxido de carbono puede deberse a valores bajos de pH (alrededor de 6.0).
- Tres. La presencia de cloro en el agua de alimentación
- Cuatro. Baja temperatura del agua de alimentación
- Cinco. Fallas en los sellos de las membranas de la ósmosis inversa.
- Seis. Suciedad en las membranas de la ósmosis inversa o fallas de las mismas.

Al analizar cada una de ellas se concluyo que la causa número dos era la responsable del problema, por lo cual se procedió a establecer las siguientes soluciones:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Uno. Incorporación de un equipo de desgasificación a la salida del primer equipo de ósmosis inversa o bien entre los equipos que conforman el doble paso.
- Dos. Incorporación de un equipo de desmineralización.
- Tres. Modificación en la dosificación de los químicos, es decir, retirar la dosificación de ácido clorhídrico e incorporar la dosificación de hidróxido de sodio, para favorecer la formación de sales de carbonato que fuesen retiradas por el primer equipo de ósmosis inversa.

Debido a que las opciones número uno y dos, involucraban la adquisición de equipo no contemplado en el proyecto original y la modificación en la secuencia de operación (todo esto provoca aumentos en los costos iniciales), se opta por trabajar con la opción número tres, respaldados por la información publicada en la bibliografía y particularmente por la reportada en un artículo encontrado en *Ultrapure Water (03/01/96)* y escrito por Angela Weitnaur & Lee Comb, que trata del efecto del dióxido de carbono en los sistemas de purificación de agua, basados en membranas de filtración (como es la ósmosis inversa en doble paso).

Las principales recomendaciones de este artículo son las de trabajar con dosificación de hidróxido de sodio que permita establecer un pH de alimentación de 8.3, el cual deberá de favorecer la conversión del gas dióxido de carbono a su forma combinada con sales (carbonatos y bicarbonatos), las cuales pueden ser rechazadas fácilmente por las membranas de la ósmosis inversa.

Este problema se derivada de un error en la concepción del sistema, por lo cual la solución al mismo se busco realizar en conjunto con la empresa U.S. FILTER. Considerando lo anteriormente mencionado, se toma la decisión de retirar la dosificación de ácido clorhídrico y en su lugar dosificar hidróxido de sodio, los resultados se muestran a continuación:

1. Suministro de una solución al 3.0 % de hidróxido de sodio que junto con el ajuste del control electrónico PID serán los encargados de mantener un pH constante, antes del ingreso al primer equipo de ósmosis inversa, con resultados parciales, es decir, se logra controlar el problema de los valores de conductividad a la salida de la ósmosis inversa tres, solamente por periodos de tiempo. Resultados similares se obtuvieron al programar en el PID diferentes valores de pH (8.5, 8.2, 8.0, 7.9 y 7.8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 22 Resultados Del Monitoreo De pH Y Conductividad Al Dosificar Hidróxido De Sodio A La Entrada Del Primer Equipo De Ósmosis Inversa.

FECHA	29/02/2000		01/03/2000		02/03/2000		03/03/2000	
PUNTO DE USO	pH	CONDUC TIVIDAD	pH	CONDUC TIVIDAD	pH	CONDUC TIVIDAD	pH	CONDUC TIVIDAD
ENTRADA MULTIMEDIA	7.23	723	7.79	534	8.03	507	8.04	545
SALIDA SUAVIZADORES	7.31	743	7.93	554	8.1	507.3	7.98	551
ENTRADA UV-01	ND	ND	8.15	584	8.24	545	8.23	593
ENTRADA RC-01	7.33	819	8.07	588	8.22	545	8.23	591.5
PRODUCTO RO-01	5.84	13.6	7.01	6.72	7.04	9.35	7.09	9.35
RECHAZO RC-01	7.61	1600	8.19	1132	8.25	1044	8.21	1129
SALIDA TB-01	6.17	15.6	6.75	15	7.16	10.45	6.99	11.15
PRODUCTO RC-02	5.55	3.7	5.93	1.95	6.18	1.09	6.21	0.91
RECHAZO RC-02	6.44	26	7.14	24.55	7.24	19.37	7.39	27.82
PRODUCTO RO-03	5.59	3.29	5.85	1.75	6.13	0.99	6.24	0.78
RECHAZO RO-03	5.72	4.7	5.98	1.53	6.21	1.22	6.19	1.02
FECHA	7/03/2000		08/03/2000		09/03/2000		10/03/2000	
PUNTO DE USO	pH	CONDUC TIVIDAD	pH	CONDUC TIVIDAD	pH	CONDUC TIVIDAD	pH	CONDUC TIVIDAD
ENTRADA MULTIMEDIA	7.99	508	8.1	504.7	7.98	512.8	7.68	514
SALIDA SUAVIZADORES	8.05	507.5	8.07	507.5	8.09	510.2	7.99	512
ENTRADA UV-01	8.25	540	8.36	535	8.45	545	8.46	530
ENTRADA RC-01	8.29	541.5	8.29	539.5	8.35	545.2	8.45	544
PRODUCTO RO-01	7.63	10.02	7.19	10.25	7.4	11.1	8.51	11.3
RECHAZO RC-01	8.25	1042	8.3	993.5	8.35	1069	8.28	1036
SALIDA TB-01	7.26	8.93	7.38	9.02	7.55	13.22	7.43	13.07
PRODUCTO RO-02	6.79	0.57	6.29	0.73	7.28	1.12	6.41	0.77
RECHAZO RO-02	7.59	17.47	7.44	16.28	7.65	20.89	7.51	26.35
PRODUCTO RO-03	6.5	0.25	5.98	0.61	6.45	0.46	6.39	0.4
RECHAZO RO-03	6.74	0.91	6.3	0.86	7.54	1.62	6.9	1.2

NOTA: La conductividad esta expresada unidades de microSiemens por cm ($\mu\text{S/cm}$)

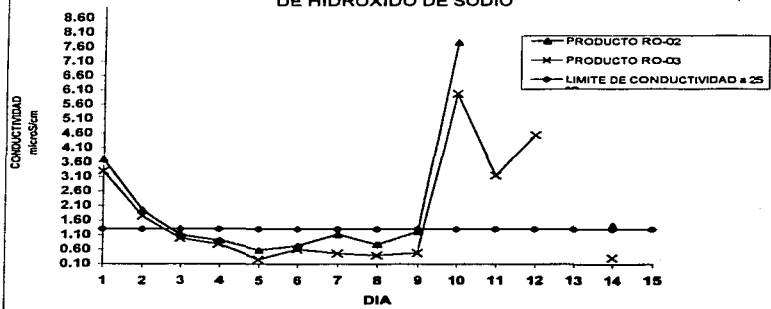
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sin embargo, continuando con el monitoreo se recaban los datos que se presentan en la tabla No. 23, a partir de los cuales se crea la gráfica No. 1, que es representativa del suceso.

Tabla No. 23 Conductividad (Microsc/cm) Obtenida A Partir Del Monitoreo De Diferentes Puntos En El Sistema De Obtención Del Agua Grado Inyectable.

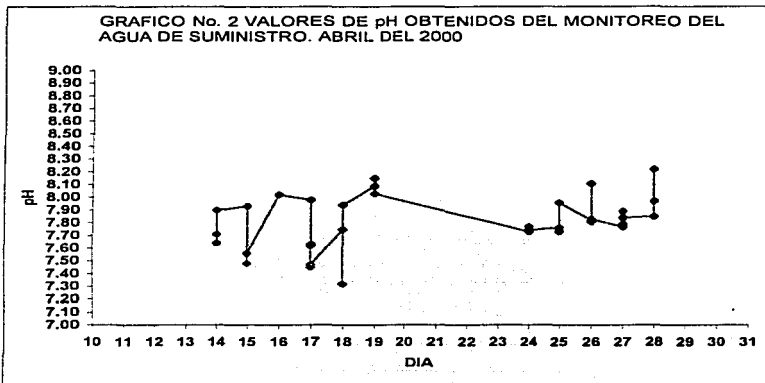
FECHA	DIA	PRODUCTO RO-02	PRODUCTO RO-03	OBSERVACIONES
29-Feb	1	3.70	3.29	
1-Mar	2	1.95	1.75	
2-Mar	3	1.09	0.99	
3-Mar	4	0.91	0.78	
7-Mar	5	0.57	0.25	
8-Mar	6	0.73	0.51	
9-Mar	7	1.12	0.46	
10-Mar	8	0.77	0.40	
14-Mar	9	1.22	0.48	
30-Mar	10	7.75	5.98	
31-Mar	11	ND	3.18	pH DE AJUSTE 8.2
31-Mar	12	ND	4.55	
3-Abr	14	1.43	0.31	

GRAFICO No. 1 VALORES DE CONDUCTIVIDAD EN LÍNEA OBTENIDOS A PARTIR DEL MONITOREO DEL SISTEMA DE OBTENCIÓN DE AGUA GRADO INYECTABLE CON DOSIFICACIÓN DE HIDRÓXIDO DE SODIO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Una vez que se observa que no es posible mantener las condiciones de conductividad en línea (gráfico No. 1), se procede a realizar un análisis del agua de alimentación, para determinar si esta es la causa de las variaciones.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

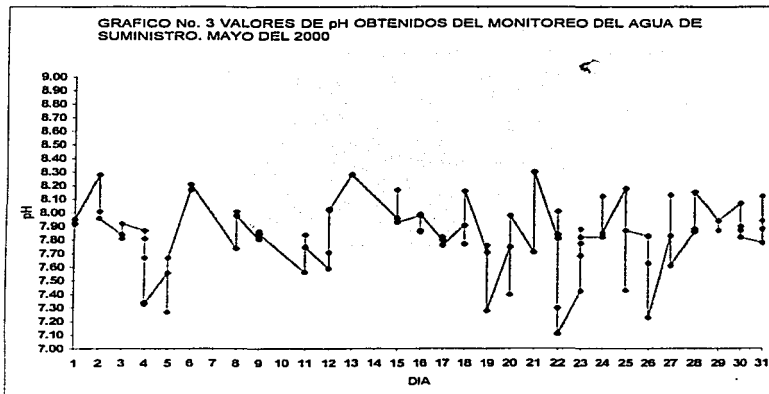


Tabla No. 24 Estadística Descriptiva Del Agua De Alimentación Al Sistema De Tratamiento

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA PARA EL VALOR DE pH PRESENTE EN EL AGUA DE LAS PIPAS. ABRIL		ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA PARA EL VALOR DE pH PRESENTE EN EL AGUA DE LAS PIPAS. MAYO	
Media	7.807428571	Media	7.829456622
Error típico	0.03504701	Error típico	0.025249526
Mediana	7.81	Mediana	7.855
Moda	7.73	Moda	7.87
Desviación estándar	0.207340908	Desviación estándar	0.242184945
Varianza de la muestra	0.042990252	Varianza de la muestra	0.058653548
Curiosis	-0.075579312	Curiosis	0.810480803
Coefficiente de asimetría	-0.243596528	Coefficiente de asimetría	-0.734708303
Rango	0.9	Rango	1.19
Mínimo	7.32	Mínimo	7.11
Máximo	8.22	Máximo	8.3
Datos	35	Datos	92

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Así mismo se realizó una recolección de agua de alimentación, la cual fue sometida a dos análisis químicos, similares al primero, de donde se obtiene los siguientes datos:

Tabla No. 25 Resultados Del Análisis De Agua De Alimentación Efectuado Por La Empresa MASS, S.A. De C.V.

NO. DE ANÁLISIS	320	1354	1370
Prueba			
Dureza (ppm)	189	172	158
Silice (ppm)	90	71	71
pH	6.0	7.5	7.8
Cloro residual (ppm)	6.0	2.0	1.0
Carbonatos CO_3 (ppm)	60	0	0
Bicarbonatos HCO_3 (ppm)	240	244	232
Std. Estimadas/conduct (ppm)	560	360	350

STD. sólidos totales disueltos.

El No. 320 corresponde al análisis original

Estos datos establecen que las variaciones en el valor de conductividad, no son debidas a la calidad del agua de alimentación, por lo cual se procede a buscar otros tipos de soluciones.

3. Buscando establecer que el pH de alimentación al primer equipo de ósmosis inversa se mantiene constante, se modifican en dos ocasiones la posición del sensor de pH, con resultados similares a los anteriores.
4. Una vez establecido que el problema no es debido al agua de alimentación, problemas técnicos de dosificación y sensado del valor de pH o problemas en la bomba y el valor de PID, programado en el PLC. Se propone el cambio de la secuencia original del sistema de tratamiento, incluyendo el equipo de desmineralización (lecho mixto) existente en la planta. La variación consiste en alimentar con el agua producto de la primera ósmosis inversa a un tanque de almacenamiento y de aquí, mediante una bomba, alimentar al equipo de desmineralización (lecho mixto), con lo cual el agua producto de este último equipo pasará por una unidad de luz ultravioleta y alimentará el tanque de almacenamiento original, identificado como TB-01, esta agua servirá de suministro para la parte interna de la planta (agua purificada) y para los equipos de ósmosis inversa dos y tres, con lo cual se espera obtener la calidad química deseada.

Las siguientes tablas y gráficos son sólo algunos de los datos generados a partir de la recolección de los datos de pH y conductividad, para los tres equipos de ósmosis inversa y circuito de distribución de agua grado inyectable, y pretenden representar las condiciones existentes. Cabe indicar que a partir del 9 de Junio del 2000 se determina modificar la secuencia de tratamiento, con la inclusión del lecho mixto.

Tabla No. 26 Estadística Descriptiva De Conductividad De Alimentación Al Primer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-01).

DICIEMBRE		ENERO		FEBRERO	
Media	814.6031745	Media	628.115942	Media	653.1756757
Error típico	11.33402319	Error típico	13.34868367	Error típico	6.558747084
Mediana	810	Mediana	620	Mediana	645
Moda	810	Moda	630	Moda	630
Desviación estándar	89.90102018	Desviación estándar	110.8624643	Desviación estándar	56.42047576
Varianza de la muestra	8092.985151	Varianza de la muestra	12294.92754	Varianza de la muestra	3183.270085
Curtosis	1.553655949	Curtosis	3.570851345	Curtosis	2.440278705
Coefficiente de asimetría	1.28335788	Coefficiente de asimetría	1.654322484	Coefficiente de asimetría	1.560010169
Rango	420	Rango	550	Rango	260
Mínimo	700	Mínimo	490	Mínimo	590
Máximo	1120	Máximo	1040	Máximo	850
Cuenta	63	Cuenta	69	Cuenta	74
MARZO		ABRIL		MAYO	
Media	650.2666657	Media	707.1875	Media	605.2105263
Error típico	8.200139162	Error típico	10.70021205	Error típico	6.552663013
Mediana	640	Mediana	690	Mediana	610
Moda	630	Moda	700	Moda	620
Desviación estándar	71.01528829	Desviación estándar	85.60549638	Desviación estándar	57.12496812
Varianza de la muestra	5043.171171	Varianza de la muestra	7328.472222	Varianza de la muestra	3253.281754
Curtosis	4.955682657	Curtosis	0.374203105	Curtosis	0.976304772
Coefficiente de asimetría	1.67067362	Coefficiente de asimetría	0.675783112	Coefficiente de asimetría	0.573879646
Rango	420	Rango	420	Rango	310
Mínimo	540	Mínimo	420	Mínimo	500
Máximo	960	Máximo	840	Máximo	810
Cuenta	75	Cuenta	64	Cuenta	76

Tabla No. 26 Estadística Descriptiva De Conductividad De Alimentación Al Primer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-01) Continuación

JUNIO		JULIO		AGOSTO	
Media	651.0925	Media	653.2470588	Media	625.175
Error típico	5.25405255	Error típico	4.796704805	Error típico	1.991895161
Mediana	640	Mediana	640	Mediana	620
Moda	630	Moda	630	Moda	620
Desviación estándar	46.99402241	Desviación estándar	44.22343321	Desviación estándar	17.81606088
Varianza de la muestra	2208.439082	Varianza de la muestra	1955.712045	Varianza de la muestra	317.4120253
Curtosis	2.352838785	Curtosis	-0.35453329	Curtosis	-0.26228456
Coefficiente de asimetría	1.549213049	Coefficiente de asimetría	0.851719954	Coefficiente de asimetría	-0.086232168
Rango	250	Rango	180	Rango	90
Mínimo	570	Mínimo	590	Mínimo	580
Máximo	820	Máximo	770	Máximo	670
Cuenta	80	Cuenta	85	Cuenta	80

Tabla No. 26 Estadística Descriptiva De Conductividad De Alimentación Al Primer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-01). Continuación

SEPTIEMBRE	
Media	613.5833333
Error típico	1.938567434
Mediana	610
Moda	610
Desviación estándar	16.43231958
Varianza de la muestra	270.0211268
Curtosis	5.728862295
Coefficiente de asimetría	1.688288433
Rango	110
Mínimo	580
Máximo	690
Cuenta	72

GRÁFICO No. 4 VALORES DE CONDUCTIVIDAD EN EL AGUA DE ENTRADA AL PRIMER EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-01).

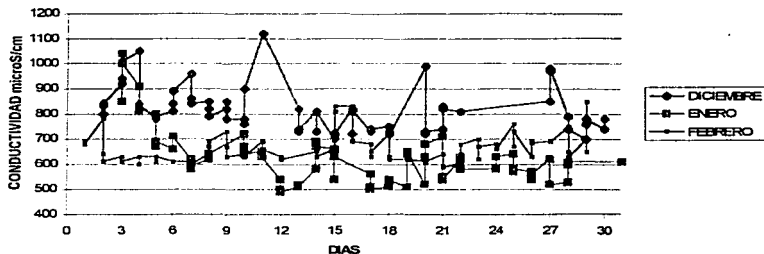


GRÁFICO No. 5 VALORES DE CONDUCTIVIDAD EN EL AGUA DE ENTRADA AL PRIMER EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-01).

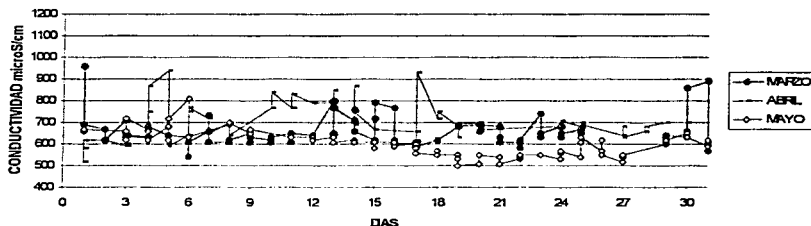


Tabla No. 27 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad En El Agua Producto Del Primer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-01).

	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
Media	11.984127	11.15942029	12.7972973
Error típico	0.3204037	0.298920471	0.230077921
Mediana	12	10	13
Moda	12	10	13
Desviación estándar	2.5431252	2.483019914	1.97920511
Varianza de la muestra	6.4674859	6.165387894	3.917252869
Curtosis	0.8997662	0.779467987	0.998674379
Coefficiente de asimetría	0.8143723	0.845064931	0.256978198
Rango	12	12	11
Mínimo	8	7	8
Máximo	20	19	19
Cuenta	63	69	74

Tabla No. 27 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad En El Agua Producto Del Primer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-01). Continuación

	MARZO		ABRIL		MAYO
Media	16.693333	Media	16.546675	Media	17.92105263
Error típico	0.756229	Error típico	0.428943936	Error típico	0.596411243
Mediana	15	Mediana	19	Mediana	17
Moda	16	Moda	22	Moda	18
Desviación estándar	6.5491351	Desviación estándar	3.431551491	Desviación estándar	5.199392677
Varianza de la muestra	42.891171	Varianza de la muestra	11.77554503	Varianza de la muestra	27.02368421
Curiosis	10.283304	Curiosis	-0.14419149	Curiosis	4.150026388
Coefficiente de asimetría	2.6751652	Coefficiente de asimetría	-0.03635112	Coefficiente de asimetría	1.824371852
Rango	41	Rango	18	Rango	27
Mínimo	9	Mínimo	10	Mínimo	11
Máximo	50	Máximo	26	Máximo	38
Cuenta	75	Cuenta	64	Cuenta	76

Tabla No. 27 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad En El Agua Producto Del Primer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-01). Continuación

	JUNIO		JULIO		AGOSTO
Media	18.7675	Media	20.741176	Media	17.6225
Error típico	0.7513056	Error típico	0.6452049	Error típico	0.6567451
Mediana	16	Mediana	18	Mediana	17
Moda	15	Moda	16	Moda	17
Desviación estándar	6.7198812	Desviación estándar	5.9464651	Desviación estándar	5.9635496
Varianza de la muestra	45.156804	Varianza de la muestra	35.364594	Varianza de la muestra	35.563924
Curiosis	6.4566291	Curiosis	2.1722289	Curiosis	11.36379
Coefficiente de asimetría	2.4701025	Coefficiente de asimetría	1.5399547	Coefficiente de asimetría	3.186258
Rango	35	Rango	30	Rango	36
Mínimo	13	Mínimo	12	Mínimo	13
Máximo	48	Máximo	42	Máximo	49
Cuenta	80	Cuenta	85	Cuenta	80

SEPTIEMBRE

Media	17.847222
Error típico	0.5582851
Mediana	17
Moda	15
Desviación estándar	4.7372058
Varianza de la muestra	22.441119
Curiosis	9.9979857
Coefficiente de asimetría	3.0039345
Rango	27
Mínimo	13
Máximo	40
Cuenta	72

Tabla No. 28 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad De Alimentación Al Segundo Equipo De Ósmosis Inversa (RO-02).

DICIEMBRE		ENERO		FEBRERO	
Media	16.511429	Media	16.68036364	Media	15.93045455
Error típico	1.0312391	Error típico	0.888376	Error típico	2.465915589
Mediana	15.23	Mediana	15.19	Mediana	13.9
Moda	#N/A	Moda	7.55	Moda	13.12
Desviación estándar	5.4567883	Desviación estándar	7.217200744	Desviación estándar	20.03319295
Varianza de la muestra	29.776536	Varianza de la muestra	52.05798657	Varianza de la muestra	401.3288198
Curtosis	-0.556608	Curtosis	1.953931872	Curtosis	57.44615663
Coefficiente de asimetría	0.2361455	Coefficiente de asimetría	1.095499667	Coefficiente de asimetría	7.339295334
Rango	19.69	Rango	36.724	Rango	165.57
Mínimo	6.41	Mínimo	6.35	Mínimo	6.43
Máximo	26.1	Máximo	43.074	Máximo	172
Cuenta	28	Cuenta	69	Cuenta	66

Tabla No. 28 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad De Alimentación Al Segundo Equipo De Ósmosis Inversa (RO-02), Continuación

MARZO		ABRIL		MAYO	
Media	16.195575	Media	22.6412069	Media	22.68071429
Error típico	0.5441859	Error típico	1.142053651	Error típico	1.738857729
Mediana	15.51	Mediana	22.25	Mediana	20.76
Moda	13.6	Moda	#N/A	Moda	24.35
Desviación estándar	4.7441022	Desviación estándar	6.657623002	Desviación estándar	14.531929
Varianza de la muestra	22.506505	Varianza de la muestra	75.64864589	Varianza de la muestra	211.1769604
Curtosis	-0.026554	Curtosis	2.483262407	Curtosis	32.76133821
Coefficiente de asimetría	0.4668148	Coefficiente de asimetría	1.2545004	Coefficiente de asimetría	4.910087869
Rango	20.8	Rango	45.36	Rango	113.49
Mínimo	7	Mínimo	9.35	Mínimo	9.61
Máximo	27.6	Máximo	54.71	Máximo	123.1
Cuenta	76	Cuenta	58	Cuenta	70
JUNIO		JULIO		AGOSTO	
Media	5.3286235	Media	1.0532927	Media	1.0101408
Error típico	0.9725067	Error típico	0.0384285	Error típico	0.0309393
Mediana	0.895	Mediana	0.935	Mediana	0.95
Moda	0.71	Moda	0.69	Moda	0.95
Desviación estándar	8.0194959	Desviación estándar	0.3479856	Desviación estándar	0.2605996
Varianza de la muestra	64.312315	Varianza de la muestra	0.121094	Varianza de la muestra	0.0079643
Curtosis	0.8995575	Curtosis	-0.5786996	Curtosis	3.1759323
Coefficiente de asimetría	1.5329296	Coefficiente de asimetría	0.7688667	Coefficiente de asimetría	1.6175271
Rango	26.34	Rango	1.31	Rango	1.28
Mínimo	0.46	Mínimo	0.6	Mínimo	0.67
Máximo	26.8	Máximo	1.91	Máximo	1.95
Cuenta	68	Cuenta	82	Cuenta	71

Tabla No. 28 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad De Alimentación Al Segundo Equipo De Ósmosis Inversa (RO-02). Continuación

SEPTIEMBRE	
Media	0.8453623
Error típico	0.0194035
Mediana	0.83
Moda	0.76
Desviación estándar	0.1611775
Varianza de la muestra	0.0259782
Curtosis	-0.781375
Coefficiente de asimetría	0.4276652
Rango	0.6
Mínimo	0.58
Máximo	1.18
Cuenta	69

GRÁFICO No. 6 VALORES DE CONDUCTIVIDAD DEL AGUA DE ALIMENTACIÓN AL SEGUNDO EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-02).

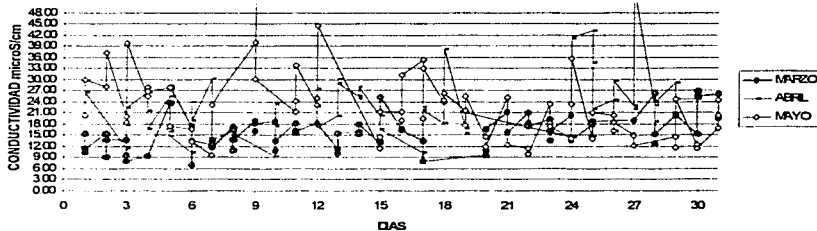


GRÁFICO No. 7 VALORES DE CONDUCTIVIDAD DEL AGUA DE ALIMENTACIÓN AL SEGUNDO EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-02).

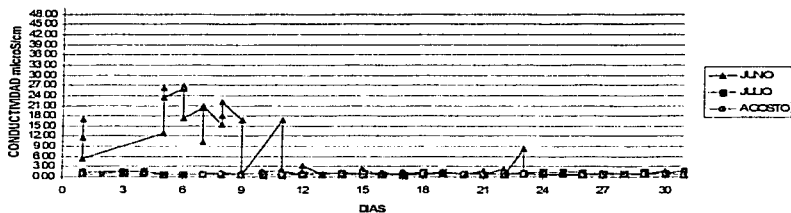


Tabla No. 29 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad A La Salida Del Segundo Equipo De Ósmosis Inversa (RO-02).

