

DISEÑO DE UN SISTEMA DE AGUA PURIFICADA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

Diseño de un sistema de agua purificada

Trabajo Escrito vía cursos de educación continua

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

ERICK MAURICIO MORALES RAMÍREZ



MÉXICO, D.F.

2012



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.

DISEÑO DE UN SISTEMA DE AGUA PURIFICADA

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ
VOCAL: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS
SECRETARIO: MARTHA CRAVIOTO RUELAS
1er. SUPLENTE: VERÓNICA ZAMORA SALAZAR
2° SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

M EN I. MARTHA CRAVIOTO RUELAS _____

SUSTENTANTE:

ERICK MAURICIO MORALES RAMÍREZ _____

ÍNDICE TEMÁTICO

I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. OBJETIVO.....	4
III. METODOLOGÍA.....	5
IV. DISEÑO DE UN SISTEMA DE AGUA PURIFICADA.....	5
a. Pretratamiento.....	7
i. Filtración.....	8
ii. Carbón activado.....	8
iii. Aditivos químicos.....	9
iv. Barrido orgánico.....	10
v. Suavización.....	10
b. Tratamiento.....	11
i. Ósmosis inversa.....	12
ii. Desionización.....	13
iii. Ultrafiltración.....	15
iv. Filtros de retención microbiana.....	16
v. Filtración de carga modificada.....	18
vi. Luz ultravioleta.....	19
c. Tanques de almacenamiento.....	20
d. Sistemas de distribución.....	21
e. Sanitización del sistema.....	23
f. Materiales de construcción.....	24
g. Operación, mantenimiento y control.....	26
h. Comisionamiento.....	27
V. VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN DE UN SISTEMA DE AGUA PURIFICADA PARA USO FARMACÉUTICO.....	29
a. Calificación de diseño.....	31
b. Calificación de instalación.....	31
c. Calificación de operación.....	33
d. Calificación de ejecución o desempeño.....	35
i. CE1.....	36
ii. CE2.....	36

DISEÑO DE UN SISTEMA DE AGUA PURIFICADA

iii. CE3.....	37
VI. ANÁLISIS DE DATOS.	37
VII. CONCLUSIONES.	40
VIII. BIBLIOGRAFÍA.	42
GLOSARIO	43
ANEXO 1	44

I. INTRODUCCIÓN

El agua se utiliza ampliamente en la industria farmacéutica como materia prima, ingrediente o disolvente en la transformación, formulación, y la fabricación de productos farmacéuticos, así como en el lavado de materiales o en las operaciones de limpieza de las áreas y equipos durante los procesos de producción.

Existen diferentes tipos de agua para uso farmacéutico, los cuales varían respecto al método de preparación y a las especificaciones de calidad tanto microbiológicas como químicas necesarias para los usos específicos. Las especificaciones respecto a los tipos de agua y cantidades de determinados contaminantes orgánicos e inorgánicos garantizan que el agua contendrá la calidad necesaria para su uso.

El agua potable se refiere al agua apta para beber. En la industria farmacéutica, es usual utilizar agua potable como materia prima para la obtención de cualquiera de los tipos de agua, la cual debe cumplir con las especificaciones de calidad establecidos en la versión vigente de la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.¹

El tipo de agua más utilizado en la industria farmacéutica es el agua purificada, este tipo de agua se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas como por ejemplo la limpieza de equipos y componentes que están en contacto con el producto. El agua purificada debe cumplir con las especificaciones establecidas en la monografía de la versión vigente de la Farmacopea de los estados unidos mexicanos. El agua potable puede purificarse usando operaciones unitarias que incluyen la desionización, la destilación, el intercambio iónico, la osmosis inversa, la filtración u otros procesos de purificación adecuados.²

Un sistema de agua farmacéutico se define como la secuencia de pasos de proceso que proporcionan los atributos específicos de calidad del agua y protegen la operación de los pasos de proceso subsecuentes. Los atributos de calidad del agua para una aplicación farmacéutica están dictados por los requisitos de uso.

La selección de las operaciones unitarias específicas y las características de diseño para un sistema de agua deberán considerar la calidad del agua de alimentación, la tecnología elegida para los subsecuentes pasos del proceso, la magnitud y complejidad de los procesos de distribución y los requisitos correspondientes.²

Los sistemas de agua purificada deben ser diseñados, instalados y operados en concordancia con las buenas prácticas de fabricación de medicamentos y deberá cumplir con las regulaciones locales, de modo que el agua cumpla con las especificaciones de establecidas del agua purificada.