DICIEMBRE		ENERO		FEBRERO	
Media	2.4492857	Media	2.848181818	Media	2.086080806
Error típico	0.1397645	Error típico	0.2896857	Error típico	0.301867141
Mediana	2.465	Mediana	2.53	Mediana	1.51
Moda	2	Moda	2.5	Moda	1.8
Desviación estándar	0.7395641	Desviación estándar	2.35341775	Desviación estándar	2.452380243
Varianza de la muestra	0.546955	Varianza de la muestra	5.538575105	Varianza de la muestra	6.014188858
Curtosis	0.5196035	Curtosis	20.06777075	Curtosis	43.81393767
Coefficiente de asimetría	-0.196607	Coefficiente de asimetría	3.65356101	Coefficiente de asimetría	6.103584705
Rango	3.18	Rango	16.43	Rango	19.23
Mínimo	0.78	Mínimo	0.65	Mínimo	0.66
Máximo	3.96	Máximo	17.08	Máximo	19.89
Cuenta	26	Cuenta	66	Cuenta	66

Tabla No. 29 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad A La Salida Del Segundo Equipo De Ósmosis Inversa (RO-02). Continuación

MARZO		ABRIL		MAYO	
Media	1.91	Media	2.195333333	Media	2.155428571
Error típico	0.1500412	Error típico	0.16947774	Error típico	0.118301127
Mediana	1.325	Mediana	1.595	Mediana	1.915
Moda	1.26	Moda	1.19	Moda	1.21
Desviación estándar	1.395207	Desviación estándar	1.312768829	Desviación estándar	0.989778244
Varianza de la muestra	1.9465027	Varianza de la muestra	1.72336226	Varianza de la muestra	0.679650973
Curtosis	3.0330262	Curtosis	0.45305395	Curtosis	2.210164646
Coefficiente de asimetría	1.7403938	Coefficiente de asimetría	1.164722551	Coefficiente de asimetría	1.279341405
Rango	6.61	Rango	5.46	Rango	4.92
Mínimo	0.59	Mínimo	0.54	Mínimo	0.95
Máximo	7.2	Máximo	6.3	Máximo	5.87
Cuenta	76	Cuenta	60	Cuenta	70
JUNIO		JULIO		AGOSTO	
Media	0.5323824	Media	0.5547561	Media	0.5255714
Error típico	0.1054492	Error típico	0.0139343	Error típico	0.0110291
Mediana	0.55	Mediana	0.53	Mediana	0.52
Moda	0.55	Moda	0.53	Moda	0.53
Desviación estándar	0.5542947	Desviación estándar	0.1261805	Desviación estándar	0.0922761
Varianza de la muestra	0.799763	Varianza de la muestra	0.0159215	Varianza de la muestra	0.0085149
Curtosis	0.7137213	Curtosis	0.3957432	Curtosis	3.2585418
Coefficiente de asimetría	1.4215658	Coefficiente de asimetría	0.6821345	Coefficiente de asimetría	1.1103004
Rango	3.42	Rango	0.56	Rango	0.58
Mínimo	0.76	Mínimo	0.35	Mínimo	0.32
Máximo	3.58	Máximo	0.93	Máximo	0.88
Cuenta	65	Cuenta	62	Cuenta	70

Tabla No. 29 Estadística Descriptiva De Los Valores De Conductividad A La Salida Del Segundo Equipo De Ósmosis Inversa (RO-02). Continuación

SEPTIEMBRE	
Media	0.4754203
Error típico	0.011183
Mediana	0.49
Moda	0.55
Desviación estándar	0.0928928
Varianza de la muestra	0.0088291
Curtosis	-0.556225
Coefficiente de asimetría	-0.364301
Rango	0.39
Mínimo	0.26
Máximo	0.65
Cuenta	69

GRÁFICO No. 8 VALORES DE CONDUCTIVIDAD EN EL AGUA PRODUCTO DEL SEGUNDO EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-02).

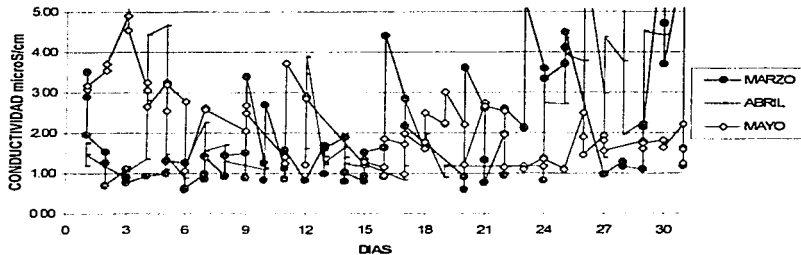


GRÁFICO No. 9 VALORES DE CONDUCTIVIDAD EN EL AGUA PRODUCTO DEL SEGUNDO EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-02).

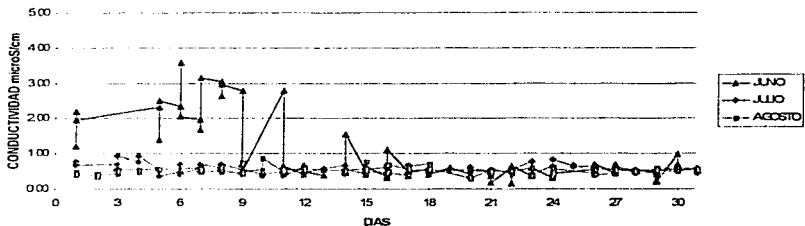


Tabla No. 30 Estadística Descriptiva Para Los Valores De Conductividad A La Salida Del Tercer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-03).

	DICIEMBRE		ENERO		FEBRERO	
Media	1.911607143	Media	2.0137273	Media	1.6846923	
Error típico	0.150002296	Error típico	0.1336879	Error típico	0.2102433	
Mediana	2.075	Mediana	2.195	Mediana	1.16	
Moda	2.34	Moda	1.14	Moda	1.27	
Desviación estándar	0.793737541	Desviación estándar	1.0850855	Desviación estándar	1.6950357	
Varianza de la muestra	0.630019284	Varianza de la muestra	1.1795816	Varianza de la muestra	2.8731462	
Curtosis	-0.789567361	Curtosis	-0.291262	Curtosis	23.686135	
Coefficiente de asimetría	-0.123472536	Coefficiente de asimetría	0.4920925	Coefficiente de asimetría	4.2034935	
Rango	3.065	Rango	4.263	Rango	12.045	
Mínimo	0.395	Mínimo	0.357	Mínimo	0.225	
Máximo	3.46	Máximo	4.63	Máximo	12.27	
Cuenta	28	Cuenta	66	Cuenta	65	

Tabla No. 30 Estadística Descriptiva Para Los Valores De Conductividad A La Salida Del Tercer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-03). Continuación

	MARZO		ABRIL		MAYO	
Media	2.477473584	Media	1.2970476	Media	1.5050429	
Error típico	0.678759734	Error típico	0.1142973	Error típico	0.0954741	
Mediana	0.693	Mediana	1	Mediana	1.525	
Moda	0.324	Moda	1.12	Moda	1.56	
Desviación estándar	5.917290171	Desviación estándar	0.9072056	Desviación estándar	0.7151279	
Varianza de la muestra	35.01432297	Varianza de la muestra	0.8230236	Varianza de la muestra	0.5114079	
Curtosis	21.25207757	Curtosis	2.1058234	Curtosis	0.6150674	
Coefficiente de asimetría	4.641169667	Coefficiente de asimetría	1.5551076	Coefficiente de asimetría	0.3295284	
Rango	34.48	Rango	3.84	Rango	3.695	
Mínimo	0.22	Mínimo	0.31	Mínimo	0.275	
Máximo	34.7	Máximo	4.15	Máximo	3.97	
Cuenta	76	Cuenta	63	Cuenta	70	
	JUNIO		JULIO		AGOSTO	
Media	0.7603332	Media	0.4081725	Media	0.3902535	
Error típico	0.0944374	Error típico	0.0127545	Error típico	0.0293552	
Mediana	0.3785	Mediana	0.379	Mediana	0.396	
Moda	0.605	Moda	0.577	Moda	0.429	
Desviación estándar	0.601326	Desviación estándar	0.1147901	Desviación estándar	0.0788282	
Varianza de la muestra	0.6421265	Varianza de la muestra	0.0131768	Varianza de la muestra	0.0062139	
Curtosis	1.2459547	Curtosis	0.1599821	Curtosis	1.0422742	
Coefficiente de asimetría	1.6385076	Coefficiente de asimetría	0.8028551	Coefficiente de asimetría	0.6562614	
Rango	2.785	Rango	0.492	Rango	0.406	
Mínimo	0.234	Mínimo	0.223	Mínimo	0.248	
Máximo	3.02	Máximo	0.715	Máximo	0.654	
Cuenta	72	Cuenta	81	Cuenta	71	

Tabla No. 30 Estadística Descriptiva Para Los Valores De Conductividad A La Salida Del Tercer Equipo De Ósmosis Inversa (RO-03). Continuación

SEPTIEMBRE	
Media	0.3561136
Error típico	0.0127119
Mediana	0.3315
Moda	0.327
Desviación estándar	0.0843209
Varianza de la muestra	0.00711
Cuosis	7.1050613
Cocficiente de asimetría	1.9442013
Rango	0.512
Mínimo	0.299
Máximo	0.721
Cuenta	44

GRÁFICO No. 10 VALORES DE CONDUCTIVIDAD EN LÍNEA EN EL AGUA PRODUCTO DEL TERCER EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-03).

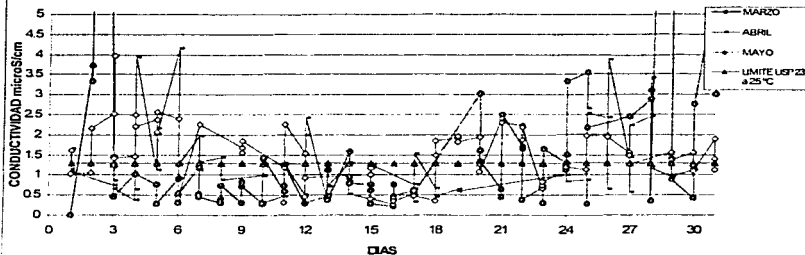


GRÁFICO No. 11 VALORES DE CONDUCTIVIDAD EN LÍNEA EN EL AGUA PRODUCTO DEL TERCER EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA (RO-03).

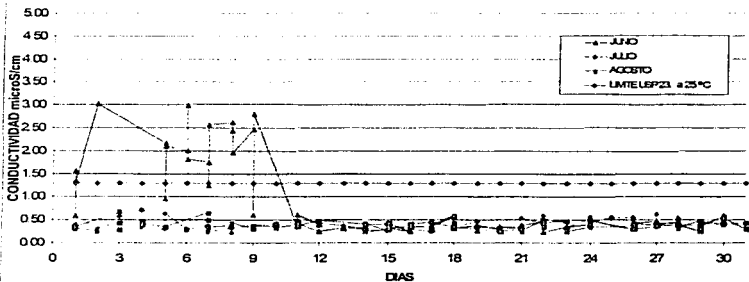


GRÁFICO No. 12 CONDUCTIVIDAD EN LÍNEA MEDIDA EN EL CIRCUITO DE DISTRIBUCIÓN DEL AGUA A EMPLEAR EN LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA. ABRIL DEL 2000.

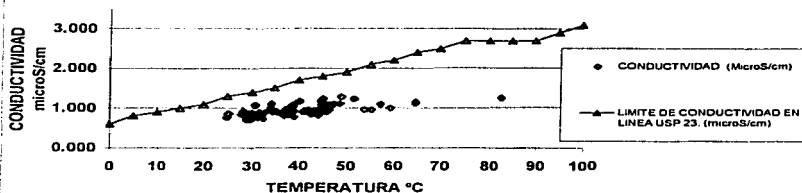


GRÁFICO No. 13 CONDUCTIVIDAD EN LÍNEA MEDIDA EN EL CIRCUITO DE DISTRIBUCIÓN DEL AGUA A EMPLEAR EN LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA. MAYO DEL 2000.

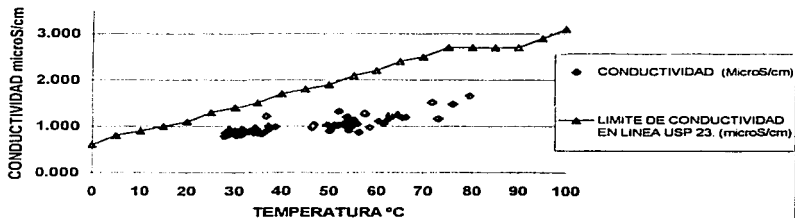
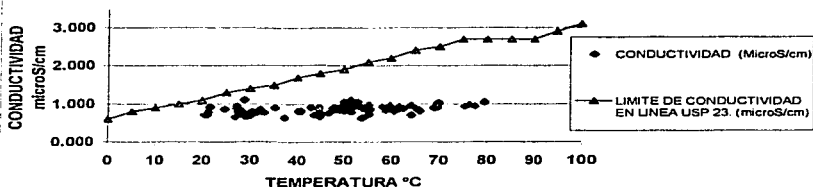
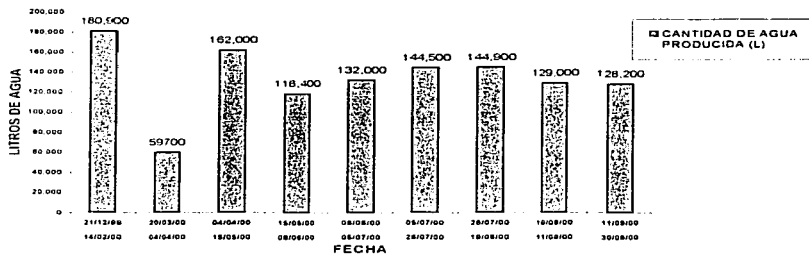


GRÁFICO No. 14 CONDUCTIVIDAD EN LÍNEA MEDIDA EN EL CIRCUITO DE DISTRIBUCIÓN DEL AGUA A EMPLEAR EN LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA. JULIO DEL 2000.



Anexo a lo anterior se realizó un estudio para determinar los periodos de tiempo y volúmenes de agua producto que es capaz de generar el lecho mixto bajo estas consideraciones de operación, con la finalidad de incluir la secuencia de operación de este nuevo paso.

GRÁFICO No. 15 CANTIDAD DE AGUA DESMINERALIZADA OBTENIDA DEL LECHO MIXTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE TRABAJO ENTRE CADA REGENERACIÓN

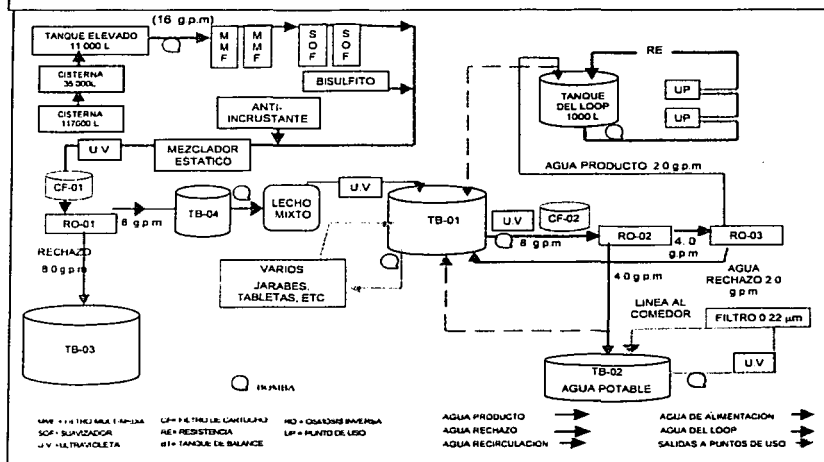


Los resultados muestran que es adecuado el manejo de esta operación y se toma la decisión de programar la regeneración del lecho mixto al alcanzar los 120 000 L de agua producida (aproximadamente cada 22 días).

Es importante mencionar que en este momento la regeneración se vuelve un paso crítico del sistema, ya que en el momento de agotarse detiene las subsiguientes operaciones.

Por último se incluye un diagrama esquemático de la nueva configuración:

Figura 16. Nueva Configuración Del Sistema De Obtención De Agua Purificada Y Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables



5. Valoración de la instrumentación crítica para considerarla dentro de un programa de calibración.

En este punto se realizó una evaluación de la funcionalidad de los instrumentos existentes, lo cual ocasiona que se tome la decisión de incluir solamente la siguiente instrumentación:

Table No. 31 Instrumentación Considerada Dentro Del Programa De Calibraciones

CLAVE	INSTRUMENTO		MARCA	MODELO
	SENSOR	TRANSMISOR		
AE-01	PH		+GF+SIGNET	2714
AE-02	CLORO		WALLACE & TIERNAN	DEPOLOX
AE-03	CONDUCTIVIDAD		POLYMETRON	Zellweger Analytics
AE-04	TEMPERATURA		thomton	251-003 30/D
AE-05	FLUJO		thomton	344-802 03/C
AE-05	CONDUCTIVIDAD		thomton	Smart sensor, 253-203 30/J
AE-07	PH		thomton	353-110
AE-08	NIVEL		thomton	347-105 15/C
AIT-03		CONDUCTIVIDAD	POLYMETRON	8125-A=0004
AIT-04		TEMP Y FLUJO	thomton	770 PC
AIT-05		COND Y pH	thomton	770 PC
AIT-05		NIVEL	thomton	770 PC
FE-02		FLUJO	+GF+SIGNET	3-2536-PO
-01	MANOMETROS		DIVERSAS MARCAS	-

Esta instrumentación será calibrada trimestralmente por parte de la empresa ACOFLU S.A. y, en el caso de los manómetros, por la empresa CAL TECHNIX.

7.3 DESARROLLO DE LOS PROCEDIMIENTOS DE SANITIZACIÓN

Una parte importante para el desarrollo de los procedimientos de operación y de la instalación de las medidas a tomar cuando sucedan desviaciones al comportamiento del sistema, recae no solamente en la evaluación química del sistema de tratamiento, sino también de su evaluación microbiológica, la cual permite establecer los agentes de sanitización a emplear, así como su frecuencia de utilización.

Partiendo de las recomendaciones de los manuales de operación para los equipos de ósmosis inversa y de las características de las membranas empleadas (fabricada en poliamida), se incluyeron los siguientes agentes químicos para el estudio:

Tabla No. 32 Agentes Químicos Empleados En Los Procedimientos De Limpieza Y Sanitización

LIMPIEZA	CONCENTRACION	COMPONENTES A RETIRAR
Acido clorhídrico	0.5 L de una solución 0.1 N a 0.5 L de agua desmineralizada, esto producirá una solución de pH 2.0-2.5	Metales oxidantes (Fe, Mn), sales inorgánicas (CaCO ₃), biopelículas, orgánicos.
Hidróxido de sodio	La cantidad varia dependiendo de la calidad del agua a emplear, la intención es tener una solución de pH 12.	Biopelículas y orgánicos.
NaEDTA/NaOH	0.1 % de ambas componentes, para tener un pH de 12 a 30 °C como máximo.	Sílice, biopelículas y orgánicos.
NaOH/ duodecilsulfato de sodio	0.1 % de ambas componentes, para tener un pH de 12 a 30 °C como máximo.	Biopelículas y orgánicos
SANITIZACIÓN	CONCENTRACION	TIEMPO DE CONTACTO
Formaldehído	2.0-3.0 %	30 a 60 minutos
Peroxido de hidrógeno Metabisulfito de sodio	Amba de 2000 ppm (0.2 %) 1.0 %	30 a 60 minutos
Metabisulfito de sodio con propilglicol	1.0% y 20% respectivamente	30 a 60 minutos
Minncare 1	0.1 %	30 a 60 minutos
Minncare 3, más peróxido de hidrógeno	Vanas	30 a 60 minutos

Nota: Para cada uno de los agentes limpiadores o sanitizantes se empleo el método llamado de recirculación, que consiste en mantener la solución limpiadora o sanitizante en un contenedor que permite suministrar los químicos al área respectiva y recuperar dicha solución, manteniendo un circuito cerrado.

A continuación se muestran los gráficos representativos de la evaluación realizada a los compuestos mencionados en la tabla No. 32

GRÁFICO No.16 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGIA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-01 SEPTIEMBRE DE 1999

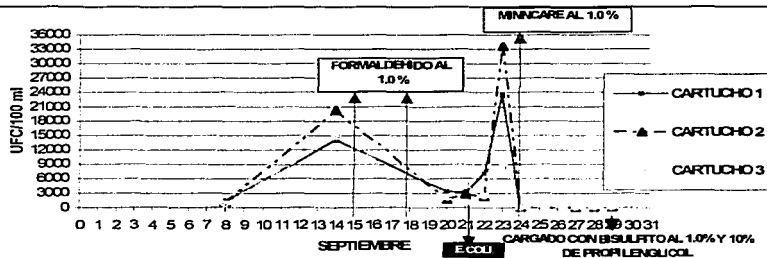


GRÁFICO No.17 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGIA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-01 OCTUBRE DE 1999

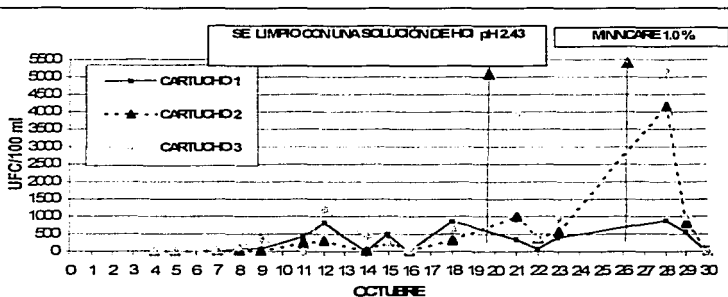


GRÁFICO No.18 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-01 NOVIEMBRE DE 1999

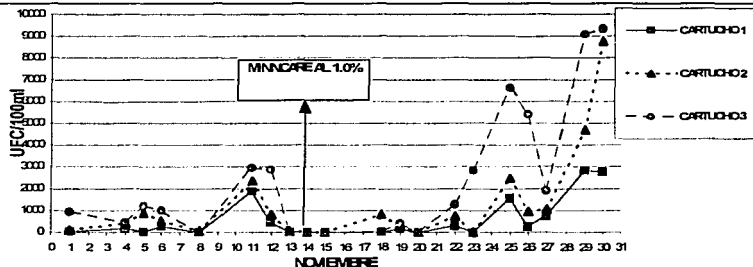


GRÁFICO No.19 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-01 DICIEMBRE DE 1999

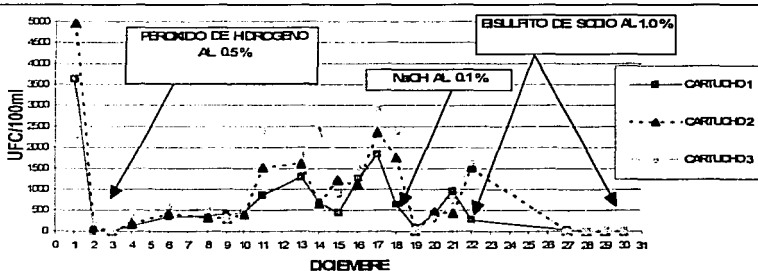


GRÁFICO No.20 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-01 ENERO DEL 2000

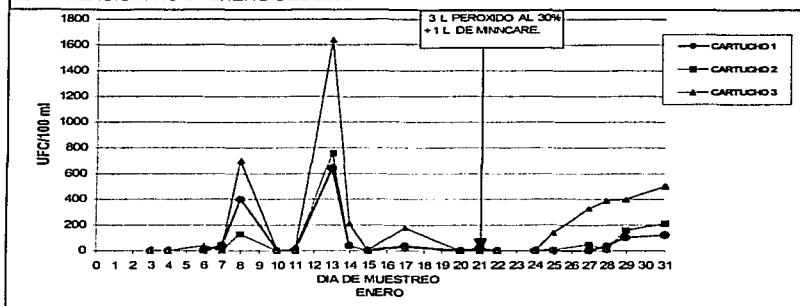
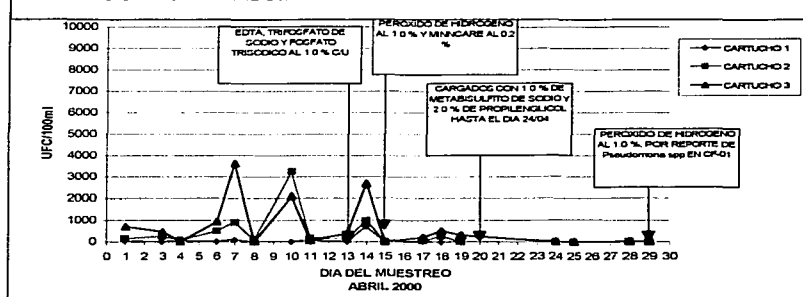


GRÁFICO No.21 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-01 ABRIL DEL 2000



Estudios similares se realizan para la ósmosis inversa dos y tres (RO-02 y RO-03):

GRÁFICO No.22 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-02 FEBRERO DEL 2000

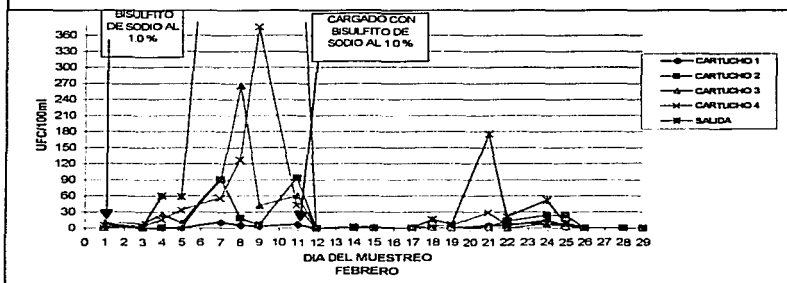


GRÁFICO No.23 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-02 MARZO DEL 2000

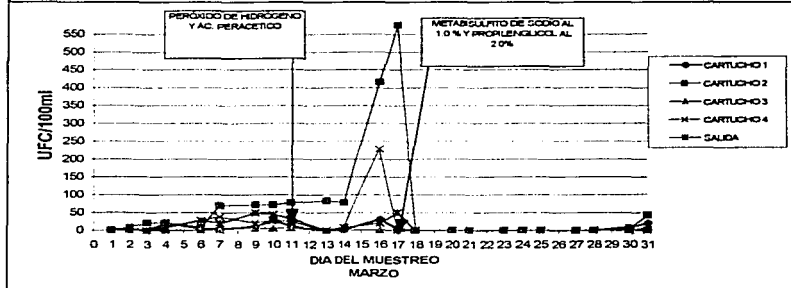


GRÁFICO No.24 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-02 MAYO DEL 2000

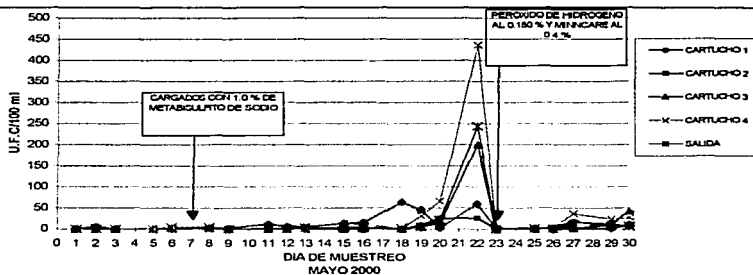


GRÁFICO No.25 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-03 FEBRERO DEL 2000

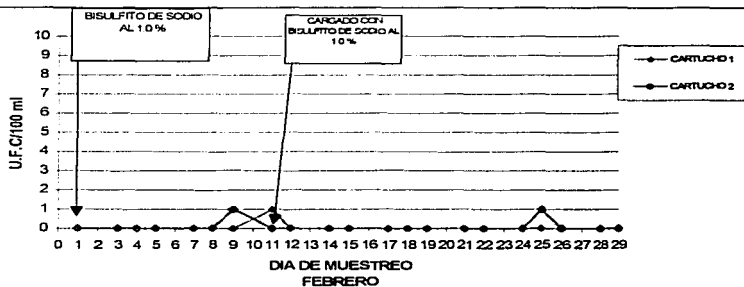


GRÁFICO No.26 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-03 MARZO DEL 2000

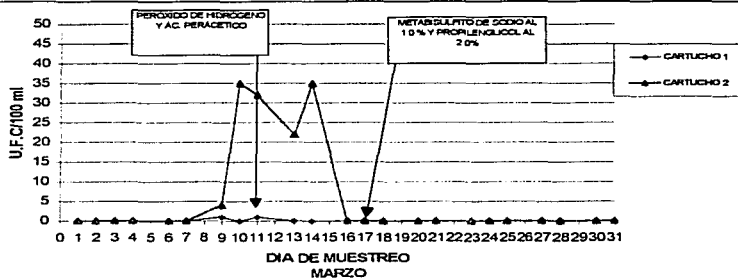
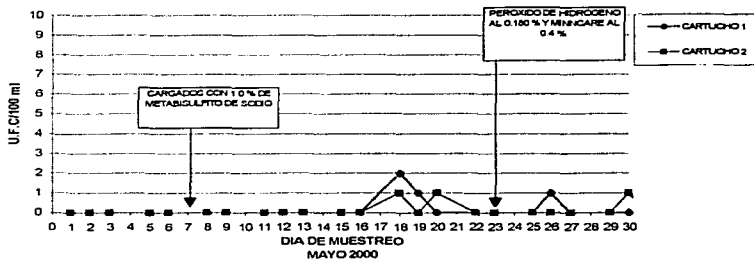


GRÁFICO No.27 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN. RO-03 MAYO DEL 2000



De igual forma se realiza un estudio del circuito de almacenamiento y distribución de agua a emplear en la fabricación de inyectables

GRÁFICO No. 28 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA A LA SALIDA DEL CIRCUITO DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA FABRICACIÓN DE INYECTABLES. ENERO DEL 2000

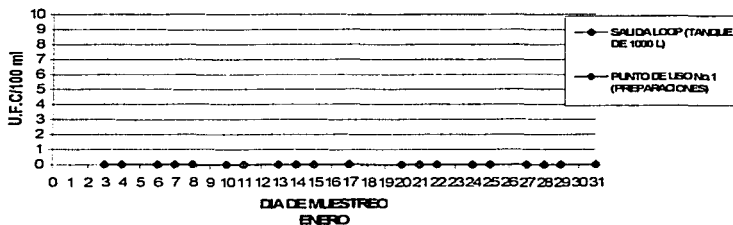


GRÁFICO No.29 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA A LA SALIDA DEL CIRCUITO DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA FABRICACIÓN DE INYECTABLES. ABRIL DEL 2000

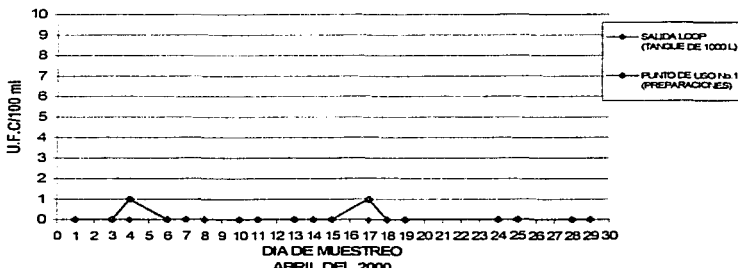


GRÁFICO No.30 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA A LA SALIDA DEL CIRCUITO DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA FABRICACIÓN DE INYECTABLES. JUNIO DEL 2000

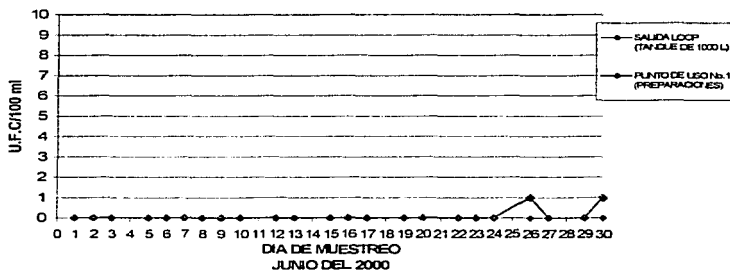
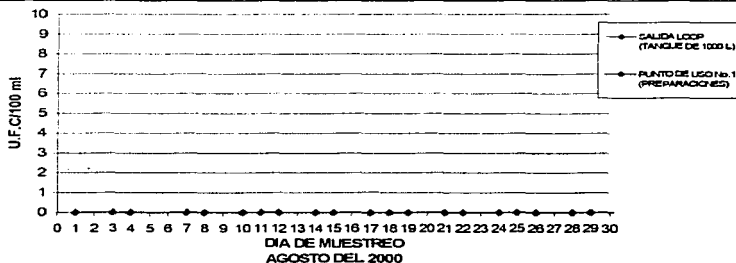


GRÁFICO No.31 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA A LA SALIDA DEL CIRCUITO DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA FABRICACIÓN DE INYECTABLES. AGOSTO DEL 2000

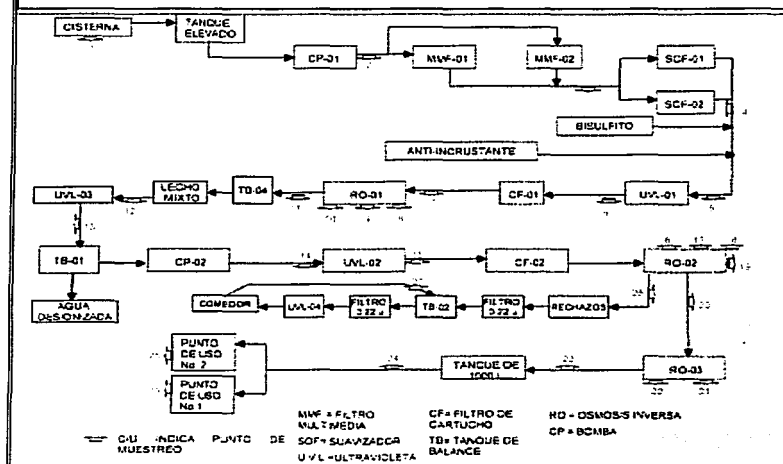


A partir de los resultados anteriores se establece lo siguiente:

1. Únicamente se emplearan los siguientes agentes de sanitización:
 - Peróxido de hidrógeno
 - Minncare®
 - Metabisulfito de sodio
 - Mezclas de Minncare® con peróxido de hidrógeno
2. Únicamente se empleara el siguiente agente de limpieza:
 - Hidróxido de sodio con EDTA.
3. Se establece que la mezcla de metabisulfito de sodio con propilenglicol será utilizada para períodos de paro prolongado (más de dos días) de los sistemas, es decir, se destinará como solución de conservación microbiológica de las membranas presentes en los equipos de ósmosis inversa.
4. Se establece que la frecuencia de sanitización para el primer equipo de ósmosis inversa RO-01 será de cada 3 ó 4 semanas, siempre y cuando no se rebase un límite de 5000 UFC/100 ml o se presenten microorganismos objetables (principalmente *pseudomonas* y *E. coli.*), en cuyo caso la sanitización será inmediata.
5. Se establece que la frecuencia de sanitización para los equipos en doble paso (RO-02 y RO-03) estará en función del desempeño observado en el segundo equipo de ósmosis inversa y podrá ser de cada dos o tres semanas, siempre y cuando el tercer equipo no rebase el límite de 10 UFC/100 ml o se presenten microorganismos objetables (principalmente *pseudomonas* y *E. coli.*), en cuyo caso la sanitización será inmediata.
6. Se establece que para el sistema de distribución del agua a emplear en la fabricación de inyectables solamente es necesario mantener el agua a una temperatura elevada y no resulta necesario el empleo de agentes químicos de sanitización. Sin embargo por cuestiones de seguridad se establece cambiar totalmente el agua del tanque de almacenamiento una vez a la semana.

Así mismo se crea el siguiente diagrama de puntos de muestreo, para el sistema de tratamiento de agua:

Figura No. 17 Puntos De Muestreo En El Sistema De Obtención De Agua Purificada, Agua Empleada En La Fabricación De Inyectables Y Su Distribución



Una vez estipulados los puntos de muestreo, de acuerdo al cambio de configuración se instala lo siguiente:

- La salida del lecho mixto será monitoreada química y microbiológicamente:
 - Cuenta total microbiana: diario
 - Cloruros, sólidos totales disueltos, conductividad y pH: cada tercer día.
- La salida de la unidad de luz ultravioleta identificada como UVL-03, será monitoreada únicamente en el aspecto microbiológico de manera diaria.

7.4 CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Una vez establecidas las condiciones anteriores y recopilada la información generada durante la etapa de adquisición e instalación del sistema de obtención de agua grado inyectable, se procede a escribir el protocolo de calificación de la instalación que deberá de registrar la documentación generada durante este tiempo, la cual mediante su asentamiento y mediante la realización de diversas pruebas permitirá evaluar si el sistema se encuentra en condiciones adecuadas para iniciar operaciones.

El protocolo de calificación de instalación debe de apegarse a las condiciones iniciales del proyecto, así como establecer, si dichas condiciones están de acuerdo a la concepción inicial, sin embargo, esto no significa que debe de exentarse los aspectos que en opinión del responsable de la validación atecten o no cumplan los estándares marcados por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y principalmente el sentido común.

Es importante mencionar que la realización de este tipo de trabajos depende en gran medida de las prioridades y compromisos que la empresa adquiere y que, desafortunadamente, los tiempos que pueden involucrar lo anterior pueden resultar demasiado largos, por lo cual a continuación se presenta la estructura propuesta para el protocolo de calificación, sin que hasta el momento de escribir este trabajo, se estipulase alguna fecha para la realización del mismo, esto implica que en esta parte no se tengan los resultados de la evaluación a la instalación del sistema de tratamiento para la obtención de agua a emplear en la fabricación de inyectables, sin embargo con la generación y recopilación de la documentación mencionada en las partes anteriores, es posible esperar que ya se encuentran asentadas las bases para su aprobación.

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustin Padilla R.

ÍNDICE

	pagina
I. INTRODUCCION	4
II. OBJETIVO	4
III. ALCANCE	4
IV. PERSONAL INVOLUCRADO	5
V. RESPONSABILIDADES	5
VI. DESCRIPCION DEL SISTEMA	6
6.1 PROPOSITO DEL SISTEMA	6
6.2 DESCRIPCION DEL PROCESO	7
VII. DIAGRAMA DE FLUJO Y/O CROQUIS DEL SISTEMA.....	13
VIII. CALIFICACION DE LA INSTALACION	16
8.1 VERIFICACION DE LOS SUMINISTROS	
8.1.1 VERIFICACION DEL AREA	16
8.1.2 REQUERIMIENTOS ELECTRICOS	17
8.1.3 AIRE COMPRIMIDO	19
8.1.4 SUMINISTRO DE AGUA	19
8.2 VERIFICACION DE LA INSTALACION DE LOS EQUIPOS DE PRETRATAMIENTO	
8.2.1 BOMBA CENTRIFUGA	22
8.2.2 FILTROS MULTIMEDIA DUPLEX	23
8.2.3 FILTROS SUAVIZADORES	25
8.2.4 BOMBAS DOSIFICADORAS SOLENOIDES	26
8.2.5 UNIDAD DE LUZ ULTRAVIOLETA	29
8.2.6 PORTACARTUCHO DE 5 O MICRAS	31

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substitye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

	8 2 7 OSMOSIS INVERSA	32
	8.2.8 TANQUE DE BALANCE	35
	8 2 9 INSTRUMENTACION	36
	8 2 10 VÁLVULAS Y TUBERÍAS	42
8 3	VERIFICACION DE LOS EQUIPOS DE OBTENCION DEL AGUA GRADO INYECTABLE	
	8 3 1 BOMBA CENTRIFUGA	43
	8 3 2 UNIDAD DE LUZ ULTRAVIOLETA	44
	8 3 3 PORTACARTUCHO DE 0 22 MICRAS.....	46
	8 3 4 OSMOSIS INVERSA NUMERO DOS	47
	8 3 5 OSMOSIS INVERSA NUMERO TRES	50
	8 3 6 INSTRUMENTACION	53
	8 3 7 VÁLVULAS Y TUBERÍA	57
8 4	VERIFICACION DE LA INSTALACION DEL TANQUE DE ALMACENAMIENTO Y LINEA DE DISTRIBUCION	
	8 4 1 TANQUE DE ALMACENAMIENTO.....	60
	8 4 2 BOMBA CENTRIFUGA	61
	8 4 3 INTERCAMBIADOR DE CALOR	62
	8 4 4 INSTRUMENTACION	63
	8 4 6 LOOP DE DISTRIBUCION DE AGUA A EMPLEAR EN LA FABRICACION DE INYECTABLES	73
8 5	TABLERO DE CONTROL	
	8 5 1 TABLERO DE CONTROL NUMERO 1	75
	8 5 2 TABLERO DE CONTROL NUMERO 2	76
	8 5 3 PROGRAMADOR LOGICO PROGRAMABLE PLC	77
8 6	DOCUMENTACION PRINCIPAL DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA A EMPLEAR EN LA FABRICACION DE INYECTABLES	

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

IX. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	81
X. RESUMEN DE RESULTADOS	82
XI. CONCLUSIONES	82
REGISTRO FINAL DE APROBACION DEL PROTOCOLO DE I.Q.	83
CONTROL DE CAMBIOS DURANTE EL PROCESO DE I.Q.	83
XII. CRITERIOS DE RE-CALIFICACION	54
XIII. REFERENCIAS	85
XIV. CERTIFICADOS DE CALIBRACION DE LA INSTRUMENTACION EMPLEADA EN LA CALIFICACION	85
ANEXOS	86

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

I. INTRODUCCIÓN

El agua es la materia prima más comúnmente utilizada en la manufactura de productos farmacéuticos, ya sea como componentes de los mismos o bien para la limpieza de los equipos, por lo cual, antes de ser utilizada debe de ser procesada para cumplir los requerimientos de calidad deseados en ella.

Las instalaciones y equipos utilizados en el control y suministro de diversos servicios que pueden estar en contacto con los insumos o productos o que tienen impacto directo sobre los mismos, son considerados como sistemas críticos. La evaluación a este tipo de sistemas es de suma importancia para garantizar su correcta operación y funcionamiento. Una importante parte de la calidad del sistema de obtención de agua a emplear en la fabricación de inyectables (sistema crítico) reside en la arquitectura, tubería, características de los equipos y tecnología a utilizar, así como de los métodos de instalación que se lleven a cabo.

II. OBJETIVO

Verificar que la instalación del sistema de pretratamiento, obtención y distribución de agua para la fabricación de inyectables cumple con las especificaciones del proyecto, su diseño, layout's (planos de descripción del sistema), planos de montaje y la función que se le ha determinado en la secuencia de operación.

III. ALCANCE

El presente protocolo aplica a la calificación de la instalación del sistema de pretratamiento, obtención y distribución de agua para la fabricación de inyectable, y no a los subsistemas que de ellos se deriven o tanques de almacenamiento empleados después de los puntos de uso.

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página # de 85
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboro: QFB Marco Antonio González L.	Reviso: QFB Victor M. Guido G.	Aprobo: QFB. Agustín Padilla R.

IV. PERSONAL INVOLUCRADO

- Dirección de operaciones
- Jefatura del departamento de líquidos
- Departamento de validación de procesos
- Ingeniería y proyectos
- Gerencia de garantía de calidad

V. RESPONSABILIDADES

- 5.1 Es responsabilidad de la dirección de operaciones lo siguiente:
 - 5.1.1 La revisión y autorización del presente protocolo.
 - 5.1.2 Asumir el compromiso de las recomendaciones que se desprendan del actual documento.
- 5.2 Es responsabilidad de ingeniería y proyectos lo siguiente:
 - 5.2.1 Proveer los datos técnicos.
 - 5.2.2 Proporcionar los manuales y documentación necesaria para la realización de la calificación.
 - 5.2.3 Facilitar la comunicación con los diversos proveedores, con la finalidad de solicitar la documentación, correcciones o modificaciones relativas al sistema.
- 5.3 Es responsabilidad del departamento de validación de procesos lo siguiente:
 - 5.3.1 Revisar, corregir y verificar que se lleve a cabo el trabajo definido en el protocolo.
 - 5.3.2 Mantener vigentes las calibraciones de la instrumentación presente en el sistema de pretratamiento y tratamiento del agua empleada en la fabricación de inyectable.

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

- 5.3.3 Definir y proveer operadoras) para la realización del manejo de operación de los diferentes componentes del sistema
- 5.3.4 La elaboración del reporte
- 5.3.5 La elaboración de los PNO's correspondientes.
- 5.4 Es responsabilidad de la jefatura de líquidos revisar este protocolo.
- 5.5 Es responsabilidad de la gerencia de garantía de calidad, revisar este protocolo y designar personal para verificar la ejecución del mismo.

VI. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA

La descripción del sistema ya ha sido mencionada en el plan de trabajo, por lo cual no se mencionará aquí.

VII. DIAGRAMA DE FLUJO Y/O CROQUIS DEL SISTEMA.

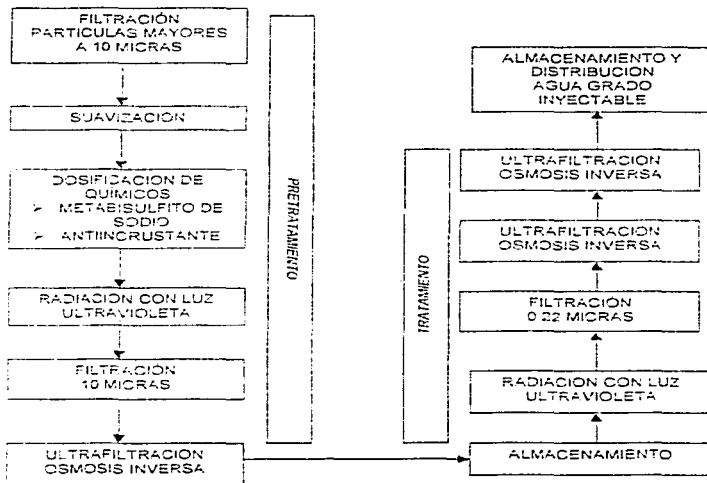
De igual forma, los diagramas de flujo también ya ha sido colocados (figuras 9 y 10), sin embargo la figura 3 de este protocolo no ha sido mencionada por lo cual, se coloca a continuación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Figura No. 3 Diagrama De Bloque De Las Operaciones Involucras En El Proceso De Tratamiento Del Agua A Emplear En La Fabricación De Inyectables



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisa: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

VIII. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Debido a lo extenso de las pruebas solamente se presentaran algunas a manera de ejemplo

Verificación de los suministros

Verificación del área

CUARTO No. 1

VERIFICACIÓN DE ESTRUCTURA	SI	NO
El espacio permite la correcta instalación de los equipos, así como su fácil mantenimiento		
Tome la temperatura del cuarto a las siguientes horas 10:00 AM		
14:00 PM		
18:00 PM		
Anote clave y fecha de calibración del termómetro		
Cuenta con guarda	SI	NO
Cuenta con ventilación	SI	NO
La iluminación es la adecuada para permitir la operación y mantenimiento a los equipos, accesorios e instrumentos	SI	NO
Cuenta con líneas de drenaje	SI	NO
Las líneas de drenaje permiten el desahogue adecuado de los volúmenes de líquidos maneados	SI	NO
Las condiciones del cuarto son adecuadas para mantener las buenas prácticas de fabricación	SI	NO

Realizó: _____ Verificó: _____ Fecha: _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 85
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisa: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB, Agustín Padilla R.

CUARTO No. 2

VERIFICACIÓN DE ESTRUCTURA	SI	NO
El espacio permite la correcta instalación de los equipos, así como su fácil mantenimiento		
Tiene la temperatura del cuano a las siguientes horas		
10:00 AM		
14:00 PM		
18:00 PM		
Ante clave, número de informe y fecha de la calibración del termómetro		
Se cuenta con sistema de regulación de la temperatura	SI	NO
Cuenta con puerta	SI	NO
Cuenta con ventanas	SI	NO
Las ventanas son de doble vidrio y selladas	SI	NO
La iluminación es la adecuada para la operación y mantenimiento a los equipos, accesorios e instrumentos.	SI	NO
Cuenta con líneas de drenaje	SI	NO
Las líneas de drenaje permiten el desahogue adecuado de los volúmenes de líquidos manejados	SI	NO
El espacio presenta acabados tipo sanitario	SI	NO
Las tuberías eléctricas se encuentran ocultas	SI	NO

Requisitos eléctricos:

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	SI	NO
La fuente de energía principal es de una capacidad superior al 20% de la demanda total del sistema de tratamiento de agua (250 Amperes)	SI	NO
Los interruptores de comando se encuentran claramente identificados	SI	NO
El sistema de cableado se encuentra protegido de modo ambiente en tubería rígida	SI	NO

Realizo: _____ **Verifico:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Suministro de agua

A) Bomba de suministro de agua al tanque elevado

IDENTIFICACION Y CARACTERISTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación	CP-07	No. de serie	A27968
Localización	Cisterna	No. de impulsores	1
Proveedor	CBISA	Motoral	Fo. Fo.
Marca	Spines Marmosa	Diseño	NEMA B
Modelo	15A-2-E	Precisión máx.	230 psi
		Temperatura máx.	40 °C

VERIFICACION DE INSTALACIÓN

La bomba se encuentra colocada en un lugar bien ventilado, pero protegido del medio ambiente.	SI	NO
Se encuentra a su vez, sobre una base firme y debidamente soportada.	SI	NO
Se cuenta con purga de aire.	SI	NO
La bomba de agua está nivelada.	SI	NO
La tubería de succión es de 1/2" e impulsada.	SI	NO
La tubería de salida es de 1/2" e impulsada.	SI	NO
El codo más cercano a la alimentación de la bomba se encuentra a una distancia no menor a 5 veces el diámetro del tubo. Aproximadamente 15 pulgadas.	SI	NO
Las juntas están perfectamente selladas.	SI	NO
La brida de la tubería se encuentra colocada a una altura no mayor a cuatro veces el diámetro de la tubería. Aproximadamente 10 pulgadas.	SI	NO
Existe válvula de cierre a la salida de la bomba.	SI	NO
Se cuenta con manómetro de salida.	SI	NO
Fecha de calibración y No. de informe.		
Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas de la intemperie.	SI	NO
La bomba cuenta con protector de sobrecorriente para las siguientes condiciones de alimentación de corriente:		
A 440 V un amperaje de 2.7		
A 220 V un amperaje de 5.4		NO
El amperaje máximo del protector no deberá ser mayor al 50 % del amperaje nominal.		
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad.	SI	NO

Realizó:

Verificó:

Fecha:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituto a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB, Agustín Padilla R.

Con la ayuda de un voltímetro y amperímetro calibrado verifique lo siguiente:

CONCEPTO	CONDICIONES DE OPERACIÓN ELÉCTRICA	
	RANGO DE OPERACIÓN ESPECIFICADO	LECTURA
Voltaje	440V, 220V/± 10%	
Corriente	2.75 A AMPERES	

Verifique que exista la siguiente documentación:

Manual de operación	SI	NO
Piezas de reemplazo	SI	NO
Procedimiento de conexión	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO

B) Bomba de suministro de hipoclorito de sodio hacia el tanque elevado

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación	DP-C4	Modelo	C-630 P
Localización	Cisterna	No de serie	GL 2242
Proveedor	USE FILTER	Salida de alimentación	2.4 GPM
Marca	Blue White Industries	Presión max.	125 psi

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

La bomba se encuentra colocada en un lugar bien ventilado, pero protegida del medio ambiente	SI	NO
Se encuentra a su vez sobre una base firme y soportada. No debe de existir movimiento de parte de la bomba	SI	NO
Se cuenta con purga	SI	NO
La bomba se encuentra nivelada	SI	NO
El material de la tubería es de PVC de agua 80 o cualquier otro material capaz de soportar al menos un 20 % más de la presión máxima de trabajo	SI	NO
El sistema de tubería se encuentra soportado de la forma que no exista movimiento de la tubería	SI	NO
Se detecta la presencia de algún tipo de fuga en la línea	SI	NO
En caso afirmativo indique donde		

Realizó: _____ Verificó: _____ Fecha: _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio Gonzalez L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Indique el tipo de uniones presentes

Las conexiones electricas se encuentran protegidas de la intemperie	SI	NO
La alimentacion de la bomba parte de un termomagnético	SI	NO
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO
Se cuenta con valvula check en el punto de dosificacion	SI	NO
La valvula check dosifica correctamente el hipoclorito de sodio de ser no existen fugas o discargas excesivas.	SI	NO

Empleando una probeta de 10 ml graduada mida el volumen obtenido en funcion del numero situado en la bomba. realice las lecturas por intervalos de tiempo de 2 minutos. Llene la siguiente tabla:

NUMERO PARA LA DOSIFICACION ESPECIFICADA EN LA BOMBA	CONDICIONES DE OPERACION		
	1*	2*	3*
1			
2			
3			

Con la ayuda de un voltmetro, calibreado verifique lo siguiente:

CONCEPTO	CONDICIONES DE ALIMENTACION ELECTRICA	
	RANGO DE OPERACION ESPECIFICADO	LECTURA
VOLTAJE	115 V ± 10 %	

Verifique que exista la siguiente documentación:

Manual de operacion	SI	NO
Piezas de repuesto	SI	NO
Procedimiento de operacion	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

209

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisa: QFB Victor M. Guido G.	Aproba: QFB. Agustín Padilla R.

Osmosis Inversa

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interna	RO-01	Modelo	ROSLH 3180
Localización	Cuarto No. 1	No. de serie	116530
Proveedor	U.S. FILTER	QPD	16550 a 25°C
Marca	U.S. FILTER	Modelo del controlador	200
Tipo	Industrial	No. de serie del controlador	6741
Presión máx. de operación	320 psig	Voltaje del controlador	24 V

PORTAMEMBRANAS (VESSEL Y MEMBRANAS)			
Marca	FILMTEC	Presión máxima de operación del vessel	650 psi (4.1 MPa)
No. de membranas	5	Rango de temperatura de operación	-7 a 45 °C
Arreglo por portamembranas	2:1	Tolerancia al cloro de las membranas	< 0.1 ppm
Modelo de las membranas	SA330-440	Máximo flujo de alimentación	~4 GPM
Tipo de membrana	Felícula de capa (thin film) en espiral	Índice Máximo de Ensamblamiento	5

MOTOR Y BOMBA			
Modelo	GRUNDFOS	P	10 HP
Tipo	GRUNDFOS	Q	42 GPM
Tipo de arrancador magnético	SPRECHER	H	530 feet
	SCHULZ		
Térmico	Relevador de sobrecarga	Presión máxima	335 psi
Voltaje de la bobina	24 V	n	~450 t.p.m
		Fases	3

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL TABLERO DE CONTROL		
Se encuentra etiquetado de la forma que no existan movimientos en la unidad	SI	NO
Las conexiones se encuentran ajustadas de la forma que no existan cables sueltos o flojos	SI	NO
Las conexiones se encuentran identificadas	SI	NO
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO
La unidad se encuentra protegida del medio ambiente	SI	NO

Realizo: _____ **Verifico:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Verifique la siguiente documentación:

Manual de operación	SI	NO	NA
Diagramas esquemáticos	SI	NO	NA
Diagrama de instalación	SI	NO	NA
Piezas de reemplazo	SI	NO	NA
Procedimiento de limpieza	SI	NO	NA
Procedimiento de operación	SI	NO	NA
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO	NA
Certificado de calidad	SI	NO	NA

NA, no aplica

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE LA BOMBA		
La bomba se encuentra colocada en un lugar seco y bien ventilado	SI	NO
Se encuentra montada verticalmente y separada del piso	SI	NO
Se encuentra a su vez sobre una base de concreto firme	SI	NO
Se cuenta con purga de aire	SI	NO
La bomba se encuentra nivelada	SI	NO
La tubería de succión es de 1.5 pulgadas	SI	NO
La tubería de salida es igual o menor a la de succión	SI	NO
La tubería de salida en la bomba se compone de acero inoxidable trafilado	SI	NO
Se cuenta con manómetro de registro de la presión		
Fecha de calibración y número de certificado		
Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas del medio ambiente	SI	NO
La bomba cuenta con protector de sobrecorriente de disparo inmediato para un amperaje de 235-230/460 Volts	SI	NO
25-24/12 Amperes		
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO

Con la ayuda de un voltímetro, amperímetro y velocímetro calibrados verifique lo siguiente:

CONDICIONES DE OPERACIÓN ELÉCTRICA

CONCEPTO	RANGO DE OPERACIÓN ESPECIFICADO	LECTURA
Voltaje	235-230/460 ± 1% %	
Corriente	25-24/12	
Velocidad de rotación del motor	3450 r.p.m ± 5%	

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substitye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboro: QFB Marco Antonio González L.	Reviso: QFB Victor M. Guido G.	Aprobo: QFB. Agustín Padilla R.