El proceso de obtención de agua purificada se debe validar para producir y distribuir agua de calidad microbiológica y química de manera confiable y regular. El plan de validación deberá diseñarse para establecer la aptitud del sistema y para proporcionar un entendimiento completo de los mecanismos de purificación, las condiciones de los intervalos de operación, el pretratamiento requerido y el modo de falla común. También es necesario demostrar la efectividad del esquema de monitoreo y establecer los requisitos para el mantenimiento de la validación.²

II. OBJETIVO.

El objetivo de este trabajo es establecer las bases adecuadas del diseño de un sistema de agua purificada para el pretratamiento, tratamiento y distribución del agua para fines farmacéuticos, así como su funcionamiento, calibración, control, monitoreo, mantenimiento y conocer los requerimientos de validación del mismo; para permitir garantizar la calidad microbiológica y química necesaria del agua purificada ocupada para los distintos usos en la industria farmacéutica.

III. METODOLOGÍA.

Realizar una revisión exhaustiva y actualizada de todos los requerimientos normativos aplicables vigentes, requerimientos de validación de sistemas así como, la recopilación bibliográfica de las características, ventajas y desventajas de cada una de las tecnologías de purificación de agua más comunes que se requieren en cada una de las etapas de purificación, incorporando los aspectos básicos de funcionamiento, calibración, control, monitoreo y mantenimiento aplicables a un sistema de purificación de agua de uso farmacéutico; para establecer las bases de diseño seleccionando las tecnologías necesarias y adecuadas ayudando a definir el proceso de validación del sistema conociendo los requerimientos del mismo.

IV. DISEÑO DE UN SISTEMA DE AGUA PURIFICADA.

Los criterios de diseño o especificación de requerimientos de usuario (ERU) proporcionan el detalle contra el cual el sistema de agua se compra, instala, opera y gestiona¹¹. Estos deben incluir:

- Parámetros obligatorios críticos del proceso los cuales corresponden a los parámetros de calidad de agua que ingresa al sistema y que sale del sistema, temperatura, flujo de alimentación y salida, y los periodos de no uso del sistema.
- Especificaciones funcionales (EF), las cuales describen cómo el sistema se constituirá para cumplir con las necesidades de los usuarios.
- Especificaciones de diseño (ED), las cuales describen en detalle los códigos, referencias y requisitos específicos del sistema de agua.
- Características especiales del agua de alimentación utilizada para un tratamiento específico de agua.
- Requisitos normativos actuales.
- Evaluación de los puntos de muestreo propuestos por el muestreo correspondiente y las unidades de análisis y el laboratorio de microbiología.

- Identificación de todos los instrumentos de medición críticos para la calidad (por ejemplo conductividad, contenido de ozono, temperatura) por medio de un análisis de riesgos.
- Selección de proveedores calificados para los componentes críticos del sistema.
- Los ciclos de desinfección requeridos para los componentes individuales del sistema y el reparto fluido de estos componentes en las interfaces con los sistemas existentes deben tenerse en cuenta en la etapa de diseño.
- Los procedimientos normalizados de operación (PNO) requeridos, los cuales deberán ser redactados a fin de proporcionar un funcionamiento lineal base para la elaboración de documentos de validación. Los PNO del sistema de agua deben incluir la puesta en marcha, parada, sanitización, limpieza, operación (incluyendo un registro de operación), el muestreo y las pruebas y procedimientos del sistema en particular.

Como parte de la calificación de diseño, es importante especificar cómo el sistema, incluyendo cada sub-sistema, está destinado para ser operado y lo que pretende hacer, por ejemplo:

- El mantenimiento químico aceptable y la calidad microbiológica es más difícil para un sistema que se cerrará durante varios días a la semana o incluso para varias horas diarias, de lo que será un sistema que funciona de forma continua.
- La manera en que se mantienen las camas del desionizador, se regeneran, se reemplazan etc, va a influir en la forma en que el sistema debe ser operado, controlado y validado.
- Las condiciones bajo las que se destina cada sub-sistema para poder funcionar, deben ser definidas. Estas condiciones incluyen los picos y las tasas medias de flujo y duración de cada uno, la duración de los períodos de estancamiento en su caso, temperatura y los rangos de presión, y las concentraciones de impurezas y sustancias añadidas de entrada y salida del fluido.