Verifique que la bomba cuente con la siguiente documentación:

Manual de operación	SI	NO
Diagramas esquemáticos	SI	NO
Diagramas de instalación	SI	NO
Piezas de repuesto	SI	NO
Procedimiento de operación	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO
Curva de desempeño	SI	NO

Instrumentación

A) Sensor y transmisor de pH

IDENTIFICACION Y CARACTERISTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	Transmisor AT-01	Proveedor	U.S.FILTER
Localización	Sensor AE-01	Marca	-GF-SIGNET
AMPLIFICADOR			
Modelo	2720	Presión máx.	100 psi a: 65°C
No. de serie	511	Cuerpo del sensor	CPVC
Impedancia de entrada	> 10 ¹¹ Ohm	Junta de anillo	Viton
Temp. De operación	0 A 55 °C	Junta del electrodo	Poliuretano U-HMW poroso

ELECTRODO			
Modelo	2714	Unid. del electrodo de referencia	Tipo coaxial (doble)
No. de serie	511	Electrolito de union	5.5 M KOH (adsorbente), 1M KCl saturado con AgCl (atras)
Punta del sensor	Vidrio plano	Presión máx.	100 psi a: 65°C
Intervalo	0 A 14 pH	Cuerpo del sensor	CPVC
Temp. De operación	0 A 55 °C	Junta de anillo	Viton
Tempo de respuesta	Meno: a 5 Seg	Junta del electrodo	Poliuretano U-HMW poroso
Compensación por temperatura	SI	Voltaje equilibrado	= 185 mV, 0 ± 0.25 pH max

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisa: QFB Victor M. Guido G.	Aprobo: QFB. Agustín Padilla R.

TRANSMISOR			
Modelo	8710	Corriente de salida	4 a 20 mA
No. de serie	69800267408	housing	NEMA 4/IP65
Circuito de poder	10 a 30 VCD	Temp. de operación electrónica	-15 a 70 °C

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

El sensor se encuentra colocado verticalmente, con una desviación menor a ± 20°	SI	NO
El sensor y transmisor se aceptan adecuadamente (no existen movimientos entre ellos)	SI	NO
Existe algún tipo de mezcla de gases previo al punto de la sonda	SI	NO
El sensor se encuentra aislado de todos, válvulas y líneas, si tienen C.E.M	SI	NO
La presión en la tubería es mayor a 100 PSI	SI	NO
El sensor puede ser retirado fácilmente de la línea para su mantenimiento y calibración	SI	NO
El transmisor se encuentra montado en un lugar protegido de la humedad	SI	NO
En el transmisor se aprecia perfectamente la lectura	SI	NO
Los controles del transmisor funcionan de acuerdo a su función	SI	NO
La instalación cumple el cumplimiento de ambos	SI	NO
Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas de contacto con el liquido	SI	NO

Verifique la siguiente documentación

Manua. de operación	SI	NO	NA
Diagramas esquemáticos	SI	NO	NA
Diagramas de instalación	SI	NO	NA
Planes de terreno	SI	NO	NA
Procedimiento de limpieza	SI	NO	NA
Procedimiento de operación	SI	NO	NA
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO	NA
Certificado de calidad	SI	NO	NA
Procedimiento de calibración	SI	NO	NA

Añote la fecha de la última calibración así como No. De certificado de las soluciones de referencia

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

B) Sensor y transmisor de cloro

IDENTIFICACION Y CARACTERISTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación	Transmisor: AT-02	Marca	WALLACE & TIERNAL
Interno	Serie: AE-C2		
Localización	Cuanto No: 1. Tubería	Modelo	DEPOLOX 3
Proveedor	U.S. FILTER		

SENSOR			
No. de serie	U-95220	Flujo máximo	580 ml/min
Temp. De compensación	2 a 51°C	Presión máx.	5 a 62 ps.
Temp. De trabajo	2 a 51°C	Electrodos	Cobre y platino

TRANSMISOR			
Modelo	U-95213	Compensación por temperatura	SI
No. de serie	ED-91302	Señal de entrada	4 a 100 microA (corriente de la celda de medición)
Voltaje	115 VCA.	Señal de salida	4 a 20 mA, 300 Ohm máx.
Amperaje	2 A	Housing	NEMA 13

VERIFICACION DE INSTALACION

El sensor se encuentra calibrado lo mas cercano posible a punto de medición	SI	NO
Se cuenta con válvula de cierre de alimentación al sensor	SI	NO
Se cuenta con regulador de flujo	SI	NO
El regulador de flujo cuenta con manómetro	SI	NO
Fecha de calibración y número del informe		
El sensor cuenta con arena para su pulimento	SI	NO
En el transmisor se aprecia perfectamente la lectura	SI	NO
Los controles del transmisor funcionan de acuerdo a lo esperado	SI	NO
La instalación facilita el mantenimiento de ambos	SI	NO
Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas del contacto con el líquido	SI	NO
Se cuenta con opción de apagado manual	SI	NO
Se cuenta con fusible de protección	SI	NO

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Titulo: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86.
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboro: QFB Marco Antonio González L.	Reviso: QFB Victor M. Guido G.	Aprobo: QFB. Agustín Padilla R.

Verifique la siguiente documentación:

Manual de operación	SI	NO	NA
Diagramas esquemáticos	SI	NO	NA
Diagramas de instalación	SI	NO	NA
Piezas de reemplazo	SI	NO	NA
Procedimiento de limpieza	SI	NO	NA
Procedimiento de operación	SI	NO	NA
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO	NA
Procedimiento de calibración	SI	NO	NA
Añote la fecha de la última calibración, así como No. De certificado de la(s) solución(es) de referencia			

Valvulas y tuberías

VERIFICACION DE INSTALACION DEL PRETRATAMIENTO		
La tubería del pretratamiento es de PVC según 80	SI	NO
La tubería de la salida del tanque TB-01 a segundo equipo de osmosis corresponde a PVC según 80 e acero inoxidable 316	SI	NO
La tubería es suficiente para resistir al menos un 25% más de la presión máxima de trabajo (aproximadamente 80 psig)	SI	NO
Se cuenta con válvulas de muestra del mismo material que la tubería	SI	NO
Las válvulas son las indicadas para soportar la máxima presión de trabajo	SI	NO
Las válvulas trabajan adecuadamente, es decir se abren y cierran fácilmente	SI	NO
Las válvulas no presentan problemas al encontrarse totalmente cerradas	SI	NO
Las líneas se encuentran soportadas, la distancia entre cada soporte no deberá ser mayor a 2 m.	SI	NO
Las uniones en el pretratamiento son pegadas	SI	NO
Inspeccione visualmente la tubería e indique si existen fugas; en la línea, si la respuesta es afirmativa mencione donde:	SI	NO

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INECTABLES.		Página No # de 65
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboro: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Verificación De La Instalación De Los Equipos De Obtención Del Agua Grado Inyectable

Bomba centrífuga

IDENTIFICACION Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	CP-02	Material del impulsor	AlSi 304 SS
Localización	Salida TB-01	Eje de la bomba	AlSi 316 SS
Proveedor	Baldor	C	11 GPM
Marca	GRUNDOS	P	1 HP
Tipo	GR240	n	3450 r.p.m.
Modelo	B4000052	H	145 alimentación.
No. de serie	9326MX5-2	Presión máx.	30' psi
No. de impulsores	1	Temperatura máx.	250 °F

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

La bomba se encuentra colocada en un lugar seco y bien ventilado	SI	NO
Se encuentra montada verticalmente y separada del piso	SI	NO
Las juntas estan perfectamente selladas.	SI	NO
Se encuentra a su vez sobre una base de concreto firme	SI	NO
Se cuenta con purga de aire	SI	NO
La bomba se encuentra nivelada	SI	NO
La tubería de succión es de 1/2 pulgada	SI	NO
La tubería de salida es menor o igual a la de succión	SI	NO
La tubería es de PVC celular 60 o acero inoxidable 314	SI	NO
Existen valvulas de cierre para la alimentación y salida	SI	NO
Se cuenta con manómetro de salida	SI	NO
Fecha de calibración y número del certificado		
Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas de la intemperie	SI	NO
La bomba cuenta con protector de sobrecorriente (se dispara inmediato) de acuerdo al voltaje en la línea 208-230/450 Volts 3-7.3 8'1 E Amperes	SI	NO
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substuye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Con la ayuda de un voltímetro, amperímetro y velocímetro calibrados verifique lo siguiente:

CONCEPTO	CONDICIONES DE OPERACIÓN ELÉCTRICA	
	RANGO DE OPERACIÓN ESPECIFICADO	LECTURA
Voltaje	208-240/450 ± 10%	
Corriente	3-7.3 6" E	
Velocidad de rotación del motor	3450 r.p.m. ± 5%	

Verifique que la bomba cuente con la siguiente documentación:

Manual de operación	SI	NO
Diagramas esquemáticos	SI	NO
Diagrama de instalación	SI	NO
Piezas de reemplazo	SI	NO
Procedimiento de operación	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO
Curva de desempeño	SI	NO

Lámpara de luz ultravioleta

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	UVL-02	Volt	120
Localización	Cuarto N.º 2	Amperaje	0.51 A
Proveedor	U S FILTER	Flujo máximo para agua cruda	10 GPM
Marca	AQUALINE	No. de lámparas	1
Modelo	SL-1	Ventilador: interno	No presenta
No. de serie	FS 8908		

Realizó: _____ Verificó: _____ Fecha: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

VERIFICACION DE INSTALACION

Se encuentra montada verticalmente	SI	NO
Se encuentra soportada de tal forma que no existan movimientos en la unidad	SI	NO
La presión de alimentación es menor a los 100 psig	SI	NO
Cuenta con válvula de muestreo a la entrada	SI	NO
Cuenta con válvula de muestreo a la salida	SI	NO
Cuenta con reloj indicador de horas de servicio de la lámpara	SI	NO
Cuenta con indicador de encendido de la lámpara	SI	NO
Cuenta con fusible de protección	SI	NO
Cuenta con sistema de apagado y encendido manual	SI	NO
El contenedor de la manga y lámpara es de acero inoxidable	SI	NO
Se observa la presencia de fugas	SI	NO
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO

Con la ayuda de un voltímetro y amperímetro calibrados verifique lo siguiente:

CONDICIONES DE REQUERIMIENTOS ELÉCTRICOS

CONCEPTO	RAT. DE OPERACION ESPECIFICADO	LECTURA
Voltaje	115 VCA ± 10%	
Corriente de la unidad	≤ 51 A	

Verifique la siguiente documentación

Manual de operación	SI	NO
Diagramas esquemáticos	SI	NO
Diagramas de instalación	SI	NO
Piezas de reemplazo	SI	NO
Procedimiento de operación	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituto a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Verifique la siguiente documentación:

Procedimiento de operación	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO
Certificado de calidad del material de construcción para el portamembrano	SI	NO
Certificado de calidad de los filtros	SI	NO

Osmosis inversa número dos

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO

Código de identificación interno	RC-02	Modelo	ROSLH 1060SS
Localización	Cuadro No. 2	No. de serie	118564.02
Proveedor	U.S. FILTER	QFD	6400 a 25°C
Marca	U.S. FILTER	Modelo del controlador	GW-2000
Tipo	Grado medico	No. de serie del controlador	6747
Presión máx. de operación	225 psig	Voltaje de controlador	24 V

PORTAMEMBRANAS (VESSEL) Y MEMBRANAS

Marca	FILMTEC	Rango de temperatura de operación	-7 a 45 °C
No. de membranas	4	Tolerancia al cloro de las membranas	0.0 ppm
Arreglo por portamembranas	1 1 1 1	SD:	5
Modelo de las membranas	RO-404C-PF	Temp. De operación	1-45 °C
Tipo de membrana	Película delgada (thin film) en espiral	Rango de pH de operación	4-11
Presión máxima de operación del vessel	600 psi. (4.1 MPa)		

Realizó: _____ Verificó: _____ Fecha: _____

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisa: QFB Victor M. Guido G.	Aproba: QFB. Agustín Padilla R.

MOTOR Y BOMBA			
Clase	MARATHON	Nc. De modelo de la bomba	10GN600F11XX
Modelo	5VN3C17F532SF P	Marca	PROCON
Tipo de arrancador magnético	SPRECHER SCHJL4	Serie	3600
Protección termica	Automática	Cuerpo	Aceró inoxidable
No. serie	0121990E	Velocidad nominal	1.725 R.P.M
P	2 HP	Freción máx. de descarga	250 psi
n	1725 r.p.m.	Rotación	En el sentido de la agujas del reloj
Fases	3		

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL TABLERO DE CONTROL

Se encuentra sobotado de tal forma que no existan movimientos en la unidad	SI	NO
Las conexiones se encuentran ajustadas de tal forma que no existan cables sueltos o flojos	SI	NO
Las conexiones se encuentran identificadas	SI	NO
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO
La unidad se encuentra protegida del medio ambiente	SI	NO

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL EQUIPO DE OSMÓSIS INVERSA

Se encuentra adecuadamente sobotado y separado de piso	SI	NO
Se encuentra a su vez sobre una base de concreto firme	SI	NO
Las conexiones se encuentran correctamente ajustadas	SI	NO
La instrumentación del equipo se encuentra identificada	SI	NO
Los rechazos son libremente dirigidos hacia las líneas estibadas	SI	NO
Se aprecia la existencia de fugas en el equipo	SI	NO
La tubería de alimentación, rechazo y producto se encuentra sobotada	SI	NO
Las válvulas de compuerta cierran y abren adecuadamente	SI	NO
El material de la tubería de alimentación corresponde a acero inoxidable 304	SI	NO
El material de la tubería de salida corresponde a acero inoxidable 316L	SI	NO
La tubería de salida se encuentra pasivada	SI	NO
Fecha de la pasivación		

Realizo: _____ **Verifico:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE LA BOMBA

La bomba se encuentra colocada en un lugar seco y bien ventilado	SI	NO
Se encuentra montada horizontalmente y separada del piso	SI	NO
Se encuentra a su vez sobre una base firme	SI	NO
Se cuenta con purga de aire	SI	NO
La bomba se encuentra nivelada	SI	NO
La tubería de succión es de 1 1/2 in	SI	NO
La tubería de salida es igual o menor a la de succión	SI	NO
La tubería es lo suficientemente resistente a la presión de salida de la bomba.	SI	NO
Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas del medio ambiente	SI	NO
La bomba cuenta con protector de sobrecorriente adecuado a su amperaje (6 Amperes)	SI	NO
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO

Con la ayuda de un voltímetro, amperímetro y velocímetro calibrados verifique lo siguiente:
CONDICIONES DE OPERACIÓN ELÉCTRICA

CONCEPTO	RANGO DE OPERACIÓN ESPECIFICADO	LECTURA
Voltaje	208 ± 10 %	
Corriente	6 amperes	
Velocidad de rotación del motor	1725 r.p.m. ± 5%	

Verifique que la bomba cuente con la siguiente documentación:

Manual de operación	SI	NO
Diagramas esquemáticos	SI	NO
Diagramas de instalación	SI	NO
Piezas de reemplazo	SI	NO
Procedimiento de operación	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO
Curva de desempeño	SI	NO

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituto a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Válvulas y tuberías

VERIFICACION DE LA INSTALACION DE LAS VALVULAS Y TUBERIAS DEL SISTEMA DE OBTENCIÓN DEL AGUA A EMPLEAR EN LA FABRICACION DE INYECTABLES		
La tubería es suficiente para resistir al menos un 20% más de la presión máxima a soportar.	SI	NO
Se cuenta con válvulas de muestreo del mismo material que la tubería	SI	NO
Las válvulas son las indicadas para soportar la máxima presión	SI	NO
Las uniones en el sistema de tratamiento son tipo clamp o mediante soldadura orbital.	SI	NO
Las válvulas trabajan adecuadamente, es decir, abren y cierran fácilmente, sin presentar fugas.	SI	NO
Las líneas se encuentran soportadas, la distancia entre cada soporte no deberá ser mayor a 2 m.	SI	NO
Inspeccione visualmente la tubería e indique si existe(n) fugas; en la línea, si la respuesta es afirmativa, mencione donde.	SI	NO

TUBERIA DE ACERO INOXIDABLE 316 COLOCADA A LA SALIDA DE LA RO-02 Y RO-03		
La tubería es de tipo sanitario con pulido interior	SI	NO
El contenido de azufre es igual o menor al 0.030 %	SI	NO
Sus conexiones son en clamp o soldadura orbital	SI	NO
Las líneas se encuentran soportadas, la distancia entre cada soporte no deberá ser mayor a 2 m.	SI	NO
La conexión para las válvulas de muestreo a la salida de los equipos es de una longitud menor a las 6 veces el diámetro de la tubería. Añote el valor	SI	NO
Las T es para la instrumentación situada a la salida de los equipos es de una longitud menor a 6 veces el diámetro de la tubería. Añote clave del instrumento y valor	SI	NO
Las válvulas son en acero inoxidable de diafragma y con union clamp	SI	NO
La pendiente de la tubería facilita el vaciado del líquido	SI	NO

Realizó: _____ Verificó: _____ Fecha: _____

224

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Soldadura orbital		
El color de la soldadura es muy similar al de la tubería, es decir no se aprecian zonas de colores oscuros al fondo de la soldadura	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Existe resqueadura en la tubería	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Se observa la presencia de grietas	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
El cordón externo no rebasa dos veces el espesor de material base	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

Verificación De La Instalación De: Tanque De Almacenamiento Y Línea De Distribución

Tanque de almacenamiento

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	TA-C1	Material del tanque	Acero inoxidable 316L
Localización	Cuarto No 2	Presión de diseño	2.5 Kg/cm ²
Proveedor	ACOFLEX	Diámetro nominal	1032 mm
Marca	Mexinox	Altura	2170 mm
Modelo	S.M.	Espesor de la pared	5/16 in (0.79 cm)
Volumen del tanque	1000 Lts	Maxima temperatura de operación	120 °C
No de serie de fabricación	Fe:01.96	Aislamiento	Lana mineral de 1.5 pulg. Con recubrimiento en SS 304
Acabado interior	15 RA mas		

VERIFICACION DE INSTALACION		
El tanque se encuentra colocado sobre una estructura firme	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
El tanque se encuentra sellado	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Se cuenta con certificado de calidad del material empleado en la construcción del tanque	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Se observa algun tipo de daño al tanque	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
El tanque cuenta con filtro de viento hidrofóbico	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Indique la fecha de instalación del filtro		
El housing del filtro es de acero inoxidable 316	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
La conexión del housing es de tipo sanitario	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Se cuenta con certificado de calidad del material de housing	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Se cuenta con espesa de limpieza	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
La espesa es de acero inoxidable 316	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

Realizó: _____ Verificó: _____ Fecha: _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboro: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Se cuenta con certificado de calidad del material empleado en la fabricación de la escoria

Existe válvula de seguridad o disco de ruptura por sobrepresión en el interior del tanque

Las conexiones son tipo clamp o soldadura orbital

Existen fugas en las conexiones

El espacio es suficiente para permitir su libre mantenimiento

SI	NO
SI	NO
SI	NO
SI	NO
SI	NO

Bomba centrífuga

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	CP-03	No. de serie	L95TN003A 70
Localización	LOOP de distribución	No. de impulsores	1
Proveedor	ACOFLU	Material del impulsor	Acero inoxidable 316L
Marca	PROINOX	P	3 HP
Serie	153	n	3455 r.p.m.
Modelo	PC216 MDS		

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

Se encuentra montada horizontalmente y separada del piso

Se encuentra a su vez sobre una base firme

La bomba se encuentra nivelada

La tubería de succión es de 2 G pulgada

La tubería de salida es de 1.0 pulg

Se cuenta con dren tipo sanitario

Existen válvulas tipo diafragma de cierre para la alimentación y salida

Se cuenta con manómetro tipo sanitario de salida

Fecha de calibración y número de certificado

SI	NO
SI	NO
SI	NO
SI	NO
SI	NO
SI	NO
SI	NO
SI	NO

Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas de la intemperie

La bomba cuenta con protector de sobrecorriente adecuado a su amperaje 220V/1440V

6 4/4.2 Amperes

El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad

SI	NO
SI	NO
SI	NO

Realizó: _____ Verificó: _____ Fecha: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 85
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Reviso: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Con la ayuda de un voltmetro, amperímetro y velocímetro calibrado verifique lo siguiente:

CONCEPTO	CONDICIONES DE OPERACION ELECTRICA	
	RANGO DE OPERACION ESPECIFICADO	LECTURA
Voltaje	220VY/440 Y ± 10 %	
Corriente	8.4 A ± Amperes	
Velocidad de rotacion del motor	3485 r.p.m ± 5%	

Verifique que la bomba cuente con la siguiente documentación:

Manual de operacion	SI	NO
Diagramas esquematicos	SI	NO
Diagramas de instalacion	SI	NO
Piezas de reemplazo	SI	NO
Procedimiento de operacion	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO
Curva de desempeno	SI	NO

Intercambiador de calor

IDENTIFICACION Y CARACTERISTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	S/C	Material	Acero inoxidable 316L
Localización	Logo de distribución	No de resistencias	3, en serie
Proveedor	ACOFLEX		
Marca	S/L		

VERIFICACION DE INSTALACION

El housing de la resistencia es de acero inoxidable 316	SI	NO
El housing se encuentra soportado de tal forma que no existan condiciones de riesgo para la operacion o el personal	SI	NO
Se cuenta con línea de dren tipo sanitario	SI	NO
Las conexiones a la línea son de tipo clamp o "O" pulgada	SI	NO
Existe certificado de calidad de los materiales empleados en la fabricación de las resistencias	SI	NO
El espacio es suficiente para permitir el libre mantenimiento de la unidad	SI	NO

Realizo: _____ Verifico: _____ Fecha: _____

22K

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 85
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas del contacto con el líquido y del medio ambiente.
 Se cuenta con sistema de protección por sobrecorriente (pastilla termomagnética), cuya capacidad no sea mayor al 50% de la intensidad de corriente de la resistencia.
 Los cables de conexión eléctrica son resistentes a la temperatura y antiinflamables.
 La alimentación de corriente hacia la resistencia es única, es decir a partir de su tablero de energía no existe ninguna otra alimentación a cualquier otro equipo.

SÍ	NO
SÍ	NO
SÍ	NO
SÍ	NO

CONDICIONES DE OPERACIÓN ELÉCTRICA			
CONCEPTO	RANGO DE OPERACION ESPECIFICADO	LECTURA	
		Fases	
		1-2	2-3
Voltaje	220 VCA ± 10 %		1-3
Corriente	40 amperes		

Instrumentación

A) Sensor y transmisor de conductividad

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
TRANSMISOR			
Código de identificación interno	AIT-05	No de sensores	2
Localización	Tablero No 2		2 relevadores
Proveedor	ACOFLU	Salidas	4 set-points
Marca	thomton		2 salidas analógicas 4/20 mA v/o 0-10 VDC
Modelo	770 PC	Alimentación	90-130 VAC, 15 W max. 50-60 Hz
No. de serie	351159	Temp. de operación	0 a 50 °C
Housing	NEMA 4X	Distancia máxima del sensor	91 m
		Unidad de poder alterna	No incluye

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2009	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2005
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

SENSOR			
Identificación interna	AE-05	Rango de compensación por temperatura	0 a 120 °C
Localización	Linea de regreso del loop		
Proveedor	ACOMLU	Temp. Máx.	121 °C
Marca	Imotion	RTD	1000 Ω platino
Tipo	Smart sensor, 253-203 30/J	Presión máx.	200 psi
No. de serie	254271	Material del electrodo	Acero inoxidable 316L electropulido
Rango de medición en conductividad	0.02 a 1500 µS/cm	Acabado	Ra < 15 (rugosidad promedio), mayor a 240 Grit

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN		
El sensor se encuentra montado de la forma que se tenga un adecuado contacto con el líquido.	SI	NO
La conexión es tipo clamp.	SI	NO
Los cables electrosos se encuentran protegidos del líquido.	SI	NO
Anote fecha de la última calibración		
No de certificaciones		
La instalación facilita el mantenimiento de ambos (sensor y transmisor)	SI	NO
El transmisor se encuentra montado en un lugar protegido de la humedad	SI	NO
En el transmisor se aprecia perfectamente la lectura	SI	NO
Las conexiones eléctricas se encuentran protegidas del contacto con el líquido	SI	NO
La salida para la conexión del sensor, no rebasa el valor de 5 veces el diámetro de la tubería	SI	NO
Anote la distancia medida		

Verifique la siguiente documentación:

Manua ^l de operación	SI	NO
Diagramas esquemáticos	SI	NO
Diagramas de instalación	SI	NO
Piezas de reemplazo	SI	NO
Procedimiento de operación	SI	NO
Procedimiento de mantenimiento	SI	NO
Procedimiento de calibración	SI	NO

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Reviso: QFB Victor M. Guido G.	Aprobo: QFB. Agustín Padilla R.

Loop de distribución del agua a emplear en la fabricación de inyectables

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL LOOP DE DISTRIBUCIÓN		
La tubería es de acero inoxidable 316L con pulido interno	SI	NO
El contenido de azufre es igual o menor a 0.030 %	SI	NO
Sus conexiones son en clamp o soldadura orbital	SI	NO
Las soldaduras orbitales se encuentran identificadas	SI	NO
Las líneas se encuentran soportadas, la distancia entre cada soporte no deberá ser mayor a 3 m	SI	NO
La conexión para las válvulas de muestreo es de una longitud menor a 6 veces el diámetro de la tubería Anote el valor	SI	NO
Las T'es para la instrumentación es de una longitud menor a les 6 veces el diámetro de la tubería Anote clave del instrumento y valor	SI	NO
Las válvulas son en acero inoxidable o diáfragma y con union clamp	SI	NO
De acuerdo a los diagramas isométricos, seleccionando al menos 5 secciones de la tubería y empleando un nivel y un transportador determine la existencia de pendientes:		
	SI	NO
Identificación en el isométrico	SI	NO
	SI	NO
	SI	NO
	SI	NO
	SI	NO
Soldadura orbital		
El color de la soldadura es muy similar al de la tubería, es decir no se aprecian zonas de colores oscuros alrededor de la soldadura	SI	NO
Existe resoldaduras en la tubería	SI	NO
Se observa la presencia de grietas	SI	NO
El cordón externo no rebasa dos veces el espesor del material base	SI	NO
Se cuenta con boroscopios de las soldaduras	SI	NO

Realizo: _____ **Verifico:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substitye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

TANQUE DE ALMACENAMIENTO		
Se cuenta con certificado de calidad de los materiales	SI	NO
Se cuenta con el procedimiento de soldadura	SI	NO
Se cuenta con certificado de calificación del soldador	SI	NO
Se cuenta con dibujo del tanque acorde con lo instalado	SI	NO
Observaciones		
Se realizó la prueba hidrostática	SI	NO
Anote la fecha	SI	NO
Se cuenta con certificado de calidad de la espesa de limpieza	SI	NO
Se cuenta con el reporte de integridad del filtro de ventec	SI	NO
LINEA DE RECIRCULACION		
Se cuenta con la calificación del procedimiento de soldadura	SI	NO
Se cuenta con calificación del soldador	SI	NO
Se cuenta con certificado de calidad de los materiales	SI	NO
Se cuenta con registro de probetas de soldaduras	SI	NO
Las soldaduras se encuentran registradas en isométricos particulares	SI	NO
Observaciones		
Se cuenta con videoberoscopia	SI	NO
Anote el porcentaje de soldaduras revisadas	SI	NO
Se realizó la prueba de presión	SI	NO
Anote la fecha	SI	NO
Se realizó la pasivación del sistema	SI	NO
Anote la fecha de realización	SI	NO

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substitye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Tableros De Control

Tablero de control No. 1

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	Sin código	Tipo	NEMA
Localización	Cuarto Numero 2	Dimensiones	1.0 x 0.5 x 0.3 m
Proveedor	U.S. FILTER		
Contenido:			
Control lógico programable SCL 5/03 de 4 K. de memoria marca Allen Bradley. Fuente de poder 110/220 VAC 5 A. montaje en rack.			
Dos módulos de entradas digitales 16 puntos 120 VCA			
Dos módulos de salidas digitales 16 puntos 120 VCA			
Dos módulos de entradas analógicas de 8 canales 4-20 mA.			
Rack de 13 slots			
Conexiones a bujes D=45F y H6232			
Artículos misceláneos como interruptor, fusibles, bombas, discos, placas de id, etc.			
Así mismo, se localizan los controladores de las osmosis en la parte exterior y la parte digital de los instrumentos de medición de presión, flujo y pH.			
También encontramos los selectores de tres posiciones para las diferentes bombas, indicadores de la energización de las lámparas de luz ultravioleta, niveles de los tanques, LED indicador de recirculación y un botón de paro de emergencia.			

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

El tablero se encuentra instalado sobre una base firme, sin que exista movimiento del mismo que ponga en riesgo sus componentes o al personal que lo opera.	SI	NO
Las conexiones eléctricas se encuentran identificadas.	SI	NO
Cuenta con un sistema principal de eliminación de corriente eléctrica (termomagnético).	SI	NO
Cuenta con un sistema de regulación de voltaje.	SI	NO
La entrada y salida de cable eléctricos se realiza mediante tubería conduit que no permita tener expuestos los cables.	SI	NO
Cuenta con sistema de paro de emergencia.	SI	NO
Los diferentes controles incluidos en el se encuentran identificados.	SI	NO

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2005
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB, Agustín Padilla R.

Tablero de control No. 2

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO			
Código de identificación interno	Sin código	Tipo	NEMA
Localización	Cuarto Numero 2	Proveedor	ACOFLU
Contenido			
Dos relevadores normalmente abiertos (NC)			
Así mismo, se localizan los controladores de la bomba del loop de distribución y la parte digital de los instrumentos de medición de nivel, flujo, conductividad, temperatura y pH.			
También encontramos los selectores de tres posiciones para las diferentes bombas y LED indicadores de la bomba y resistencia.			

VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

El tablero se encuentra instalado sobre una base firme sin que exista movimiento del mismo que ponga en riesgo sus componentes o al personal que lo opera	SI	NO
Las conexiones eléctricas se encuentran identificadas	SI	NO
Cuenta con un sistema principal de eliminación de corriente eléctrica (termomagnético)	SI	NO
Cuenta con un sistema de regulación de voltaje	SI	NO
La entrada y salida de cable eléctricos se realiza mediante tubería conduit que no permita tener expuestos los cables	SI	NO
Los diferentes controles incluidos en él se encuentran identificados	SI	NO

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página No # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

LAY-OUT. Clave SFM575-02AS

Observaciones:

Diagrama isométrico Clave ACF-BRU-02-99

Observaciones:

Control eléctrico tablero No. 1

Observaciones:

Realizó: _____ **Verificó:** _____ **Fecha:** _____

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisa: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB, Agustín Padilla R.

IX. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

La calificación de instalación se considera satisfactoria si la evaluación a los resultados obtenidos muestran lo siguiente

- ✓ Que la instalación del sistema se apegue al diseño original.
- ✓ No existen riesgos o fallas serias en el montaje y operación de cada uno de los equipos que resulten en factores de daño a cualquiera de sus componentes y/o al sistema en su forma integral.
- ✓ No existan factores técnicos que ocasionen riesgos a la calidad del agua producto obtenida en sus diferentes etapas.
- ✓ En el aspecto eléctrico y de acuerdo a las normas técnicas para instalaciones eléctricas NOM-001-SEDE-1999:
 - La protección contra sobrecorriente de los circuitos alimentadores:
 - No deberá ser mayor que la corriente permitida para los conductores del circuito.
 - Si el circuito abastece únicamente un solo aparato con capacidad de 10 A o mas, la capacidad o ajuste del dispositivo contra sobrecorriente no deberá exceder del 150 % de la capacidad del aparato.
 - En dispositivos de salida

Capacidad del circuito. (amperes)	Capacidad de los contactos (amperes)
15	≥ mayor de 15
20	20
30	20 o 30
50	50

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboro: QFB Marco Antonio González L.	Reviso: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobo: QFB, Agustín Padilla R.

- En el caso de voltajes de alimentación esta no deberá de variar en un $\pm 10\%$ de la capacidad nominal.
 - Cuando las cargas individuales sean mayores de los 50 Amperes se deberá de alimentar con un circuito derivado único.
- ✓ Si la documentación relacionada con el sistema (manuales de operación, limpieza, sanitización, etc.) se encuentra disponibles.
- ✓ Si los servicios que se proporcionan para el funcionamiento de todas las unidades presentes en el sistema de tratamiento de agua se encuentran dentro de las especificaciones dadas por los fabricantes y diseñadores.

X. RESUMEN DE RESULTADOS (por escribir)

XI. CONCLUSIONES (por escribir)

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

REGISTRO FINAL DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE IQ

OBSERVACIONES DURANTE IQ	CORRECCIONES EFECTUADAS	FECHA

CONTROL DE CAMBIOS DURANTE EL PROCESO DE IQ

CAMBIO EFECTUADO	Nº CORRELATIVO	FECHA DE APROBACIÓN	FECHA DE IMPLEMENTACIÓN
Se modifica la posición del elemento sensor de pH AE-01 a la entrada de la RC-01	CC-01	30/MAR/00	30/MAR/00
Retiro de la osificación de hidróxido de sodio	CC-02	06/JUN/00	05/JUN/00
Incorporación del lecho mixto al sistema, así como TB-04, CP-07 y UVL-03	CC-03	12/JUN/00	12/JUN/00

XII. CRITERIOS DE RECALIFICACIÓN

El presente procedimiento será objetivo de re-evaluación parcial en los siguientes casos:

- Cambio de sito de alguno(s) de los equipos y/o instrumentos contenidos en el sistema, pero que no altere la secuencia del proceso.
- Incorporación de nuevos equipos y/o instrumentos al mismo proceso.
- Cambio en los componentes del sistema por algún otro igual o similar, de acuerdo a especificaciones técnicas.

El presente procedimiento será objeto de re-evaluación total en los siguientes casos:

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

- > Cambio de sitio de alguno(s) de los equipos y/o instrumentos contenidos en el sistema que alteren significativamente la secuencia del procedimiento.
- > Cambio en los componentes del sistema por algún no similar (referido a especificaciones técnicas) que altere el proceso en si.
- > Modificación sustancial del sistema de purificación de agua empleado actualmente.

XIII. REFERENCIAS

- Ira R. Berry & Robert A. Nash. "Pharmaceutical Process Validation". Marcel Dekker. Second Edition, Revised and Expanded. 1993. USA. Pág. 299-317.
- Fredenck J. Carleton & James P. Agalloco. "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes" Marcel Dekker. 1986. USA. Pag. 207-251.
- Memorias del curso de capacitación impartido por Alfredo Palma Ramos de la empresa U.S. FILTER el 20 de Agosto de 1995, en la empresa I. M. Bruluart.
- "Pharmaceutical Engineering Guide". Volumen 4: water and steam guide. ISPE & FDA. 1997. Pág. 34-35,44, 60-62, 105
- US PHARMACOPOEIA XXIII/NATIONAL FORMULARY 18. 5ª Supplement. Pág.3547-3555
- Vargas, Perez E. Conferencia. "Plan Maestro de Validación". Controlled Release Society. Sección Estudiantil Mexico. 19 de Noviembre de 1998.
- Castro, N.C. Conferencia: "Validación de sistemas críticos". Controlled Release Society Sección Estudiantil Mexico. 19 de Noviembre de 1998.
- Vargas, Perez E. Conferencia: "Validación de sistemas críticos". VI encuentro universitario de ciencias farmacéuticas. Impartido en el auditorio de laboratorios Medix S. A. 6 de Abril de 2000.



IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Código: QCSVP-001
Título: CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, OBTENCION Y DISTRIBUCION DE AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES.		Página # de 86
En Vigor: JUNIO, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: JUNIO, 2003
Elabora: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

- Aponte, Pedro. Conferencia: "Validación de procesos asépticos". VI encuentro universitario de ciencias farmacéuticas. Impartido en el auditorio de laboratorios Medix S. A. 6 de Abril de 2000.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.
- Norma Oficial Mexicana NOM-001-SEDE-1999. "Instalaciones eléctricas (utilización).
- Christopher S. Stephens (gerente de aplicaciones BioFarma. Tri-Clover Inc) Conferencia: "Buenas prácticas de manufactura para tuberías farmacéuticas".
- Harper Enrique. "El ABC de las instalaciones eléctricas residenciales". Edit LIMUSA. Mexico 1993.

**XIV. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS EMPLEADOS EN
LA CALIFICACIÓN**

(por incluir)

ANEXOS

(por incluir)

VIII. DISCUSIÓN

Antes de iniciar la discusión de los resultados, es importante mencionar que durante la adquisición y desarrollo del presente trabajo, se emitió una nueva versión de la farmacopea norteamericana (USP XXIV) y de la farmacopea mexicana (FEUM 7ª edición).

Al revisar la información referente a los sistemas de tratamiento de agua y a los métodos de obtención del agua a emplear en la fabricación de inyectables, se encontró lo siguiente:

- Las regulaciones establecidas por la USP XXIV, siguen siendo las mismas que se establecían en la USP XXIII.
- Las regulaciones establecidas por la 7ª edición de la FEUM, difieren únicamente, con respecto a la 6ª edición, en los límites microbiológicos recomendados para el agua a emplear en la fabricación de inyectables, reduciéndolo de 50 UFC/100 ml a 10 UFC/100 ml, con lo cual se estandariza en este punto con la norteamericana. Sin embargo, las pruebas de conductividad y de COT siguen siendo optativas, como se menciona en la 6ª edición.

Por lo cual, los criterios tomados a partir de la USP XXIII y de la FEUM 6ª edición, para el desarrollo de este trabajo, siguen siendo aplicables.

PRIMERA PARTE

Siempre es muy importante entender los lineamientos sobre los cuales deberá de estructurarse el trabajo a desarrollar, por esta razón en la primera parte del plan de trabajo se especifica que el primer paso consiste en entender y especificar las necesidades planteadas por la empresa I.M. BRULUART a las compañías encargadas del suministro del sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico, esto es sumamente importante para entender cuales cual es el objetivo de nuestro trabajo y los compromisos que han de adquirir cada una de las partes involucradas en el proyecto (cliente-proveedor). En este caso, estos lineamientos debieron de haberse desarrollado considerando previamente las necesidades actuales y las expectativas de crecimiento, así como la tecnología a manejar.

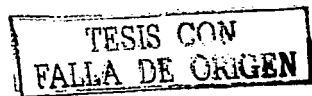
Como resultado de lo anterior, se entiende que la empresa considera un sistema de tratamiento basado en proceso de ultrafiltración (ósmosis inversa) debido a que el soporte técnico con el que cuenta la planta no es el adecuado para el manejo de un sistema basado en destilación, así mismo, la selección de tres equipos de ósmosis inversa radica en los problemas de contaminación microbiana que se tienen con el anterior sistema de tratamiento, a sus actuales demandas y a la calidad del agua de alimentación.

De esta forma y a grandes rasgos la idea central (objetivo) consiste en generar 2.0 g.p.m de agua grado inyectable, que cumpla con los estándares de calidad establecidos por la normatividad vigente en ese momento (USP XXIII y FEUM 6ª edición) y, así mismo, servir como fuente de alimentación para la generación del agua purificada, empleando para ello parte del sistema existente.

Una vez establecidas estas necesidades las empresas involucradas (cliente-proveedor) determinan la realización del sistema bajo el concepto de venta denominado "llave en mano", el cual considera que la empresa contratada se compromete a suministrar la ingeniería conceptual y de detalle, suministro de equipos, instalación, carga de mecidos, pruebas mecánicas y eléctricas, puesta en marcha y capacitación. Establecido lo anterior se entiende que el trabajo a desarrollar deberá de contemplar la evaluación que permita afirmar que las condiciones establecidas apliquen y que se cumplan los compromisos adquiridos. Par llevar a cabo esto se desarrollo, a manera de inicio, un "plan de validación del sistema de producción y distribución del agua para la fabricación de inyectables", cuya estructura se muestro en el capítulo V, este plan pretende servir como una guía durante la realización del trabajo de validación.

Una vez que hemos establecido cual es el proposito de nuestro trabajo, podemos proceder con el inicio del caso de estudio. Como se menciona en el marco teórico, la base de todo diseño radica en el análisis del agua de alimentación, por lo cual se recuperan estos datos y se procede a establecer si es representativo de las condiciones que se van a manejar. En el documento que se muestra en la figura No. 12, se observa la calidad fisicoquímica del agua que se pretende emplear como fuente de suministro, por ejemplo estos datos muestran un alto nivel en diversos componentes (como es la dureza y la sílice), por lo cual estos niveles deberán de ser consideradas en el diseño del sistema del pretratamiento (una vez que, como ya se ha mencionado, el desempeño del sistema de purificación depende en gran medida de la eficiencia que muestre el sistema de pretratamiento). Es importante indicar que generalmente no basta con un solo análisis, sino que es muy recomendable la determinación de 3 o más y que sean tomados en diferentes tiempos, para poder ser lo más representativo de las variaciones en el agua de suministro que se puedan llegar a presentar durante las diferentes estaciones del año.

De esta forma, y en base a todo lo anterior, la empresa U.S. FILTER se compromete a que bajo sus condiciones de diseño los equipos de ósmosis inversa trabajaran de acuerdo a lo establecido por su departamento de Ingeniería y Proyectos, parte de estos parámetros se muestran en las figuras No. 13 (a, b, c y d). Estos datos son de suma importancia, pues son una aproximación de las condiciones de desempeño esperadas para las membranas, y a su vez son la base sobre la cual los equipos de ósmosis inversa deberán de ser evaluados (una vez trabajando) y, por otra parte, representan el compromiso adquirido por el personal responsable del proyecto. De esta forma, se cumplen los primeros dos puntos mencionados en el ciclo de vida de un sistema de tratamiento de agua



(figura No. 11), es decir, se definen las características de calidad deseadas, que a su vez determina los sistemas y subsistemas a incluir.

Una vez que conocemos las responsabilidades de ambas partes y las expectativas, es posible comenzar a revisar la tecnología del procesamiento, los parámetros de operación sobre los cuales se ha de trabajar e iniciar a contemplar las acciones que hemos de aplicar para verificar que los equipos involucrados en el proceso de purificación cumplen con el propósito de obtener las características de calidad deseadas (punto tres de la figura No. 11).

Retomando lo mencionado en el inciso 4.8 del marco teórico, el trabajo de validación no inicia cuando los equipos ya se encuentren instalados, es muy recomendable que el área de validación se ve involucrada desde las primeras fases del proyecto, de tal forma que pueda participar con el área de Ingeniería (principalmente) desde el comienzo del proyecto, para vigilar que se apliquen las **Buenas Prácticas De Ingeniería**, puesto que estas representaran a futuro la base para el cumplimiento de la Calificación de la Instalación, y parte de la de Operación, así, desde un inicio deberá de establecerse el tipo de documentación que se espera generar y recopilar.

De esta forma, los resultados que se presentan pretenden mostrar un resumen de la revisión al material entregado y evalúan si dicho material cumple con las condiciones establecidas durante la adquisición del proyecto, en esta fase aún no se puede comenzar a establecer realmente si el concepto del proyecto, permitirá cumplir con los atributos de calidad esperados, sin embargo, si es posible estimar si dicho material es el acordado y si este material cumple con lo establecido en el inicio o bien si hay que modificarse para cumplir con las recomendaciones de calidad establecidas en la normatividad vigente o en las políticas de calidad de cada empresa. Cabe indicar que la revisión no solamente debe enfocarse a la apreciación del estado adecuado de los equipos e instrumentos, sino también de la generación y recopilación de la diversa documentación, que ha de ser empleada como soporte para las diversas fases de la validación, y particularmente para este trabajo de titulación, la de Calificación de Instalación. A este respecto, se cita una lista de documentos generados durante este tiempo, y que no solamente bastara con mencionar que se encuentren presentes, sino además deberán de comenzarse, como ya se menciona, a evaluar para corroborar que efectivamente sean los estipulados durante la fase de conceptualización y que además correspondan al proyecto en si, es decir, se generan en la planta o representen correctamente las pruebas realizadas en fabrica al equipo, instrumento o accesorio. De esta forma, la revisión exhaustiva de la documentación que acompaña a cada parte que integra el proyecto, desde este momento, debe de ser realizada y, en caso necesario, solicitada o re-evaluada.

Debido a que el número de información y documentos que llega a recopilarse es demasiado amplio para ser presentada en su totalidad, en las figuras No. 14 y 15, se ejemplifican dos de los documentos más importantes que se generan en esta fase.

La figura No. 14 muestra el documento creado durante la prueba de presión del sistema de almacenamiento y distribución, dicha prueba es importante, ya que en ella se encuentran las bases que consideran al circuito de distribución como herméticamente cerrado y que, por lo tanto, se descarta la posibilidad de fugas en alguna de las soldaduras (o uniones clamp presentes), este documento se acompaña de la boroscopia para establecer la integridad del circuito de distribución. Mientras que la figura No. 15 muestra el documento resultante de la pasivación y limpieza del circuito de distribución, esto garantizará que el acero inoxidable que lo conforma se encuentra protegido del ataque natural que presenta el agua de alta pureza, así mismo se cita la limpieza posterior a la prueba, que garantiza que se han retirado los químicos empleados y que estos son neutralizados, antes de su desecho.

Al mismo tiempo, una vez recibidos los equipos e instrumentos, resulta muy importante la identificación y asignación de claves, como se muestran en las tablas No. 17 y 18, con fines de clasificación y trazabilidad. Así mismo, es muy recomendable que también se comiencen a desarrollar las bitácoras de operación, mantenimiento y limpieza/sanitización, que permitan documentar todos los posibles cambios que se lleguen a presentar durante la etapa de evaluación y, al mismo tiempo, se comience a aplicar la aplicación de la Buenas Prácticas de Manufactura.

Todo lo anterior tiene la finalidad de garantizar que una vez instalado el sistema de tratamiento, las modificaciones al mismo resulten ser las menos posibles y no se tenga que recurrir a la repetición de pruebas o a la re-colocación de partes o equipos, con la consecuente pérdida de tiempo e incremento de costos.

SEGUNDA PARTE

Continuando con las actividades mencionadas en el plan de trabajo, se presenta la discusión referente a la segunda parte "Actividades De Pre-arraque Del Sistema".

1. Creación de los procedimientos de operación.

Paralelo al comienzo de la primera parte del trabajo, se deberá de desarrollar la segunda fase, puesto que ambas se encuentran correlacionadas, sin embargo, aquí se presentan separadas, una vez que no es posible comenzar esta segunda parte, sin tener cierto porcentaje de avance de la primera.

Durante esta parte del plan de trabajo se comienza a desarrollar los procedimientos de operación, limpieza o sanitización y calibración de los componentes del sistema de tratamiento, a manera de borrador, la importancia de esto recae en que estos documentos son la base para el manejo del sistema y al mismo tiempo son el comienzo de la capacitación del personal. Lo cual es de gran utilidad una vez que se comienza a valorar la funcionalidad integral del sistema.

En la tabla No. 19 se muestra una lista de estos procedimientos, sin embargo, es de mencionar que durante las diferentes etapas de la validación, deberán de ser re-evaluados o en el mejor de los casos ratificados, de manera que representen efectivamente la operación del sistema de tratamiento y se mantengan las Buenas Practicas de Manufactura.

2. Caracterización de los puntos críticos.

Continuando, la tabla No. 20 muestra la identificación de los sitios considerados como importantes para el correcto desempeño de este sistema de purificación (tanto en sus rasgos de operación, evaluación química y/o microbiológica). El conocimiento e identificación de estos puntos son fundamentales para el desarrollo de los procedimientos de operación, así como de las acciones preventivas y correctivas que deberán de aplicarse para mantenerlos bajo control.

El punto crítico No. 1, se refiere a la dosificación del hipoclorito de sodio, la importancia radica en que este agente es el encargado del control microbiológico en el agua de alimentación, el agua presente en los equipos de filtración y de suavización. Esto ocasiona, que como medida de inspección se este monitoreando diariamente la cantidad de cloro libre presente en el agua y dicha evaluación sea registrada en una bitácora de control.

El punto crítico No. 2 hace referencia a la dosificación de los químicos y principalmente (debido al diseño) a la dosificación del metabisulfito de sodio, encargado de la eliminación del agente oxidante (cloro) que afecta directamente las membranas de la ósmosis inversa, por lo cual resulta importante el monitoreo y registro de la cantidad de cloro libre posterior a la dosificación, a partir de esto se establece verificar las lecturas indicadas por el sensor colocado después de la dosificación, además de que dicho instrumento sea considerado dentro del programa de calibraciones. La calibración es necesaria para asegurar el mantenimiento del instrumento dentro de las tolerancias y la clase de exactitud especificada.



Por otro lado, la dosificación del antiincrustante es la responsable (como su nombre lo indica) de evitar el fenómeno de incrustación en las membranas, que provocarían su taponamiento y degradación, a lo cual se determina una dosificación constante, puesto que en este caso no existe forma de medir la efectividad del químico, es decir no existe equipo capaz de medir constantemente los niveles de silíce que se presenta en el agua de alimentación y que, a su vez, mediante el empleo de un control electrónico, se modifiquen los niveles de dosificación.

El punto crítico No. 3 es consecuencia de la eliminación del agente de control microbiológico, a lo cual se establece integrar este tramo de tubería como parte del programa de sanitización que incluye el primer equipo de ósmosis inversa.

El punto crítico No. 4, diferencial de presión (junto con el porcentaje de rechazo de sales) representa el desempeño de las membranas de los equipos de ósmosis inversa, de aquí, que las lecturas observadas deben de ser registradas en una carta de control, estos datos permitirán detectar la presencia de algún tipo de problema que pudiera presentarse y también servir de historial operacional para cada uno de los equipos.

El punto crítico No. 5 hace referencia a la integridad de los filtros de venteo, encargados de la protección de los tanques de almacenamiento, para este caso se establecen periodos de cambio de filtro (cada 6 meses), que deberán de ser registrado en las bitácoras correspondientes. Punto muy importante, no solamente por que fallas en él puedan ocasionar un problema de contaminación microbiológica, sino además (si no se cuenta con un disco de ruptura) el riesgo de un colapsamiento del tanque de almacenamiento.

El punto crítico No. 6 establece los porcentajes de operación con los que fueron considerados los equipos, es importante vigilar que se respeten, puesto que alteraciones en ellos, posiblemente mejoren la calidad y cantidad del agua producto (si se aumenta la relación producto/rechazo), sin embargo se estarán acelerando la degradación de las membranas, una vez que se estará trabajando fuera de especificaciones, estos porcentajes solo podrán ser modificados una vez que se realice un estudio a fondo del impacto que ocasionen.

El punto crítico No. 7 es de los más importantes, debido a que es el encargado del aceptar o rechazar el agua producto del tercer equipo de ósmosis inversa, una vez que ha cumplido o no la calidad química (básicamente conductividad) del agua producto, la cual ha de servir para ser distribuida en el área de inyectables, de aquí que la contemplación de la calibración de dicho instrumento sea crítica para evitar el paso de agua que no cumpla los estándares de calidad (particularmente conductividad) establecidos por la normatividad vigente y que dicha agua sea empleada, con el consecuente rechazo del lote productivo.

Por último el punto crítico No. 8 (temperatura), resulta ser el encargado de la conservación microbiológica en el tanque de almacenamiento, debido a esto, la instrumentación presente deberá de ser capaz de mostrar las condiciones de temperatura existentes y, como resulta en este caso, controlar las variaciones en dicha temperatura.

3. Plan de muestreo

El desarrollo inicial de un plan de muestreo es fundamental para comenzar a conocer la funcionalidad, tanto química como microbiológica, del sistema de tratamiento en sus diferentes partes, este plan debe de ser re-evaluado constantemente, para asegurarnos que efectivamente este cumpliendo con la función de vigilar el desempeño del sistema. Cada prueba en los puntos debe de contemplar el equipo o paso involucrado y de esta manera reflejar la calidad de agua que se tiene, para compararla con la esperada y en caso necesario tomar alguna acción correctiva. En la tabla No. 21 se muestra un ejemplo de lo anterior, para nuestro caso se contemplaba la realización del COT, sin embargo, hasta la fecha no se ha adquirido el equipo, por lo cual se continuo aplicando la prueba alterna de sustancia oxidables, siendo que esta es aceptada por la farmacopea mexicana.

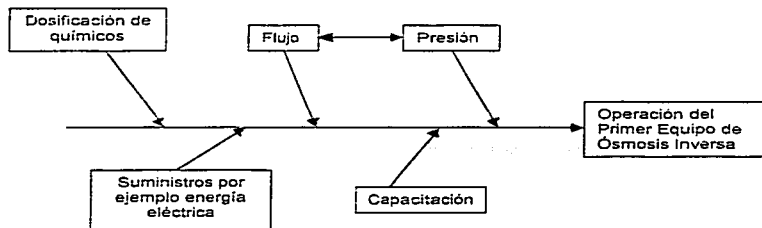
4. Valoración de la funcionalidad de los equipos

Esta parte correspondería a la fase de Calificación de la Operación, sin embargo, es recomendable realizar pruebas de operación al arranque de los equipos (conocidas como SAT "Site Acceptance Test"). Este tipo de pruebas deben de ser realizadas entre el personal técnico de la planta y el personal responsable de la empresa que suministra la tecnología, una vez que si se detecta algún tipo de problema o desviación, resulta más fácil la corrección del mismo cuando aun contamos con el soporte técnico del personal encargado del proyecto.