Paralelo a la especificación de requerimientos de usuario es necesario realizar un análisis de riesgos (AR) en el sistema de purificación de agua, para identificar los riesgos potenciales y determinar las medidas apropiadas para mitigarlos. El AR es una evaluación documentada por personal calificado para determinar la criticidad de las funciones automáticas y manuales del sistema de agua. Esta evaluación debe ser parte o se debe hacer referencia en el proceso de validación del sistema, ya que define los parámetros críticos y selecciona las etapas críticas del proceso; con el fin de evaluar la robustez del proceso y los riesgos. Los documentos del diseño del sistema tienen que ser utilizados como referencia durante el proceso de el AR y como mínimo debe incluir la evaluación de todos los instrumentos críticos del sistema.^{12,8}

A continuación se describen las operaciones unitarias comunes que se ocupan en cada una de las etapas de un sistema de agua purificada; así como las condiciones de operación, mantenimiento, control, distribución, instalación, sanitización y distribución; elementos que forman parte del diseño de un sistema de agua purificada.

a. Pretratamiento.

El pretratamiento es una serie de operaciones unitarias que tienen como finalidad modificar la calidad del agua de alimentación de modo que sea de calidad adecuada para proteger la operación de los pasos subsecuentes del tratamiento. Este paso puede incluir las siguientes operaciones unitarias:

- i. Filtración
- ii. Carbón activado
- iii. Aditivos químicos
- iv. Barrido orgánico
- v. Suavización

i. Filtración.

La filtración juega un papel muy importante en los sistemas de agua, tiene como propósito eliminar los contaminantes sólidos de hasta un tamaño de 7 a 10 micras, provenientes del suministro de agua potable que ingresa al sistema y proteger de las partículas a los componentes del mismo que se ubican a continuación, ya que pueden inhibir su desempeño y cortar su vida útil. Las eficiencias de remoción pueden diferir significativamente: desde filtros rústicos tales como antracita granular; cuarzo o arena para grandes sistemas de agua y los filtros de profundidad. Las configuraciones unitarias y de sistemas varían grandemente en el tipo de filtración y su ubicación en el proceso. Los filtros de profundidad son los más utilizados para sistemas pequeños y se utilizan para eliminar las partículas del agua, estos filtros también se colocan a menudo cerca de la cabecera del sistema de pretratamiento y antes de las operaciones unitarias diseñadas para eliminar los desinfectantes del agua de alimentación.¹

Los puntos críticos en cuestión de diseño y operacionales que pueden impactar el desempeño de los filtros de profundidad incluyen la canalización del medio filtrante, el bloqueo por sedimentación, el crecimiento microbiano y la pérdida del medio filtrante. Un punto importante en el diseño es la determinación del tamaño del filtro para prevenir la canalización o pérdida del medio como resultado de las velocidades inapropiadas de flujo de agua. Las medidas de control incluyen el seguimiento de la presión y del flujo durante el uso.²

ii. Carbón activado.

Los lechos de carbón activado adsorben material orgánico de bajo peso molecular y aditivos oxidantes, como por ejemplo cloro y cloramina, eliminándolos del agua. Se usan para lograr ciertos atributos de calidad y proteger de ciertas reacciones a las superficies de acero inoxidable, a las resinas y a las membranas que están a continuación en el sistema. Las cuestiones operativas principales relativas a los lechos de carbón activados incluyen la propensión de este material a desarrollar crecimiento bacteriano, la posibilidad de formación de canales, la capacidad de

adsorción orgánica, las velocidades de flujo de agua y el tiempo de contacto adecuados, la incapacidad de regeneración y el desprendimiento de bacterias, endotoxinas, productos químicos orgánicos y partículas finas de carbón. Las medidas de control pueden incluir el monitoreo de las velocidades de flujo y de las presiones diferenciales, la sanitización con agua caliente o vapor, el lavado a reemplazo frecuente del lecho de carbón. Si el lecho de carbón activado está destinado a lograr una reducción de sustancias orgánicas, también puede ser apropiado realizar un seguimiento del COT (carbono orgánico total) del flujo entrante del efluente.²

Se pueden usar tecnologías alternativas en lugar de los lechos de carbón activado para evitar problemas microbianos propios de estos lechos, como por ejemplo los aditivos químicos que neutralizan desinfectantes, los dispositivos de captura de materia orgánica regenerables y los filtros de carbón activado; estos últimos se ocupan con regularidad para la eliminación de cloro y COT, por lo cual deben permitir un caudal de 5 a 10 micras, instalarse después del filtro de profundidad para evitar su obstrucción y cambiados con regularidad o desinfectarlos para evitar su contaminación microbiológica.⁷

iii. Aditivos químicos.