Para ello, es necesario apoyarse de las especificaciones técnicas establecidas en los manuales de operación de cada uno de los componentes, así como del adecuado entendimiento de las necesidades y acuerdos planteados por todo el personal involucrado (cliente y proveedor).

Para llevar acabo esto y poder acentuar las principales fuentes de falla, es posible emplear los diagramas de causa-efecto, estos diagramas son un método para clarificar los orígenes de algún problema y permiten clasificar las diversas causas que se piensan afectan los resultados del trabajo, de esta forma permiten evaluar el desempeño de cada componente del sistema, no solamente de manera individual, sino también de manera conjunta y correlacionada (Ref. 37 pág. 157).

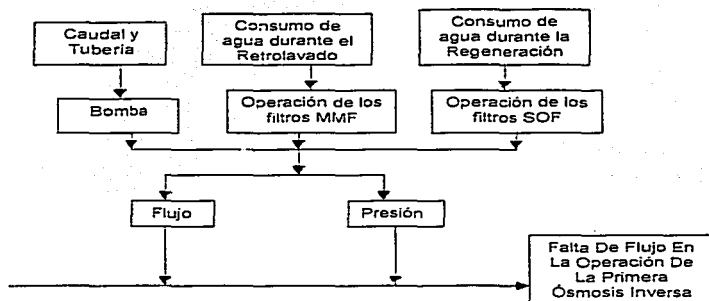
Estos diagramas son estructurados de la siguiente forma: presentan un lado llamado "causas" y otro llamado "efecto". Los efectos se definen como características de calidad particulares o problemas de trabajo. En el lado de las causas están los factores que influyen en las características o efectos establecidos. A continuación se muestra un ejemplo



Como se puede observar la idea es plantear las características del proceso que se desea estudiar, en este caso la operación de la ósmosis inversa, una vez que se conoce la secuencia de operación y los factores principales que afectan dicha operación se colocan como ramificación de la línea central, a partir de aquí es posible formar otras ramificaciones, y a su vez de estas ramificaciones surgir pequeñas ramas (sub-ramas), en donde, muy posiblemente, se pueda establecer la causa de algún problema.

Continuando con el ejemplo y aplicándolo al primer problema que se presenta en los resultados, se tiene lo siguiente:

1) "Falta de flujo"



Al estudiar el desempeño del sistema de pretratamiento considerando la operación simultánea de los equipos involucrados, se encontró que no se habían contemplado los consumos de agua por parte del sistema de pretratamiento junto con los del primer equipo de ósmosis inversa, lo cual ocasiono que en las etapas de retrolavado de los filtros multimedia, el flujo y presión disminuyeran notablemente, provocando que se activara la alarma por baja presión y se detuviera la operación del equipo de pretratamiento. Una vez establecido el problema se procedió al cambio de la tubería de suministro, lo cual permitiría una mayor descarga de agua a la bomba de alimentación, sin embargo al revisar las capacidades de la bomba, también resulto necesario el cambio de la misma por otra de mayor potencia. Con estas modificaciones, se logro que el sistema de pretratamiento trabajara de manera continua, aún y cuando se estuviera en proceso de mantenimiento (retrolavado y regeneración), con lo cual se eliminan los tiempos muertos en este punto.

2) Operación de la ósmosis inversa uno (RO-01)

Dentro de las especificaciones de la empresa I.M. BRULUART se contemplaba (debido a la capacidad de producción de la planta) que el consumo de agua se realizaría durante determinados lapsos de tiempo y que el resto de las horas el equipo (ósmosis inversa número 1) permanecería detenido, lo cual representa un serio problema, debido a que el agua estancada es un factor de promoción de crecimiento de bacterias. Partiendo de lo anterior, durante las reuniones entre cliente y proveedor, se acordó que la programación del equipo permitiría durante ciertos minutos (por cada hora que permaneciera detenido) el enjuague de esa agua (proceso conocido como *flush*) y de esta manera disminuir la posibilidad de contaminación microbiológica.

Sin embargo, al evaluar esto se detectó que el personal encargado de la instalación no fue notificado de lo anterior, lo cual ocasionó que esta condición no se incluyera dentro del programa de control. De esta forma, detectado el problema se procedió a corregir el mismo, esto trajo consigo retrasos en los avances realizados y re-programación de la secuencia de operación del primer equipo de ósmosis inversa, todo esto llevó a modificaciones en el PLC, planos eléctricos y a la incorporación de piezas no contempladas.

3) Dosificación de hipoclorito de sodio

Ya se ha venido mencionando la importancia de este químico, por lo cual resultaba importante asegurar que las concentraciones de dosificación presentes en el agua se mantuvieran dentro de un rango aceptable, sin embargo, se detectó que con la instalación existente no era posible mantener constante la cantidad dosificada, debido a lo cual se presentaban insuficiencias en los niveles de cloro libre o bien se tenía un nivel demasiado alto que podría ocasionar daños a los equipos de suavización e inclusive se corría el riesgo de rebasar la capacidad de neutralización del metabisulfito de sodio y llegar a dañar las membranas de la ósmosis inversa.

Por lo cual, se realiza la modificación de la tubería de alimentación y el cambio de la bomba de suministro de agua al tanque elevado, de esta manera fue posible controlar los niveles del hipoclorito de sodio y, al mismo tiempo, estandarizar la dosificación del metabisulfito de sodio.

4) Control de la dosificación de metabisulfito de sodio

Durante el desarrollo de la parte de control electrónico se estableció el manejo de un sistema PID, el cual, junto con un sensor, tendría la función de corregir la dosificación del químico a manera de mantener siempre un valor fijo, sin embargo, no se contempló que este tipo de sistemas requieren de un intervalo de trabajo para poder desarrollar su función adecuadamente, y que en este caso el valor que se deseaba mantener era igual a cero, lo que ocasionaría que el control mandará

a la bomba señales muy constantes de paro y arranque (cuando se encontrará operando el pretratamiento), esto dañaría rápidamente la bomba de suministro de metabisulfito, además de que el tiempo necesario para lograr el punto de ajuste adecuado, permitiría que parte del hipoclorito llegará a las membranas, con su consecuente daño. Al evaluar esto junto con el personal encargado de la automatización, se estableció que la mejor forma de mantener el control de este factor sería programando la bomba para dosificar un valor fijo del químico, resultando en modificaciones a la programación del PLC, de esta manera junto con el inciso 4, se pudo establecer un nivel de dosificación de metabisulfito de sodio 4 veces por arriba del valor esperado (2.0 ppm como cloro libre) y así mantener un adecuado control en el proceso.

5) Problema para cumplir los límites de conductividad

Antes de comenzar es importante mencionar que la evaluación realizada abarca el estudio del comportamiento químico y microbiológico de todo el sistema de tratamiento, así como de sus parámetros de operación, por un periodo de 8 meses, debido a lo extenso de la documentación y a que no representaba el objetivo principal de este trabajo, solamente se mostrará lo más relevante de la investigación

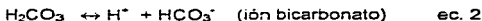
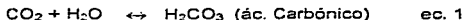
Este fue el problema más grave encontrado durante la evaluación de las pruebas de arranque, puesto que si recordamos las empresas involucradas estaban comprometidas a que al final del sistema de tratamiento, la calidad del agua obtenida debería de cumplir satisfactoriamente los estándares establecido en la USP XXIII. Sin embargo al realizar las pruebas de evaluación durante el arranque de los equipos de ósmosis inversa dos y tres, los límites de conductividad en línea no cumplieron con lo establecido por esta regulación, y los parámetros de operación esperados (figura 13b, 13c y 13d) no se obtenían.

Al llevar a cabo un estudio más a fondo de las posibles causas, se encontró que no se había contemplado la cantidad de bicarbonatos presentes en el agua de alimentación (figura No. 12) y que esta condición resultaba ser la causante de que una vez que se dosificaba el ácido clorhídrico, junto con la disminución natural que ocasiona el retiro de las sales presentes en el agua por parte de la ósmosis inversa, provocara que el equilibrio bióxido de carbono/bicarbonato/carbonato ($\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$) se desplazara hacia la izquierda, y el gas producido difundiera fácilmente a través de las membranas alterando la calidad del agua producto. A pesar de que la planta no cuenta con el equipo de determinación de carbón orgánico total (COT), era de esperarse que como la base de este tipo de instrumentos es la degradación de la materia orgánica hasta dióxido de carbono, la presencia del dióxido de carbono en el agua producto, afectaría los resultados y tampoco se cumpliera estos límites, sin embargo esto último solo son conjeturas de mi parte.

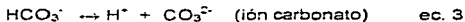
Una vez conocidas las causas del problema se procedieron a establecer las maneras de corregirlo, existían tres opciones, sin embargo dos de ellas involucraban la modificación a la configuración inicial, con el consecuente aumento en los costos contemplados al inicio, de esta forma se opta por el cambio en la dosificación del ácido clorhídrico por hidróxido de sodio.

Se decidió por esto, debido a que se contaba con las condiciones para su aplicación, por lo cual los costos serían menores y, además, las referencias bibliográficas establecían que la modificación del pH a valores altos, ocasionaba lo siguiente:

Cuando el gas de dióxido de carbono se disuelve en agua, una porción es hidratado para formar el ácido carbónico



Este ácido se disocia en iones bicarbonato e hidrógeno. A un pH de 4.3 una pequeña cantidad del ácido carbónico se disocia, a un pH de 6.38 (primer pKa) la concentración molar del ácido carbónico iguala a la de los iones bicarbonato e hidrógeno. A un pH de 8.3 no existe una cantidad apreciable en el agua de dióxido de carbono o ácido carbónico. Arriba de un pH de 10.37 (segundo pKa) los iones bicarbonato se convierten a carbonato.



Por lo cual, se espera que a un pH de 8.3 la especie predominante sea una sal de carbonato y bicarbonato, al tratarse de una sal y debido a que se trata de un proceso de filtración, es de esperarse que sea fácilmente rechazada por las membranas de la ósmosis inversa. Bajo esta premisa, se comenzó a suministrar el hidróxido de sodio buscando establecer un valor de pH igual a 8.3 en la entrada de la ósmosis inversa uno, este valor fue programado en el PLC mediante el control PID, el cual permitiría compensar las variaciones en el agua de alimentación. Para ello se calibro el sensor de pH correspondiente y se reviso el adecuado funcionamiento de la bomba dosificadora, sin que se detectara algún problema.

La tabla No. 22 muestra los resultados obtenidos, en estos se aprecia que efectivamente el valor de conductividad en línea disminuía con la dosificación, sin embargo, al pasar el tiempo los valores de conductividad volvían a elevarse y a salirse de especificaciones (gráfico No. 1). Al inicio, este comportamiento se observaba después de unos días, pero posteriormente se presentó después de transcurridas algunas horas. Al advertir que no es posible mantener esta condición, se comienza a buscar la causa de lo observado y se procede a monitorear el agua de alimentación (gráficos No. 2 y 3), para establecer si la



calidad del agua de alimentación es la causa de esto. La tabla No. 24 muestra la estadística descriptiva del agua de alimentación, estos datos muestran que la media del valor de pH (7.8), no es mayor a la considerada en el análisis inicial (pH de 8.0) y que el rango de variación es de alrededor de una unidad de pH. Junto con este estudio se realiza el análisis de una mezcla de agua de alimentación recabada por una semana, los resultados se señalan en la tabla No. 25 y se comparan con el análisis inicial, encontrándose que en el análisis inicial mostraba un agua de peor calidad, como consecuencia de lo anterior se descarta que el agua de alimentación sea la causante de las variaciones.

Otra acción consistió en modificar la posición inicial del sensor de pH, tratando de que con esto se sitúe lo más cerca posible a la entrada del equipo de ósmosis y que, por lo tanto junto con el PID programado, el valor de pH de entrada al equipo sufra el mínimo de variaciones, sin embargo, los resultados finales resultan ser similares y de esta manera se descarta esta opción como solución al problema.

Hasta el momento desconozco exactamente la razón de este fenómeno, sin embargo, el grupo encargado en la planta de la evaluación del problema establece como posible causa que los constantes paros y arranques de la bomba de dosificación de hidróxido y el tiempo requerido por parte del control PID para establecer el ritmo de trabajo de la bomba, provocan períodos iniciales de grandes dosificaciones del hidróxido de sodio, los cuales ocasionan una saturación en las membranas de las ósmosis inversa, que a su vez, provocarían un desequilibrio iónico en la calidad del agua producto, repercutiendo directamente en valores altos de conductividad y pH.

Una vez determinado que no es posible mantener un control continuo del sistema con las modificaciones realizadas, se propone el cambio de la secuencia original del sistema de tratamiento, incluyendo el equipo de desmineralización (lecho mixto) existente en la planta, con el fin de disminuir costos. El cambio consiste en alimentar con el agua producto de la primera ósmosis inversa a un tanque de almacenamiento y de aquí, mediante una bomba, alimentar al equipo de desmineralización (lecho mixto), con lo cual el agua producto de este último equipo pasará por una unidad de luz ultravioleta y alimentará el tanque de almacenamiento original, identificado como TB-01, esta agua, servirá de suministro para la parte interna de la planta (agua purificada) y para los equipos de ósmosis inversa dos y tres.

A continuación se presenta un resumen de la evaluación realizada:

La tabla No. 26 muestra la estadística descriptiva para los valores de conductividad de alimentación hacia el primer equipo de ósmosis inversa, lo relevante en esta tabla es el amplio valor de la desviación estándar (desde 44.22 hasta 110) y el amplio intervalo de conductividad de trabajo que existió durante diciembre a mayo, debido a los problemas de control del pH. Estas variación se aprecian más claramente en los gráficos No. 4 y 5.



Estas variaciones se reflejan en la calidad del agua producto (tabla No. 27), en donde se aprecia valores de desviación estándar que van de 6.71 a 1.97 (junio y febrero).

Continuando, la tabla No. 28, muestran el comportamiento de la calidad de agua que se le suministra al segundo equipo de ósmosis inversa. En estos datos y más claramente en los gráficos No. 6 y 7 se aprecian las complicaciones al trabajar con la dosificación de hidróxido de sodio, ya que no es posible observar un estado de control (con desviaciones estándar que van de 8.69, en abril, a 20.03, en febrero). A partir de la modificación realizadas en el sistema de tratamiento (9 junio del 2000) se observa una clara mejoría no solamente en las variaciones (desviación estándar) del agua producto, sino también se comienza a cumplir desde este punto con los límites normativos de conductividad medida en línea, como era de esperarse debido a la utilización del lecho mixto, y por lo tanto se justifica el de esta configuración para obtener el agua purificada.

La tabla No. 29 de conductividad de salida de la segunda ósmosis y los gráficos No. 8 y 9 corroboran las observaciones mencionas anteriormente, es decir, como a partir de la modificación al sistema se comienza a cumplir con los límites de calidad, específicamente de conductividad medida en línea, para el agua empleada en la fabricación de inyectables, así mismo se comienza a tener un estado de control (valores de conductividad producto menores a 1.0 microSiemens/cm y con desviaciones estándar de 0.12, 0.05 y 0.09, en los meses de julio, agosto y septiembre).

La tabla No. 30 muestran la estadística descriptiva del agua producto de la ósmosis inversa tres y los gráficos No. 10 y 11 confirman las mismas observaciones realizadas para el segundo equipo.

Cabe indicar que el estudio no es único para la conductividad, abarca también más pruebas como son: el pH, dureza, cloro, dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales disueltos, presiones, flujos y evaluación microbiológica. Los cuales no son mencionados en este trabajo, debido a que no representaban el objetivo principal.

Como punto final se puede mencionar que el optar por la aplicación de tres de equipos de ósmosis inversa no resulta ser suficiente cuando se maneja agua con altos contenidos de carbonatos y que resulta de gran importancia evaluar la tecnología aplicada para el control del mismo, desde antes de su ejecución en el campo. Recientemente se ha comenzado a manejar un nuevo concepto llamado *calificación de diseño* (Ref. 31), que consiste en evaluar el concepto mismo del proyecto, antes de llevarlo a la práctica, esto permitirá establecer una evaluación más exhaustiva y por personal de mayor capacidad técnica, para detectar previamente este tipo de errores y evitar la pérdida de tiempo y el consumo de recursos en solucionar problemas como los que se han mostrado.

Una vez tratada el agua por los tres equipos de ósmosis inversa, se almacena en un tanque de acero inoxidable (identificado como TA-01), donde también se monitorea la calidad química (específicamente conductividad en línea) del agua. Los gráficos No 12, 13 y 14 muestran los valores registrados en el tanque, los cuales permiten establecer que en todo momento se cumplen los límites establecidos en la USP XXIII y FEUM 6ª edición. El cumplimiento de esto se debe al control ejercido por parte del sensor de conductividad instalado a la salida de la tercera ósmosis, el cual activa una válvula de tres vías, encargada de regresar el agua (con valores de conductividad por arriba del límite establecido en la normatividad, anexo I) al tanque de balance (TB-01), asegurándose de esta forma que el agua entregada a producción cumple con las características de calidad establecidas al inicio.

Un punto importante radica en la evaluación del impacto microbiológico, la evaluación hasta el mes de septiembre del 2000 mostraba lo siguiente:

- a) Se ha observado aumento en la cantidad de microorganismos detectados (en el agua purificada) con respecto a los valores obtenidos antes de la modificación al sistema. Estos aumentos no han rebasado los límites normativos, sin embargo ocasionaron cambios al procedimiento de sanitización de las líneas de suministro de agua purificada.
- b) La calidad microbiológica del equipo de ósmosis inversa dos (RO-02) sufrió un aumento en sus niveles, no a sí el tercer equipo de ósmosis que mantiene la misma calidad microbiológica del agua.
- c) El agua que se deposita en el tanque de almacenamiento TA-01 no ha variado en su calidad microbiológica.

De esta manera, con esta modificación se detecta un nuevo punto crítico, que es la regeneración, debido a que en el momento de agotarse detiene las subsecuentes operaciones.

Por lo cual, anexo a lo anterior se realizó un estudio para determinar los períodos de tiempo y volúmenes de agua que puede entregar este equipo (lecho mixto), gráfica No. 15

Los resultados mostraron que es adecuado tomar la decisión de programar la regeneración del lecho mixto al alcanzar los 120 OOO L de agua producida (aproximadamente cada 22 días, dependiendo del consumo en la planta).

Por todo lo anterior, se considera adecuada la modificación y se determina que esta será la nueva forma de trabajo, la cual puede observarse en la figura No. 16. Esto ha ocasionado que sea necesario valorar las condiciones actuales del lecho mixto, así como su localización y accesorios necesarios para cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura y, se sugiere, que dicho cambio sea manejado como parte del control de cambios.

5. Instrumentación crítica

Una vez establecida la forma de operación se realiza una valoración de la instrumentación existente, considerando la importancia en el proceso, y basándose en ello se determina que solamente la citada en la tabla No. 31, será considerada para fines de calibración y que el resto de la instrumentación, a consideración de la empresa, puede ser retirada del sistema de tratamiento de agua o bien, por ejemplo, incluirla en un programa de verificación anualizado.

TERCERA PARTE

Posiblemente la parte más crítica de un sistema de tratamiento de agua farmacéutico, consiste en mantener un control sobre los límites de cuenta microbiana que se puedan presentar. De esta manera es esencial desde el inicio de las operaciones comenzar a desarrollar los procedimientos de limpieza y sanitización que han de aplicarse. Es muy importante establecer que en este caso no es posible suministrar una determinada carga microbiológica para la evaluación de los agentes sanitizantes, puesto que el riesgo que ello conlleva es demasiado alto, por lo cual se decide valorar los agentes sobre la misma etapa de operación de los equipos.

La tabla No. 32 muestra los agentes químicos (ác. clorhídrico, hidróxido de sodio, NaEDTA/NaOH, peróxido de hidrógeno, metabisulfito de sodio, Minncare y otros) que serán estimados para ser considerados dentro del programa de sanitización o limpieza, la selección de estos agentes responde a que son los recomendados por los fabricantes de las membranas de ósmosis inversa y con ello se garantiza que no sufrirán caños los equipos.

El gráfico No. 16 muestra la evaluación realizada durante el mes de septiembre de 1999 y en donde se evalúa la efectividad del formaldehído y el *minncare*® (producto comercial; mezcla de peróxido de hidrógeno, ác. Peracético y otros compuestos), a partir de los resultados se establece que el formaldehído no será empleado por razones de seguridad, debido a su alta toxicidad y su gran dificultad para ser retirado de las membranas. Mientras que el *minncare*® muestra gran efectividad en disminuir la carga microbiana, por lo cual será empleado como agente de sanitización.

El gráfico No. 17 evalúa la efectividad del ácido clorhídrico, en estos resultados se observa gran diferencia en los niveles de microorganismos, como consecuencia no se contempla el empleo de este producto.

En el gráfico No. 18 se ratifica la eficacia del *minncare*®



El gráfico No. 19, muestra la evaluación al peróxido de hidrógeno (0.5%), hidróxido de sodio (0.1%) y metabisulfito de sodio (1.0%). De los cuales se decide trabajar con el peróxido y el metabisulfito de sodio como agentes de sanitización y se descarta el hidróxido de sodio, debido a los problemas mencionados con la conductividad y a que no muestra gran efectividad. Mientras que el gráfico No. 20 permite establecer que las mezclas de peróxido de hidrógeno y *minicare*® son adecuadas para el trabajo de sanitización.

En el gráfico No. 21 se estudia la eficacia de la mezcla compuesta por E.D.T.A., trifosfato de sodio y fosfato trisódico, como agentes de limpieza, los cuales son descañados principalmente a lo complicado de su manejo y a que no presentan efectividad microbiológica, mientras que la mezcla de metabisulfito de sodio y propilenglicol muestra ser la adecuada para fines de conservación de las membranas durante largos periodos de paro en los equipos. Así mismo, se aprecia que el empleo de peróxido de hidrógeno es adecuado para eliminar la presencia de *Pseudomona spp* en el sistema. Cabe mencionar que la presencia de este tipo de microorganismos no solamente debe de provocar una acción de alerta (como fue la sanitización inmediata), sino también una investigación de las causas que lo originen.

El estudio abarca también a los equipos de ósmosis inversa dos y tres, de donde se obtiene los resultados mostrados en las gráficas No. 22, 23, 24, 25, 26 y 27 que ratifican lo mencionado anteriormente para esos mismos agentes de sanitización.

Por último los gráficos No. 28 al 31 muestran la efectividad de mantener caliente el agua en el tanque de almacenamiento y se establece que no es necesario el empleo de agentes químicos en este punto.

Con lo que respecta a la parte de endotoxinas, en los sitios en donde se determina esta prueba (tabla No. 21), hasta el mes de septiembre del 2000 no se reportaban problemas serios relacionados con ellas, por lo cual no aparecen en la parte de resultados, esto confirma el adecuado funcionamiento de los equipos de ultrafiltración y la efectividad de los procedimientos de limpieza y sanitización en el control microbiológico.

Junto con la tabla No. 21 resulta de gran utilidad el diseñar un diagrama que permita situar los puntos de muestreo y de esta manera observar el proceso involucrado, dicho diagrama se muestra en la figura No. 17, el cual ya considera la modificación al diseño original y el resto de los usos que se contempla al agua generada, de acuerdo a sus características de calidad.

Todo lo anterior, será la base para comenzar a conocer el desempeño del sistema de tratamiento y con ello establecer los primeros rangos de operación, alerta y niveles de acción, así como determinar las zonas de mayor problema. Estos primeros rangos deberán de ser modificados o ratificados de acuerdo al estudio del la etapa de calificación de desempeño.

CUARTA PARTE

Una vez que se ha generado la documentación referente al sistema de tratamiento de agua, es necesario el registro de toda estos expedientes en un formato, que permita el fácil acceso a la información y establezca los criterios de aceptación, así como proporcionar los resultados del proceso de validación (en este caso la calificación de la instalación).

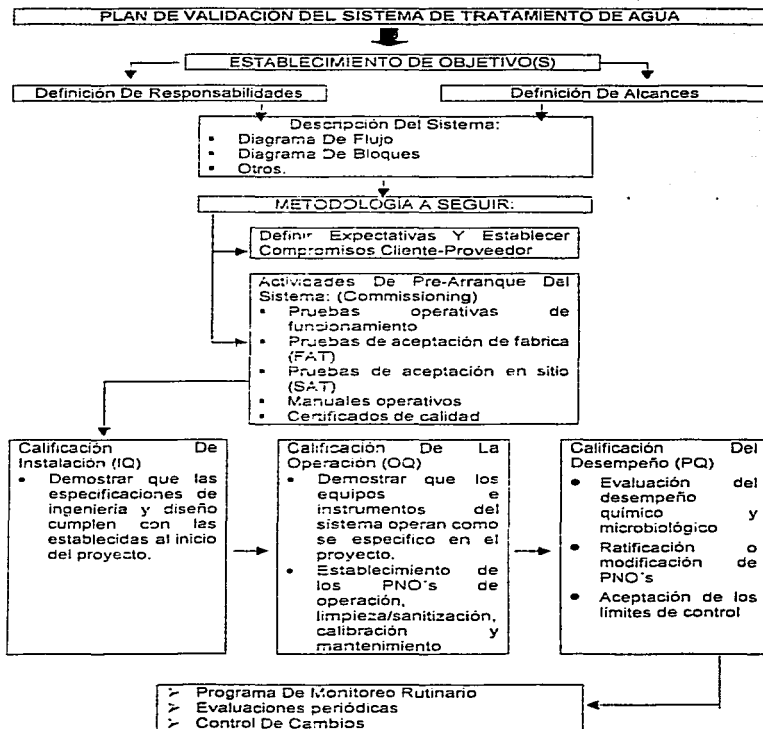
El formato propuesto, en el punto número VIII. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN, hace referencia a la fase de trabajo de campo, donde se puede observar que las pruebas son específicas de condiciones propias de la planta y del diseño del sistema, así mismo de las diferentes normatividades que rigen los aspectos de construcción (como resulta la norma NOM-001-SEDE-1999 de instalaciones eléctricas o la NOM-059-SSA1-1993 para los establecimientos farmacéuticos) y de la evaluación de las condiciones de seguridad que han de aplicar. También permite resumir toda la documentación generada durante este periodo de tiempo y algunas pruebas anexas que permitan determinar y afirmar que las condiciones de instalación son las adecuadas para poder iniciar operaciones.

Igualmente se incluye una revisión a las condiciones del circuito de distribución, tanto en materiales, pruebas de instalación, revisiones y todo aquel documento que resulte importante citar, todo esto con la finalidad de garantizar que el sistema de agua esté instalado de acuerdo a las especificaciones establecidas y planos aprobados de construcción, una vez que se han realizado todas las correcciones citadas durante la fase de pre-evaluación.

Desgraciadamente, como ya se menciona, la realización en campo del mismo depende de las prioridades y compromisos que adquiera la empresa dueña del sistema (en este caso I.M. BRULUART), por lo cual y sin perder de vista que la intención es la de presentar un trabajo que sirva de ejemplo para la realización de este tipo de actividades, se muestra el formato que ha de aplicar, considerando que los resultados obtenidos en las etapas anteriores, son suficiente para esperar cumplir de manera satisfactoria los lineamientos estipulados por el protocolo de calificación de instalación y que lo presentado hasta el momento cumple el objetivo del servicio social.

Por último se incluye un cuadro de recapitulación que muestra la propuesta de validación, aquí planteada.

Fig. 18 Recapitulación De La Propuesta De Validación Planteada



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla No. 33 Recomendaciones Para Llevar A Cabo El Trabajo De Validación En Un Sistema De Tratamiento De Agua.

PASO	PRINCIPALES RECOMENDACIONES
ESTABLECIMIENTO DE OBJETIVOS	Plantear el propósito de la validación
DEFINICIÓN DE RESPONSABILIDADES	Establecer desde el inicio los compromisos de cada una de las áreas y departamentos involucrados, durante las diferentes fases del proyecto.
DEFINICIÓN DE ALCANCES	Mencionar los límites del trabajo.
DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA	Los diagramas pueden ser de equipos y/o procesos físico-químicos involucrados en el sistema que, junto con los planos de diseño y filosofía de operación, permitan establecer la localización de los puntos de muestreo, evaluar a fondo la operación del sistema y ayudar en la detección de problemas y su resolución.
METODOLOGÍA A SEGUIR	Definir las expectativas del proyecto y los compromisos que existen entre el grupo encargado de la venta o suministro del sistema y la persona (o grupo) responsable por parte de la planta. Esto debe quedar definido desde el inicio y preferentemente por escrito, ya que en caso de que se surjan problemas graves durante el arranque del sistema, las acciones a tomar sea realizadas por el personal responsable. Trabajar junto con el área de Ingeniería para la generación de la serie de pruebas y documentos que serán la base de los protocolos de IQ y OQ. El comenzar a recopilar estos documentos desde aquí, facilita la generación del archivo histórico y disminuye la probabilidad de fallos durante la realización de dichos protocolos.
CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Si lo anterior ha sido llevado a cabo correctamente, el cumplimiento de esta fase, deberá de ser rápido y con el mínimo de problemas, para más detalle véase la tabla No. 16.
CALIFICACIÓN DE OPERACION	Esta etapa requiere de tiempo y del asesoramiento del personal técnico de la compañía que suministro la tecnología de purificación, para facilitar su correcta realización. Durante esta etapa se deberá de verificar la operación individual de los equipos y en conjunto, la operación de las alarmas establecidas, las rutas de control por parte del PLC (si existen). Se comenzará a desarrollar los planes de limpieza/sanitización para cada uno de los equipos involucrados y sistemas de distribución, la capacitación de la gente que esta involucrada en la operación y la realización de los PNO's de operación, mantenimiento y calibración. Así mismo, se deberá de desarrollar en conjunto con las demás áreas el programa de calibración de instrumentos y el de mantenimiento.

Tabla No. 33 Recomendaciones Para Llevar A Cabo El Trabajo De Validación En Un Sistema De Tratamiento De Agua. Continuación

PASO	PRINCIPALES RECOMENDACIONES
CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO	<p>Un sistema de tratamiento de agua no puede ser sometido a pruebas de reto microbiológico, ya que el riesgo que ello implica es demasiado alto, por lo cual, la evaluación de la efectividad del sistema, debe de ser realizada de una manera concurrente, es decir, una vez establecidas las condiciones de operación, estas deberán de ser re-evaluadas durante determinados periodos de tiempo, modificadas o ratificadas de acuerdo a los resultados obtenidos y los estándares de calidad establecidos, por la normatividad vigente y por las políticas de calidad de cada empresa. Una vez establecidos los PNO's definitivos, se deberá de recopilar información del sistema durante 1 año para demostrar su eficacia.</p>
PROGRAMA DE MONITOREO RUTINARIO	<p>Una vez establecidas las condiciones de operación y definidos los PNO's, es posible reducir la frecuencia de muestreo y establecer límites de alerta y acción más acorde con la operación.</p>
EVALUACIONES PERIODICAS	<p>Los datos generados por el programa de monitoreo rutinario deberán ser analizados cada determinado periodo de tiempo, para establecer tendencias del sistema y realizar, si es el caso, las acciones correctivas pertinentes.</p>
CONTROL DE CAMBIOS	<p>El control de cambios de las modificaciones más importantes (aquellas que afecten directamente la operación del sistema) realizadas, sirve para establecer el impacto ocasionado por estas y determinaran si es requerida una re-validación (parcial o global) del sistema de purificación de agua.</p>

IX. CONCLUSIONES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- ❖ Se desarrollo, genero y recopilo la siguiente documentación; PNO (operación, limpieza/sanitización, mantenimiento, calibración), un programa de calibraciones, bitácoras (operación, limpieza/sanitización y mantenimiento), cartas de control, certificados de calidad de materiales y equipos, pruebas de arranque, planos (DTI, distribución eléctrica, Lay-Out, arreglo general de tuberías, isometricos), manuales de operación, calificación del soldador, boroscopia, prueba de presión, certificado de pasivación, plan de muestreo, respaldos del programa incluido en el PLC y en general, toda aquella documentación necesaria para la realización de la fase de calificación de instalación del sistema de pretratamiento y tratamiento del agua por proceso de ósmosis inversa, así como de su almacenamiento y distribución. Esta documentación permitirá cumplir con las regulaciones de calidad del agua a emplear en la fabricación de inyectables, de acuerdo a las condiciones establecida por la FEUM 7ª edición y USP XXIV.
- ❖ Se optimizo el desempeño de la instalación del sistema de pretratamiento, lo cual ocasiono que se modificara el diseño original, de esta forma se establecieron las mejores condiciones de proceso/operación para la obtención del agua a emplear en la fabricación de inyectables.
- ❖ Se determinaron los parámetros críticos en los sistemas de pretratamiento y tratamiento, los cuales permitieron establecer intervalos o valores de operación, alertas y niveles de acción, establecidos en los PNO's, que garantizarán la calidad del agua obtenida.
- ❖ Como consecuencia de lo anterior y mediante el empleo de los procedimientos de operación se estableció una guía de ejecución, que permitirá minimizar las probabilidades de fallas para cada uno de los subsistemas (pretratamiento, tratamiento y red de almacenamiento y distribución).
- ❖ Se propone una metodología de trabajo que puede ser aplicada a un sistema de tratamiento de agua y que servirá de ejemplo práctico para los alumnos de la carrera de Q.F.B., involucrados en actividades de validación.

X. ANEXOS

ANEXO I

MONOGRAFÍAS

MONOGRAFÍA DEL AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES

ENDOTOXINAS. MGA 0316. Utilizando el método de lisado de Amebicitos de Limulus. La concentración de endotoxina no deberá de ser mayor a 0.25 unidades de endotoxina (EU)

LIMITES MICROBIANOS. MGA 0571, no más de 50 UFC/100 ml en muestras de 250 ml o mayores (mesófilos aeróbicos) y ausencia de patógenos.

OTROS REQUISITOS. Cumple con todos los requisitos de "agua purificada".

EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO. Emplear de preferencia inmediatamente después de su preparación o bien almacenar en condiciones tales que garanticen la conservación de sus características.

MONOGRAFÍA DEL AGUA PURIFICADA

DESCRIPCIÓN: liquido transparente, incoloro e inodoro

pH. MGA 0701. Entre 5.0 y 7.0 medido potenciométricamente empleando una solución por adición de 0.3 ml de solución saturada de cloruro de potasio a 100 ml de muestra.

CLORUROS. Colocar 20 ml de muestra en un tubo Nessler, adicionar 5 gotas de ácido nítrico y 1.0 ml de nitrato de plata SR, agitar suavemente. Cualquier turbidez formada en un lapso de 10 minutos no debe ser mayor que la de un control tratado de manera similar y preparado con manera similar con 20 ml de agua de alta pureza a la que se ha añadido 10 microgramos de cloruros (0.5 ppm). La inspección de los tubos deberá hacerse desde su parte superior, empleando un fondo oscuro y permitiendo que la luz penetre lateralmente en los tubos.

SULFATOS. A 100 ml de muestra adicionar 1 ml de SR de cloruro de bario. No debe producir turbidez.

AMONIACO. No más de 0.3 ppm. Adicionar 2.0 ml de SR de yoduro potásico mercurio alcalino a 100 ml de la muestra. El color amarillo que se produce de inmediato, no debe ser más intenso que el producido por una solución control que contenga 30 microgramos de amoniaco, adicionados a 100 ml de agua de alta pureza.

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

DIÓXIDO DE CARBONO. A 25 ml de muestra adicionar 2 ml de SR de hidróxido de calcio. La mezcla debe permanecer transparente.



SUSTANCIAS OXIDABLES. Agregar 10 ml de solución 2 N de ácido sulfúrico a 100 ml de muestra y calentar a ebullición. Luego adicionar 0.1 ml de solución 0.1 N de permanganato de potasio y hervir durante 10 minutos. Si se forma un precipitado, enfriarlo en baño de hielo a temperatura ambiente y filtrarlo a través de un filtro de vidrio sinterizado. El color rosado que se produce no debe desaparecer por completo.

METALES PESADOS. Ajustar 40 ml de muestra a pH entre 3.0 y 4.0 con solución 1 N de ácido acético (usar papel indicador de pH de intervalo corto) y pasar a un tubo de Nessler de 50 ml. Por separado, obtener una preparación de Referencia de plomo (20 microgramos de plomo) y una Preparación de Referencia del Control como se indica en el MGA. 0551. A cada una de las tres preparaciones agregar 1.2 ml de SF de ticoetánida-glicona ración preparada y 2 ml de solución reguladora de acetato pH 3.5, diluir con agua a 50 ml, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Observar el color desarrollado de la muestra contra el de las preparaciones desde la parte superior sobre un fondo blanco. El color de la muestra no debe ser más oscuro que el de la Preparación de Referencia; y la intensidad del color de la Preparación del Control debe ser igual o mayor que el color de la Preparación de Referencia.

NITRATOS. No más de 0.2 ppm. Sumergir en un baño de hielo un tubo de ensayo conteniendo 5 ml de la muestra, adicionar 0.4 ml de solución al 10 por ciento m/v de cloruro de potasio 0.1 ml de solución al 0.1 por ciento m/v de difenilamina en ácido sulfúrico y agitación y por poteo 5 ml de ácido sulfúrico. Transferir el tubo a un baño de agua a 50 °C y dejarlo reposar durante 15 minutos. Cualquier color azul que se produzca en la solución no debe ser más intenso que el obtenido en una solución preparada al mismo tiempo y de la misma manera, empleando una mezcla de 4.5 ml de agua libre de nitratos y 0.5 ml de solución estándar de nitratos (diluir un volumen de solución al 0.165 por ciento m/v de nitrato de potasio a 10 volúmenes con agua, diluir un volumen de la solución anterior a 5 volúmenes con agua).

SÓLIDOS TOTALES. No más de 0.001 por ciento. Evaporar a sequedad 100 ml de muestra en un BM y secar el residuo a 105 °C durante una hora. El total de residuo no debe de ser mayor a 1 mg.

CONDUCTIVIDAD. Cumple los requisitos

Etapa 1.

Determinar la conductividad de la muestra utilizando un conductímetro con lecturas no compensadas por temperatura la medición puede llevarse a cabo en u recipiente adecuado o como una medición en línea. Determinar también la temperatura.

Localizar el límite de conductividad en la tabla mencionada, el valor correspondiente de temperatura no debe ser mayor que el determinado experimentalmente.

Si el valor de conductividad determinado experimentalmente no es mayor que el valor de la tabla, al agua cumple con los requisitos de conductividad. Si el valor de conductividad determinado es mayor que el de la tabla, continuar con la etapa 2.



REQUISITOS DE CONDUCTIVIDAD Y TEMPERATURA. ETAPA 1 (para conductímetros no compensados por temperatura únicamente)

TEMPERATURA (°C)	REQUISITOS DE CONDUCTIVIDAD $\mu\text{S}/\text{cm}$
0	0.6
5.0	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

$\mu\text{S}/\text{cm}$ (micro-Siemens por centímetro $\mu\text{mho}/\text{cm}$ recíproca de Megohm-cm)

Etapa 2.

Transferir una cantidad suficiente de la muestra (100 ml o más) a un recipiente adecuado y agitar. Mantener la temperatura del agua a $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ (ajustar la temperatura si es necesario), ajustar la muestra y observar periódicamente la conductividad. Registrar la conductividad cuando no haya cambio mayor a $0.1\text{ }\mu\text{S}/\text{cm}$ en un periodo de 5 minutos.

Si el valor de conductividad no es mayor que $2.1\text{ }\mu\text{S}/\text{cm}$, el agua cumple con los requisitos de la prueba de conductividad.

Si el valor de conductividad es mayor que $2.1\text{ }\mu\text{S}/\text{cm}$, continuar con la etapa 3.

Etapa 3.

Realizar la prueba antes de que transcurran 5 minutos de haber realizado la determinación de la prueba anterior. Mantener la temperatura a $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$, adicionar una solución saturada de cloruro de potasio a la misma muestra de agua (0.3 ml por cada 100 ml de muestra) y determinar el pH, como se indica en el MGS 0701.

Localizar en la tabla siguiente no es mayor que el límite de conductividad leído en la tabla de requisitos de conductividad y el pH, para el correspondiente valor de pH determinado, al agua cumple los requisitos de la prueba de conductividad. Si el valor de conductividad medido es mayor que el encontrado en la tabla o el valor de pH determinado experimentalmente está fuera del intervalo de 5.0 a 7.0, el agua no cumple con los requisitos de la prueba de conductividad.



REQUISITOS DE CONDUCTIVIDAD Y pH. ETAPA 3 (únicamente para muestras equilibradas atmosféricamente y por temperatura).

pH	REQUISITOS DE CONDUCTIVIDAD $\mu\text{S/cm}$
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

$\mu\text{S/cm}$ (micro-Siemens por centímetro $\mu\text{mho/cm}$ recíproca de Megohm-cm)

CARBONO ORGÁNICO TOTAL (COT o TOC). Cumple los requisitos. La prueba de COT con límite de 500 ppb, es generalmente más exigente que la prueba de Sustancias Oxidables.

CONSERVACIÓN. En envases herméticos que conserven sus propiedades de pureza química y microbiológica. Dentro de la planta, con sistemas de distribución que no alteren su pureza química y microbiológica.

ANEXO II EJEMPLO DE UNA CARTA DE CONTROL

EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA RO-1

CARTA DE PARÁMETROS DE OPERACIÓN

FECHA:			
HORA:			
PRESIÓN: (TRES VECES AL DIA)			
ALIMENTACION (MIN. 20 PSI)			
ALIMENTACION A MEMBRANAS (MAX. 300 PSI)			
RECHAZO			
DESCARGA DE LA BOMBA			
ALIMENTACION A CARTUCHO No. 3			
PREFILTRO 5 MICRAS (ENTRADA/SALIDA)			
FLUJO (GPM): (TRES VECES AL DIA)			
PRODUCTO			
RECHAZO			
% DE RECÓBRO = (FLUJO PROD/FLUJO PROD + FLUJO RECHAZO) X 100			
CONDUCTIVIDAD ms/cm : (TRES VECES AL DIA)			
ALIMENTACION			
PRODUCTO			
% DE RECHAZO = (1- PROD/ALIMENTACION) X 100			
SET POINT			
TEMPERATURA (MAX. 35°C) ENTRADA/SALIDA			
GALONES x 10			
DUREZA (ppm CaCO ₃)			
pH			
CLORO RESIDUAL (MAX. 0.1 ppm) DEPOLOX/KIT			
OPERADOR			
OBSERVACIONES:			

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO III

PROGRAMA DE CAMBIO DE FILTROS INSTALADOS EN EL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO, PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DEL AGUA GRADO INYECTABLE.

CLAVE	LOCALIZACIÓN	PERIODO DE CAMBIO			OBSERVACIONES
		SEMANAL	MESES	SEMESTRAL	
CF-01	ENTRADA RO-01	X			SE PUEDE RECURRER A LA SANITIZACION CON PEROXIDO DE HIDROGENO O MINNCARE
CF-02	ENTRADA RO-02	X			SE PUEDE RECURRER A LA SANITIZACION CON PEROXIDO DE HIDROGENO O MINNCARE O BIEN A LA ESTERILIZACION UNA VEZ
CF-03	LINEA DE RECIRCULACION A TB-01	X			SÓLO CAMBIO
CF-04	VENTEO DEL TB-01		O	X	FILTRO HIDRÓFOBICO
CF-05	VENTEO DEL TA-01		C	X	FILTRO HIDRÓFOBICO
CF-06	LINEA DE AGUA PARA GARRAFONES	X			SÓLO CAMBIO
JD-2	LINEA DE DISTRIBUCION DE AGUA DESMINERALIZADA	X			SÓLO CAMBIO
X = CAMBIO O = ESTERILIZACIÓN					

NOTA: EL CAMBIO DE FILTRO PODRA REALIZARSE ANTES, SI LAS CONDICIONES DE OPERACION DEL FILTRO (PRESIONES O NIVELES DE CUENTA MICROBIANA) SE ENCUENTRAN FUERA DE SUS ESPECIFICACIONES

ANEXO IV

EJEMPLO DE UN REPORTE DE CALIBRACIÓN



I.W. BRULLART

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULLART S.A.
DEPARTAMENTO DE VALIDACION DE PROCESOS

**REPORTE DE CALIBRACION INTERNA DEL SENSOR
 DE PH DE LA MARCA GEORGE SIGNET 2714**

Pág. 1 de 2

Elaborado por Q.F.B. MAQLRevisado por Q.F.B. VMGGAutorizado por Q.F.B.APRFecha de emisión Septiembre 2000Sustituye Nuevo

Próxima revisión

Septiembre 2003

REPORTE No. 1 FECHA DE CALIBRACION: 22/Sep/00
 LOCALIZACION: CUARTO No. 1 CLAVE: AE-01
 No. DE SERIE S/n INTERVALO DE MEDICION 0.00 a 14.00
 DIVISION MINIMA 0.01

SOLUCIONES BUFFER DE REFERENCIA

MARCA	HANNA INSTRUMENTS	HANNA INSTRUMENTS
NO DE LOTE	3658	3609
ALCANCE	7.0	10.0
VIGENCIA DE CALIBRACION	03/2003	08/2002

No de lectura	ph de la solución patron	1ª lectura	2ª lectura	3ª lectura	Promedio	Temperatura	Diferencia
1	7.01	7.13	7.12	7.12	7.123	24.5 °C	- 0.11
2	10.01	9.56	9.57	9.57	9.576	24.5 °C	- 0.43

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**



IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.
DEPARTAMENTO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS

OBSERVACIONES:

Debido a la diferencia de pH se procedió a la calibración mediante comparación directa con la solución buffer de pH 7.0, según el procedimiento respectivo.

DICTAMEN: Se dejó calibrado el instrumento

Marco A. González Luna

Nombre y firma

RESPONSABLE DE LA CALIBRACIÓN

Victor M. Guido

Nombre y firma

VERIFICO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO V

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN PARA LAS ACTIVIDADES DE PRUEBA DE PRESIÓN, PASIVACIÓN Y LIMPIEZA

ACÓFLU S.A. DE C.V.		
PROCEDIMIENTO DE OPERACIONES		
No. Proced. ACF-ING-04-67	Página 1 de 6	Vigencia: Abril 14, 1998
Título: Procedimiento de Prueba de Presión, Limpieza y Pasivación del sistema de almacenamiento y Distrib.		Sustituye a: Noviembre 11, 1998.
Dirigido a: Departamentos de Ingeniería, Aseguramiento de Calidad, Supervisión.		Elaborado por: Ing Sergio Naveda Ing. Adolfo Pérez Gómez

1.- Objetivo:

Lograr que los equipos y el sistema en su conjunto se encuentre libres de fugas, libres de grasas y suciedad y con una capa de óxido de cromo en su interior que garantice su resistencia a la corrosión.

2.- Alcance:

El procedimiento propuesto es recomendable para equipos hidráulicos de la serie 300.

3.- Responsabilidades:

- Es responsabilidad del Departamento de Ingeniería verificar que la instalación se encuentre totalmente libre de fugas, se utilicen los productos de limpieza adecuados y el método de pasivación más adecuado y aceptado por el cliente.
- Es responsabilidad del supervisor de Obra se prevengan los productos químicos y materiales necesarios y los equipos de protección adecuados para garantizar que la operación se lleve a cabo sin contratiempos y con la máxima seguridad que proteja al personal que va a intervenir en su ejecución.
- Es responsabilidad del Departamento de Aseguramiento de Calidad se cumplan el 95% de la letra las indicaciones de este procedimiento y que el sistema quede limpio y pasivado para que se pueda garantizar la calidad de agua que el cliente requiere.

4.- Referencias:

Las pruebas, limpieza y pasivación deben cumplir con las provisiones dispuestas en la última edición del ASTM 380, Cleaning and Descaling Stainless Steel Parts, Equipment and Systems and Federal Specification DD-P-25C, Passivation Treatment for Corrosion-Resisting Steel.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO VI

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN PARA LAS ACTIVIDADES MUESTREO MICROBIOLÓGICO

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S. A.

Departamento: Control de Calidad	PROCEDIMIENTO DE CONTROL MICROBIOLÓGICO	Código: PCM-43
Título: MUESTREO DE LOS SISTEMAS DE AGUA Y AGUA DE FABRICACION PARA ANALISIS MICROBIOLÓGICO	En vigor: Junio, 1999	Pág. 1 de 13
	Sustituye: Abnl, 1997	
	Próx. Rev.: Junio, 2002	
Elaborado por: CFB. Sara Valencia, Hernández <i>Sara Valencia Hernández</i>	Revisado por: CFB Mg. Ernestina Sánchez García <i>Ernestina Sánchez García</i>	Aprobado por: CFB Martha Irma Romero M. <i>Martha Irma Romero M.</i>

I. OBJETIVO

Contar con un procedimiento que indique la manera correcta de muestrear el agua de los diferentes sistemas así como las aguas de fabricación para su posterior análisis microbiológico.

II. ALCANCE

Aplica a los sistemas de Agua No. 1 y No. 2: Sistema, tanque elevado, tren desmineralizador, puntos de uso y agua de preparación.

III. RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del personal Técnico y Químico de Microbiología, el aplicar este procedimiento conforme a lo indicado

Es responsabilidad del Supervisor de Microbiología, y del Jefe de Control de Calidad verificar que se lleve a cabo de forma correcta el presente procedimiento.

Es responsabilidad de la Gerencia de Garantía de Calidad, tener conocimiento de este procedimiento.

ANEXO VII

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN PARA LAS ACTIVIDADES DE ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO DEL AGUA

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.

Departamento: Control de Calidad	PROCEDIMIENTO CONTROL MICROBIOLÓGICO	Código: PCM-05
TÍTULO ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO DE AGUA	En vigor: Marzo, 1999.	Pág. 1 de 10
	Sustituye: Abril, 1997.	
	Próx. rev. : Marzo, 2002.	
Elaborado por: QFB. Sara Valencía Hernández <i>Sara Valencía Hernández</i>	Revisado por: QFB. Ma. Emestefa Sánchez García <i>Ma. Emestefa Sánchez García</i>	Aprobado por: QFB. Martha Irma Romero M. <i>Martha Irma Romero M.</i>

OBJETIVO

Llevar a cabo el análisis bacteriológico de las muestras de agua que así lo requieran.

II. ALCANCE

El análisis debe realizarse al agua que abastece a la planta: sistema, tanque elevado, así como el tren demineralizador y todos los puntos de uso, de sistema No.1 y No.2, y a las muestras de agua para preparación de productos.
Tomar en cuenta el programa de muestreo de agua.

III. RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del personal Químico y Técnico de Microbiología el aplicar este procedimiento en forma correcta.

Es responsabilidad del supervisor de Microbiología y de la Jefatura de Control de Calidad el verificar que se lleve a cabo este procedimiento en forma correcta.

Es responsabilidad de la Gerencia de Control de Calidad tener conocimiento de este procedimiento.

ANEXO VIII

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN PARA LAS ACTIVIDADES DE PRUEBA DE PIROGENOS AL AGUA GRADO INYECTABLE

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S. A.

Departamento: Control de Calidad	PROCEDIMIENTO DE CONTROL MICROBIOLÓGICO	Código: PCM-23
Título: PRUEBA DE PIROGENOS AL AGUA GRADO INYECTABLE	En vigor: Julio, 1999 Sustituye: Abril, 1997 Prox. Rev.: Julio, 2002	Pág. 1 de 8
Elaborado por: QFB. Gladys C. Ramos G. <i>G. Ramos</i>	Revisado por: QFB M. Ernestina Sánchez G. <i>M. Sánchez</i>	Aprobado por: QFB Martha Irma Romero M. <i>Martha Irma Romero</i>

I. INTRODUCCION

Los pirógenos son productos de la pared celular de las bacterias Gram negativas G(-), que son causa de reacciones febriles al ser administradas por vía intravenosa al hombre y al conejo.

Existen diversos métodos para la detección de pirógenos en sustancias que deben de estar libres de ellos, entre estos encontramos:

- a) Prueba de pirógenos in vivo (conejos)
- b) Prueba de pirógenos in vitro (utilizando el método de LAL)

La prueba LAL (Lisado de Amebocitos de Limulus) es un estudio in vitro, específico para la detección de pirógenos en medios acuosos, se basa principalmente en una reacción de coagulación específica, que es fácilmente detectable, ya que da la formación de un gel y opacidad en la muestra

II. OBJETIVO

Contar con un procedimiento para determinar pirógenos en el agua grado inyectable (ósmosis inversa), utilizada en la preparación de productos estériles por el método LAL.

III. ALCANCE

Se aplicará a muestras de agua grado inyectable para fabricación, procedentes del Equipo de Ósmosis Inversa.

ANEXO IX
EJEMPLO DE UN PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN
IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	Código: POPVP-027
Título: Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WFI).		Página 1 de 7
En Vigor: ABRIL, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: ABRIL, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB Agustín Padilla R.

INDICE

- I. OBJETIVO
- II. ALCANCE
- III. PERSONAL INVOLUCRADO
- IV. RESPONSABILIDADES
- V. COMPONENTES DEL SISTEMA.
- VI. PARÁMETROS DE OPERACIÓN
- VII. PROCEDIMIENTO
- VIII. OPERACIÓN AUTOMÁTICA
- IX. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
- X. DOCUMENTACIÓN
- XI. DISTRIBUCIÓN
- XII. REFERENCIAS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	Código: POPVP-027
Título: Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WF1).		Página 2 de 7
En Vigor: ABRIL 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: ABRIL 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

I. OBJETIVO:

Mostrar el procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WF1).

II. ALCANCE:

El presente procedimiento será aplicable en la operación del sistema de almacenamiento y distribución del agua grado inyectable.

III. PERSONAL INVOLUCRADO:

Dirección de operaciones. Jefe del departamento de líquidos, responsable del departamento de validación de procesos, supervisor y operadores del sistema de obtención de agua grado inyectable.