Los aditivos químicos se emplean en los sistemas de agua para controlar los microorganismos mediante el uso de desinfectante como los compuestos clorados y el ozono, para: mejorar la eliminación de sólidos en suspensión mediante el uso de floculantes, eliminar compuestos clorados, evitar el depósito de sarro sobre las membranas de osmosis inversa, ajustar el pH y lograr una eliminación más efectiva de compuestos que contienen amoníaco y carbohidratos mediante osmosis inversa. Son necesarios pasos subsecuentes de proceso para eliminar las sustancias químicas añadidas. El control de los aditivos para asegurar una concentración efectiva de uso continuo y su posterior seguimiento para asegurar su eliminación deben formar parte del diseño del sistema y estar incluidos dentro del programa de seguimiento.^{1,2}

iv. Barrido orgánico.

Los dispositivos de barrido orgánico emplean resinas de intercambio aniónico débilmente básicas capaces de eliminar del agua materiales orgánicos y endotoxinas. Pueden regenerarse con soluciones de salmuera biocidas apropiadas. Los problemas operativos se asocian con la capacidad de barrido orgánico, las partículas, la contaminación superficial microbiológica y química de la superficie de la resina reactiva, la velocidad de flujo, la frecuencia de regeneración y el desprendimiento de fragmentos de la resina. Las medidas de control incluyen el análisis del COT del flujo de entrada y de salida, el lavado de contracorriente, el seguimiento del desempeño hidráulico y el uso de filtros ubicados a continuación en el sistema para eliminar los residuos de resina.^{9,1}

v. Suavización.

Los ablandadores o suavizadores de agua pueden estar ubicados antes o después de las unidades de eliminación de desinfectantes. Usan resinas de intercambio catiónico en su forma sódica para la eliminación de iones que confieren dureza del agua, como por ejemplo el calcio y el magnesio, que pueden ocasionar la contaminación superficial o interior con el desempeño de los equipos de procesamiento ubicados a continuación del sistema, como por ejemplo la membrana de osmosis inversa, los dispositivos de desionización y las unidades de destilación; se pueden utilizar para eliminar cationes de menor afinidad tal como el ión de amonio, que se puede liberar a partir de los desinfectantes que contienen cloramina comúnmente usados en el agua potable y que de otra manera podrían trasladarse a las operaciones unitarias que están a continuación en el sistema.²

En el diseño de un sistema de agua purificada se debe considerar, que si el suavizador se utiliza como eliminador de amoniaco, éste debe estar ubicado en el sistema después de la eliminación de desinfectantes neutralizados que contienen cloramina. Los lechos de resina ablandadora del suavizador se regeneran con solución de cloruro de sodio concentrada (salmuera). Las cuestiones de mayor inquietud por el uso de los suavizadores incluyen la proliferación de

microorganismos, la formación de canales debido a la aglomeración en biopelícula de partículas de resina, las velocidades de flujo y los tiempos de contacto adecuados del agua, la capacidad de intercambio iónico, la contaminación superficial de la resina con sustancias orgánicas y partículas, el lixiviado orgánico de resinas nuevas, la fractura de las perlas de la resina, la degradación de la resina por agua excesivamente clorada y la contaminación proveniente de la solución de salmuera usada para regenerar el sistema si no es agitado el tanque de salmuera.¹¹

Las medidas de control incluyen la recirculación de agua durante los períodos de escaso uso de agua, la sanitización periódica del sistema de resina y salmuera, el uso de dispositivos de control microbiano (por ejemplo luz UV y cloro), el suavizador se debe ubicar antes del paso de eliminación del desinfectante en el sistema (si se usa exclusivamente para ablandar el agua), una frecuencia de regeneración apropiada, el seguimiento químico de los efluentes (por ejemplo de los iones de dureza y la posibilidad de que haya amonio) y la filtración posterior en el sistema para eliminar las escamas de la resina. Si se usa un suavizador para la eliminación del amonio del agua potable que contiene cloramina, entonces son muy importantes la capacidad del tiempo de contacto, la contaminación superficial de la resina, el pH y la frecuencia de regeneración.^{1,2}

Las resinas de intercambio catiónico deben contener unas especificaciones controladas en cuanto a tamaño, robustez mecánica (evitar la generación de partículas en el proceso de regeneración) y capacidad de retención de iones.

b. Tratamiento.