IV. RESPONSABILIDADES:

1. Es responsabilidad de la dirección de operaciones revisar y autorizar el presente procedimiento.
2. Es responsabilidad del departamento de validación de procesos dar a conocer este documento al personal responsable del sistema de obtención de agua purificada y grado inyectable.
3. Es responsabilidad del operador realizar cada una de las acciones indicadas en el presente procedimiento y reportar por escrito cualquier alteración observada.

V. COMPONENTES DEL SISTEMA

El sistema se compone de la siguiente instrumentación y equipos

Tanque de almacenamiento de acero inoxidable 316L

Código de identificación interno TA-01

Diámetro nominal 1052 mm

Marca MEXIMEX

Modelo 510

temperatura de operación 120°C

Nº de serie de fabricación FEP-01-000

Housing en acero inoxidable 316L con filtro de venteo hidrofóbico de 0.1 micras

Material del tanque Acero inoxidable 316L

Altura 2170 mm

Espesor de la pared 5/16 in (0.79 cm)

Volumen del tanque 1000 lts Máxima

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULIART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	Código: POPVP-027
Título: Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WFI).		Página 3 de 7
En Vigor: ABRIL, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: ABRIL, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

Espeja de limpieza de acero inoxidable 316L

Bomba centrífuga de 3 HP (CP-03)
Dren sanitario
Eje impulsor de acero inoxidable 316L.

Manómetros
Tipo Bourdon
Marca ANDERSON
De diafragma con conexión clamp
Alcance de 0 a 160 psi

Sensores
Nivel (por medición de presión)
Flujo
Temperatura
Conductividad
pH

Multiparametros de monitoreo y control del proceso

Valvula automodulante con inyección de aire comprimido

Valvulas de diafragma
Marca PURE-FLO
Ingeniería ITT
Elastomero- 1 pieza, hecha de goma, con molde en tpo
Diafragma de PTFE (politetrafluorocileno)
Cuerpo de acero inoxidable 316L
Acabado interior 18^o Gm (25 um)

Tubería de acero inoxidable 316L con uniones en soldaduras orbitales o clamp

DESCRIPCIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA

El agua producida que genera la RO-03 es conducida (previa aprobación de la conductividad) hacia el tanque de almacenamiento de acero inoxidable.
La cantidad de agua que entra al tanque de almacenamiento será medida en porcentaje (%) de volumen por un sensor de nivel, del cual se toman las señales respectivas para las siguientes operaciones:

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	Código: POPVP-027
Título: Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WFI).		Página 4 de 7
En Vigor: ABRIL 2000	Substitye a: NUEVO	Próxima revisión: ABRIL 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB, Agustín Padilla R.

- Si el nivel del tanque de almacenamiento es superior al 26%, la bomba del loop entrara en operacion
- Si el nivel en el interior del tanque llega al 90%, se enviara una señal (visualizada mediante un desfile continuo de la lectura) que realizara el cambio en la valvula de tres vias y el producto de la RO-03 sera enviado en la linea de reestrucialion al tanque TB-01) Cuando el nivel del tanque disminuya a un valor inferior al 58%, de nuevo se enviara la señal para el llenado del tanque
- Si el nivel en el interior del tanque es inferior al 20%, la bomba se detendra y permanecera así hasta que el nivel del tanque alcance, al menos, el 26%.

Una vez que la bomba entra en operacion, el agua es conducida a traves del loop y antes de regresar al tanque de almacenamiento pasa por los siguientes instrumentos, sensor de temperatura, resistencia electrica, sensor de flujo, sensor de pH, indicadores de presion (manómetros), sensor de conductividad y finalmente por una valvula controladora de presion.

La operacion de la resistencia electrica esta en funcion de la temperatura y el flujo del agua en la tuberia. Si la temperatura del agua es inferior a 80 °C, la resistencia entrara en operacion hasta elevar la temperatura a 85 C, una vez alcanzada esta temperatura la resistencia suspendera el calentamiento. De igual forma, si el flujo en la tuberia es nulo, la resistencia suspendera el calentamiento hasta que se tenga flujo en la tuberia.

Para el caso de los sensores de pH y conductividad, solo se podra examinar la calidad del agua, y unicamente en el caso del sensor de conductividad se dispone de una alarma visual consistente en un parpadeo constante de la lectura. Esta alarma se activa en caso de que el agua contenida en el loop de distribucion rebasa los limites estipulados en la USP 231 (base el procedimiento de operacion de este sensor), sin embargo, no ejerce ningun tipo de control.

La valvula automodulante cumplira con la funcion de mantener la presion en el sistema de distribucion, disminuyendo el flujo de flujo es importante mencionar que esta valvula requiere del suministro de aire comprimido para llevar a cabo su tarea, por lo cual es necesario confirmar que exista en la linea de toma.

VI. PARÁMETROS DE OPERACION

El loop de distribucion debera de someterse a las siguientes condiciones de operacion, a excepcion de alguna falla en el sistema o bien cuando existe algun tipo de operacion que así lo requiera (por ejemplo, en la limpieza).

- Las valvulas de diafragma de alimentacion y salida de la bomba han de estar completamente abiertas

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	Código: POPVP-027
Título: Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WFI).		Página 5 de 7
En Vigor: ABRIL, 2000	Substitye a: NUEVO	Próxima revisión: ABRIL, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB Agustín Padilla R.

- Los selectores de la bomba y de la resistencia han de trabajar en el modo de automático.
- El nivel en el tanque de almacenamiento deberá de mantenerse entre el 60 y 90 %.
- Deberá de mantenerse una recirculación continua en el loop
- La entrega del agua al área de inyectables deberá de ser siempre que se tenga una temperatura del líquido comprendida entre 60 y 85 °C
- Diariamente se realizará un monitoreo microbiológico al agua contenida en el loop, en dos puntos.
A la salida del loop (después de la bomba CP-05).
En el punto de uso (área de fabricación de inyectables).

VII. PROCEDIMIENTO

7.1 LLENADO INICIAL DE LA CAPACIDAD TOTAL DEL TANQUE DE ALMACENAMIENTO (TA-01)

7.1.1 Antes de iniciar operaciones, verifique que el sistema de ósmosis inversa por doble paso (RO-02 y RO-03) se encuentre trabajando adecuadamente y que el sensor de conductividad instalado a la salida de la RO-03, trabaje apropiadamente.

7.1.2 Cuando se trate de un inicio de operación, tanto del doble paso como del loop, encienda el regulador con el que cuenta el tablero número 2, y confirme que la instrumentación se encuentre trabajando apropiadamente. Si el doble paso se encuentra funcionando nunca anague este tablero, o el tanque podría llenarse hasta su máxima capacidad.

7.1.3 Una vez iniciado el proceso de captura del agua en el tanque (visualizado por el apagado del LED marcado como recirculación en el tablero de control número 1), proceda a verificar que las válvulas de diafragma de alimentación y salida de la bomba CP-03, se encuentren totalmente abiertas.

7.1.4 Verifique que las válvulas de toma y de muestreo se encuentren cerradas.

7.1.5 Abra de dos a tres vueltas la válvula de toma de muestra de agua para la medición del pH.

7.1.6 Coloque el selector de la bomba CP-03 en la posición de automático.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	Código: POPVT-027
Título: Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WFI).		Página 6 de 7
En Vigor: ABRIL, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: ABRIL, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Victor M. Guido G.	Aprobó: QFB, Agustín Padilla R.

7.1.7 Una vez que entre en operación la bomba, proceda a verificar que las presiones de salida y de regreso del loop se encuentren trabajando entre 40-50 psi y 6-10 psi, respectivamente. En caso de no suceder esto proceda a verificar la bomba, válvulas o tuberías.

7.1.8 Cuando exista flujo de agua en la tubería, coloque el selector de la resistencia en el modo de automático y confirme que se encuentre trabajando adecuadamente (la temperatura deberá de incrementarse paulatinamente).

7.1.9 Durante la fase de llenado, recopile los datos existentes en el loop.

7.1.10 Una vez que el nivel del tanque llegue al 90%, deberá verificarse que la válvula de tres vías realice el cambio y el agua comience a ser enviada al TB-01. Esto se observa mediante el encendido del LED de recirculación, situado en el tablero No 1.

7.1.11 Cierre la válvula de toma de muestra para el pH, la válvula debe de ser cerrada antes de que el agua en el tanque de acero inoxidable alcance los 70 °C, de lo contrario se comenzará a dañar el instrumento.

7.2 LLENADO DE LA CAPACIDAD TOTAL DEL TANQUE DE ALMACENAMIENTO (TA-01)

Durante el resto de la semana y cuando solo se trate de volver a llenar el tanque de almacenamiento, se procederá a lo siguiente:

7.2.1 La válvula de toma de muestra para el sensor de pH deberá de permanecer totalmente cerrada.

7.2.2 Trabaje la bomba CP-05 en el modo de operación automático para mantener la recirculación continua. Cada vez que encienda la bomba, asegúrese que el filtro de ventos este trabajando adecuadamente.

7.2.3 Verificar que las presiones de salida y de regreso del loop se encuentren trabajando entre 40-50 psi y 6-10 psi, respectivamente. En caso de no suceder esto proceda a verificar la bomba, válvulas o tuberías.

7.2.4 Durante la fase de llenado, recopile los datos que indica la instrumentación.

7.2.5 Una vez que el nivel del tanque llegue al 90%, deberá verificarse que la válvula de tres vías realice el cambio y el agua comience a ser enviada al TB-01. Esto se observa mediante el encendido del LED de recirculación, situado en el tablero No 1.

IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A.

Departamento: Validación de Procesos	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	Código: POPVP-027
Título: Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable (WFI).		Página 7 de 7
En Vigor: ABRIL, 2000	Substituye a: NUEVO	Próxima revisión: ABRIL, 2003
Elaboró: QFB Marco Antonio González L.	Revisó: QFB Víctor M. Guido G.	Aprobó: QFB. Agustín Padilla R.

VIII. OPERACIÓN AUTOMÁTICA

El PLC controla la apertura y cierre de la válvula de tres vías que suministra el agua al tanque TA-01, dicha válvula responde a la señal de nivel bajo y alto del tanque TA-01, y a la conductividad del agua producto de la RC-03.

El resto de la parte automatizada, como es el paro y arranque de la bomba y de la resistencia, así como de las alarmas visuales, es controlado por el tablero número 2. Con lo que respecta a la operación de la válvula automodulante, esta es controlada por la inyección del aire comprimido.

IX. CRITERIO DE ACEPTACIÓN:

Se considera que el sistema de almacenamiento y distribución de agua grado inyectable está operando adecuadamente, si se mantienen los parámetros de operación y el agua cumple con las especificaciones establecidas en la USP 23 para el agua grado inyectable y el líquido se mantiene a una temperatura de entre 60 a 80 °C.

X. DOCUMENTACIÓN:

Además de las bitácoras correspondientes para cada componente del sistema, se llevara un registro diario de sus lecturas, que aparecerá en la carta de parámetros de operación del loop.

XI. DISTRIBUCIÓN

- Gerencia de planta
- Supervisor y operadores del sistema de obtención de agua grado inyectable.
- Departamento de validación de procesos

XII. REFERENCIAS:

- Documentación del sistema de almacenamiento y distribución de agua ultrapura, proporcionada por la compañía ACOFLU S A DE C V

ANEXO X

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- Absorción :** La absorción es la captación de una sustancia por otra. La adsorción, que frecuentemente se confunde con la absorción, hace referencia a la adhesión de moléculas de gases o líquidos a la superficie de sólidos porosos. La adsorción es un fenómeno de superficie; la absorción es una mezcla o interpenetración de dos sustancias.
- Ác. Húmico:** Un producto natural, que es producido por descomposición de compuestos orgánicos en el agua y es común en las superficies de los ríos y lagos.
- Acreditación:** El acto mediante el cual la secretaria de metrología reconoce organismos nacionales de normalización, organismos de certificación, laboratorios de prueba y de calibración y unidades de verificación, para llevar a cabo las actividades a que se refiere esta ley.
- Adsorción:** Unión de los átomos, iones o moléculas de un gas o de un líquido (adsorbato) a la superficie de un sólido o líquido (adsorbente).
- Agar:** Gel coloidal formado por hidratos de carbono, de extendido uso comercial, y que proviene de las paredes celulares de varias especies de algas rojas, en concreto de miembros orientales del género *Gelidium*. Mezcla de dos polisacáridos: agarosa y agarpectina.
- Anión:** Ión con carga negativa.
- Bacteria:** Planta unicelular, microscópica, que se reproduce por fisión o por esporas; se identifica por sus formas de cocos, esferas, bacilos, baston, espirilos o en espiral.
- Bactericida:** Cualquier agente que destruye las bacterias.
- Bacteriostático:** Define un estado donde se encuentra impedido el crecimiento de bacterias.
- Bus (informático):** Conjunto de líneas conductoras de *hardware* utilizadas para la transmisión de datos entre los componentes de un sistema informático. Un bus es en esencia una ruta compartida que conecta diferentes partes de un sistema, como el microprocesador, la controladora de la unidad de disco, la memoria, los puertos de entrada/salida (E/S), para permitir la transmisión de información. El bus, por lo general supervisado por el microprocesador, se especializa en el transporte de diferentes tipos de información.
- Calibración:** Es la determinación de los errores en la medición de un instrumento determinado comparándolo contra un instrumento, equipo o material de referencia de exactitud mayor con errores conocidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Catión:	Un ión cargado positivamente.
Citotóxico:	Agente capaz de destruir las células.
Clamp:	Tipo de unión especial para las tuberías empleadas en procesos asépticos (tipo sanitario).
Coagulación:	La coagulación es un proceso que consiste en añadir productos químicos como el sulfato de aluminio, el cloruro férrico o polielectrólitos a las aguas residuales; esto altera las características superficiales de los sólidos en suspensión de modo que se adhieren los unos a los otros y precipitan.
Coliformes fecales:	Se definen como bacilos cortos, Gram, negativos, aeróbicos y anaerobios facultativos, capaces de fermentar lactosa con producción de ácido y gas en periodos de 24 a 48 horas a 44 ± 0.5 °C. Las bacterias coliformes fecales constituyen un subgrupo de todos los organismos coliformes en el que se piensa están incluidos organismos con mayor probabilidad de haberse originado en el tacto intestinal del hombre y animales. Incluyen principalmente a <i>E. coli</i> .
Coloides:	Partículas de pequeño tamaño, normalmente en el tamaño de 0.001 a 0.00001 mm. de diámetro.
Conductividad:	Capacidad de las sustancias para conducir el calor y la electricidad, también sirve para expresar la salinidad que contiene una solución acuosa en unidades de microSiemens/ cm.
Corrosión galvánica:	También llamado corrosión bimetalica, se caracteriza por la disolución acelerada del metal más activo. El contacto entre metales no semejantes, o la existencia de áreas con potenciales diferentes de oxidación en el mismo metal, generalmente provoca la oxidación o se forma una celda galvánica y se acelera a velocidad de corrosión..
Desinfección:	Consiste en la destrucción de microorganismos y esporas patógenos que pueden causar infección.
Desmineralización:	Cualquier proceso utilizado para eliminar minerales del agua.
Dureza:	Concentración de sales de calcio o magnesio en el agua.
Elastómeros:	Cualquier polímero sintético que presenta en alguna medida las propiedades del caucho, en particular su elasticidad y su flexibilidad.

- Firmware:** En informática, rutinas de *software* almacenadas en memoria de sólo lectura (ROM). A diferencia de la memoria de acceso aleatorio (RAM), la memoria de sólo lectura permanece intacta incluso cuando no existe un suministro de energía eléctrica. Las rutinas de inicio de la computadora y las instrucciones de entrada/salida de bajo nivel se almacenan como *firmware*. En cuanto a la complejidad que supone modificarlo, el *firmware* se encuentra a medio camino entre el *software* y el *hardware*.
- Floculación:** En la separación de sólidos y líquidos se consideran tres pasos: 1)desestabilización, 2)coagulación o aglomeración y 3)separación. En las discusiones técnicas, se designan los dos primeros pasos con el nombre de floculación.
- Hardware :** Equipo utilizado para el funcionamiento de una computadora. El *hardware* se refiere a los componentes materiales de un sistema informático. La función de estos componentes suele dividirse en tres categorías principales: entrada, salida y almacenamiento. Los componentes de esas categorías están conectados a través de un conjunto de cables o circuitos llamado bus con la unidad central de proceso (CPU) del ordenador, el microprocesador que controla la computadora y le proporciona capacidad de cálculo
- Hertz:** Unidad de medición de frecuencia, expresado en s⁻¹
- Material de referencia:** Material o sustancia de gran estabilidad donde una o más de sus propiedades están suficientemente definidas para permitir su utilización en la calibración de un instrumento de medición, en la evaluación de un método de medición o en el establecimiento de escalas de valores para la determinación de parámetros de medida.
- Membranas:** Barreras delgadas o películas de material que permiten que ciertas sustancias pasen a través de ellas. Las membranas semi-permeables solo permiten que algunas sustancias pasen a través de ellas.
- Ohm:** Unidad de medición de la resistencia eléctrica, expresado en m². Kg. s². A⁻²
- Osmosis** En biología y química, paso de un componente de una disolución a través de una membrana que impide el paso del resto de los componentes de dicha disolución. También puede ser definida como el transporte de un disolvente a través de una membrana semipermeable que separa dos soluciones de diferente concentración.
- Osmosis inversa:** Proceso mediante el cual un solvente, tal como el agua, es forzado a pasar a través de una membrana semi-permeable, por la aplicación de una presión mayor a la presión osmótica. En este proceso, el agua pasa de la solución más concentrada a la menos concentrada, purificándose en este proceso.

Partes por millón (ppm):	Unidad de medida empleada para expresar la cantidad de sólidos disueltos en un líquido. Una parte por millón es equivalente a un miligramo de sólido disueltos en un litro de agua (1.0 mg/L).
Permeado:	Es la porción de la corriente de alimentación que pasa a través de la membrana semi-permeable para emerger como agua producto o purificada.
pH:	Unidad de medición que describe el grado de acidez o alcalinidad de una solución, esta medición se realiza de 0 a 14.
Pirógeno:	Sustancias o agentes que producen fiebre cuando son introducidos en el torrente sanguíneo de humanos o animales. Los pirógenos son endotoxinas bacterianas, producidas por las bacterias Gram (-).
Presión osmótica:	Es la contrapresión que se debe de aplicar a una solución a fin de evitar que el disolvente penetre cuando están separados por una membrana semipermeable.
Procedimiento:	La forma específica de llevar a cabo una actividad. Documento que describe una manera específica para desempeñar una actividad definida.
Procedimientos administrativos:	Son aquellos que involucran actividades relacionadas con la planeación, coordinación, ejecución y control de los recursos de una organización a fin de lograr los objetivos de la misma.
Procedimientos técnicos:	Son aquellos que describen, tales como la calibración de instrumentos, limpieza de material y almacenamiento de patrones, es decir aquellos que describen procesos mecánicos.
Retrolavado:	Proceso mediante el cual un lecho de resina, arena o algún otro material que se encuentre en un tanque, es sujeto aun flujo en dirección opuesta a la del servicio. El objetivo es desprender o enjuagar y eliminar los contaminantes indeseables que se encuentren en el filtro o lecho.
Salmuera :	Solución salina concentrada de cloruro de sodio o sal común.
Siemens:	Unidad de medición de la conductancia eléctrica, expresado en las unidades $m^{-2} \cdot Kg^{-1} \cdot s^{-3} \cdot A^2$
Sólidos totales disueltos (STD):	El total de la materia orgánica e inorgánica contenida en una muestra de agua.
Sólidos Totales Suspendedos (SST)	Son los sólidos suspendidos totales en una solución acuosa, estos se pueden remover fácilmente con un proceso físico de separación.

- Transductores:** La medición de magnitudes mecánicas, térmicas, eléctricas y químicas se realiza empleando dispositivos denominados sensores y transductores. El sensor es sensible a los cambios de la magnitud a medir, como una temperatura, una posición o una concentración química. El transductor convierte estas mediciones en señales eléctricas, que pueden alimentar a instrumentos de lectura, registro o control de las magnitudes medidas.
- Trazabilidad:** Es la habilidad de relacionar resultados de mediciones individuales (mediante documentación) realizados con un instrumento de medición, con los patrones nacionales o sistema de medición aceptado nacionalmente, a través de una cadena interrumpida de comparaciones.
- Turbidez:** Suspensión de partículas finas que oscurecen los rayos de luz, los cuales requieren mucho tiempo para su sedimentación, debido a su tamaño de partícula.

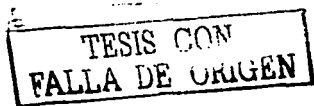
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XI. REFERENCIAS

1. Ira R. Berry & Robert A. Nash. "Pharmaceutical Process Validation". Marcel Dekker. Second Edition, Revised and Expanded. 1993. USA. Pág. 299-317.
2. Frederick J. Carleton & James P. Agalloco. "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes". Marcel Dekker. 1985. USA. Pág. 207-251.
3. Memorias del curso de capacitación impartido por Alfredo Palma Ramos de la empresa U.S. FILTER el 20 de Agosto de 1999, en la empresa I. M. Bruluart.
4. "Pharmaceutical Engineering Guide". Volumen 4: Water And Steam Guide. ISPE & FDA. 1997. 210 pág.
5. Bipin S. Parekh. "Process Water Clean". Chemical Engineering. January 1991.
6. U.S. PHARMACOPEIA XXIII/NATIONAL FORMULARY 18. 5ª Supplement. Pág. 3547-3555.
7. Vázquez Almazán, Alvaro. "Controladores Lógicos Programables PLC's ". Electrónica y Servicio. No. 12, Marzo de 1999. Mensual. México Digital Comunicaciones. Pág. 30-34
8. Vargas, Pérez E. Conferencia: "Plan Maestro de Validación". Controlled Release Society, Sección Estudiantil México. 19 de Noviembre de 1998.
9. Castro, N.C. Conferencia: "Validación De Sistemas Críticos". Controlled Release Society, Sección Estudiantil México. 19 de Noviembre de 1998.
10. Vargas, Pérez E. Conferencia: "Validación De Sistemas Críticos". VI Encuentro Universitario De Ciencias Farmacéuticas. Impartido en el auditorio de laboratorios Medix S. A. 6 de Abril de 2000.
11. Aponte, Pedro. Conferencia: "Validación De Procesos Asépticos". VI Encuentro Universitario De Ciencias Farmacéuticas. Impartido en el auditorio de laboratorios Medix S. A. 6 de Abril de 2000.
12. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.
13. American Society Of Civil Engineers and American Water Works Association. "Water Treatment Plant Design". Mc Graw-Hill. Second edition. 1990 USA. Pág. 167-220, 261-270.
14. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Segundo suplemento de la sexta edición. México 1995. Pág. 335-341, 2111-2117.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Montoya, Oscar Figueroa. "Relevadores, Transformadores Y Motores". Electrónica y Servicio. No. 12, Septiembre de 1999. Mensual. México Digital Comunicaciones. Pág. 21-30
16. Memorias del XXXII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. "Water, New Regulations And Distribution Lines Control". Impartida por Roberto Vidrio. Puerto Vallarta 26 de Octubre de 1999.
17. Carol De Saint. "Drug, Device And Diagnostic Manufacturing". The Ultimate Resource Handbook. Interpharm Press Inc. Second edition. USA 1993. Pág. 282-297.
18. González, Norberto Prieto. "Diseño de Instalación y Validación de Sistemas de Agua Farmacéutico". Curso impartido en las instalaciones del IDECAQUIF, del 9 al 13 de Octubre del 2000.
19. Información técnica del producto Pretreat Plus-100 proporcionada por la empresa King Lee Technologies.
20. Theodore H. Meltzer. "Current Status Of Pharmaceutical Water Manufacture". Septiembre de 1990. Pág. 27.
21. Peter Gradics. "Pirógenos En Los Productos Farmacéuticos Parenterales". Pharmaceutical Technology en Español. Volumen 4. Número. 2. bimestral. México Asociación Farmacéutica Mexicana. Pág. 21-25.
22. Richard Godec, Kevin O'Neill and Richard Hutte. "New Technology For TOC Analysis In Water". Ultrapure Water Journal. December 1992. Pág. 17-22.
23. Valdivia, Jorge A. "Sistemas Para Producción De Agua Ultrapura. ¿Qué son los equipos y para qué sirven?". Pharma News. Mayo 1998. Volumen 9 Número 5. Pág. 28-30.
24. Expofarma. "Nuevas Opciones Para La Obtención De Agua Ultrapura USP 24". Impartida por Karen Foster de Gervacio. México D.F. 8 de Marzo del 2000.
25. Frank N. Kemmer. "Manual Del Agua. Su Naturaleza, Tratamiento Y Aplicaciones". Tomo II. Edit. Mc. Graw Hill. México 1995. Pág. 15-1 a la 15-11.
26. Memorias del seminario de agua purificada para la industria farmacéutica. "Purified Water For The Pharmaceutical Industria, Storage And Distribution". Impartido por James J. White. México D.F. 3 de Diciembre del 1998.
27. Hernández, Ignacio E. Gómez. "Soldadura En Aceros Inoxidable". Folleto técnico No. 2. Elaborado por la empresa Mexinox. Pág. 4-9,22.



28. Catalogo CS-294 de la empresa PURITY®. "Conexiones Sanitarias En Aceros Inoxidables".
29. Frederick J. Carleton & James P. Agalloco. "Validation of Of Pharmaceutical Process". Second Edition. Edit. Marcel Dekker. 1999. USA. Pág. 279-329.
30. Memorias del curso "Buenas Prácticas De manufactura Para Tuberías Farmacéuticas". Impartido por Christopher S. Stephens gerente de aplicaciones BioFarma Tri-Clover Inc.
31. Memorias del Seminario De Sistemas De Aire Acondicionado Para Uso Farmacéutico. "Conceptos Y Aplicaciones De Sistema De Control En HVAC". Impartido por Gómez Delgado Raúl. México D.F. 15 y 16 de Agosto del 2000.
32. Memorias del Seminario de Agua Purificada Para La Industria Farmacéutica. "Fundamentals Of Passivation". Impartido por Patrick H. Banes. México D.F. 3 y 4 de Diciembre de 1998. AFM.
33. Manríquez, Álvarez Clara Inés; Mendoza, Elvira Susana E. "Manual Básico de Bacteriología". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 1994. Pág. 27-28.
34. David W. Vincent. "Validating And Establishing A Routine Environmental Monitoring Program For Critical Utility Systems". Technical Guide. Journal of Validation Technology. Febrero 1998. Pág. 22-29.
35. Jean-Pierre Thieset. "Facility Validation". Validating USP Purified Water, Compress Air And HVAC Systems. Journal of Validation Technology. Vol. 4 No. 2. Pág. 105-110.
36. Angela Weitnaur; Lee Comb. "Reverse Osmosis For WFI And PW". Ultrapure Water. Marzo 1996. www.osmonics.com/products/page_697.htm. (15/01/2000)
37. Becerril, Gabriela Lucas. "Control Estadístico De Calidad Para El Control De Procesos Farmacéuticos". Tesis de licenciatura; F.E.S. Cuatitlán UNAM; Cuatitlan Izcalli Edo. De Méx.; 1997.
38. John M. West. "Oxidación Y Corrosión. Fundamentos". Editorial LIMUSA. México 1985. Pág. 20, 119.
39. Raymond E. Kirk. "Enciclopedia De Tecnología Química". Tomos 11 y 14. México 1966. pág. 493-495; 283.
40. Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000. © 1993-1999 Microsoft Corporation.