El tratamiento de purificación de agua, comprende operaciones unitarias muy específicas y se pueden componer de una o varias, las cuales proporcionan la calidad final necesaria del agua purificada y se pueden considerar siguientes:

- i. Ósmosis inversa
- ii. Desionización
- iii. Ultrafiltración

- iv. Filtros de retención microbiana
- v. Filtración de carga modificada
- vi. Luz ultravioleta

i. Ósmosis inversa

La osmosis inversa (OI) es un proceso físico, en el cual el agua a alta presión (por encima de la presión osmótica) es presionada a través de una membrana semipermeable. Las moléculas y los iones en el agua, son mayores que el diámetro de las moléculas de agua por lo cual no pueden pasar la membrana. El flujo del proceso consiste en el agua de alimentación, el agua producto (permeado) y el rechazo de agua (rechazo).^{1,2}

Sin embargo muchos factores incluyendo el pH, la temperatura y la presión diferencial a través de la membrana afectan la selectividad de la permeación. Con los controles adecuados, las membranas de OI pueden lograr mejor calidad química, retención microbiana y de endotoxinas; los procesos de OI requieren agua suave para evitar sarro. Un factor importante que afecta su desempeño es la velocidad de recuperación de permeado, es decir, la cantidad de agua que pasa a través de la membrana en comparación con la cantidad que rechaza; esto se ve influenciado por varios factores, pero el más significativo es la presión de la bomba. Para la mayoría de las aguas de alimentación por lo general no es suficiente cumplir con las especificaciones de conductividad de agua purificada, por ende es común colocar un segundo pasaje de esta agua de permeado a través de otra etapa de osmosis inversa para lograr la pureza de permeado necesaria, si otros factores como el pH y la temperatura se han ajustado apropiadamente y se ha eliminado el amonio previamente.^{9,2}

En el diseño de la osmosis inversa hay que considerar la sensibilidad extrema de los materiales de la membrana a los agentes sanitizantes y la contaminación superficial microbiana, química y por partículas de la membrana; la integridad de la membrana y el sello; el pasaje de gases disueltos (como por ejemplo dióxido de carbono y amoníaco) y el volumen de agua de rechazo. Las fallas en la integridad

de la membrana o el sello darán lugar a la contaminación del agua producto. El desarrollo de unidades de OI que pueden tolerar temperaturas de sanitización del agua y operar eficientemente y de manera continua a temperaturas elevadas han contribuido al control microbiano.¹ Las unidades de OI pueden emplearse solas o en combinación con unidades de desionización (DI) y electrodesionización continua (EDIC) así como también con la ultrafiltración para mejorar la operatividad y la calidad del agua.²

Los métodos de control involucran el pretratamiento adecuado de la corriente de agua que ingresa al sistema, la selección de un material de membrana apropiado, desafíos a la integridad, el diseño de la membrana y la tolerancia al calor, la sanitización periódica y el seguimiento de las presiones diferenciales, la conductividad, los niveles microbianos y el COT.¹

ii. Desionización.

La desionización (DI) y la electrodesionización continua (EDIC) son métodos eficaces para mejorar los atributos de calidad química del agua mediante la eliminación de cationes y aniones. Los sistemas de DI tienen resinas cargadas que requieren una regeneración periódica con un ácido y una base. Usualmente, las resinas catiónicas se regeneran empleando ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, que desplazan los iones positivos capturados con iones de hidrógeno. Las resinas aniónicas se regeneran con hidróxido de sodio o de potasio, que remplazan los iones negativos capturados con los iones de hidróxido.²

Debido a que las endotoxinas tienen carga negativa, se produce algo de eliminación de endotoxinas ocasionada por la resina aniónica. Ambos regenerantes químicos son biocidas y ofrecen una medida de control microbiano. El sistema puede estar diseñado de tal manera que las resinas catiónicas y aniónicas estén en lechos separados o “gemelos” o pueden estar mezclados entre sí para formar un lecho mixto. Los lechos gemelos se pueden regenerar con facilidad pero desionizan el agua de manera menos eficiente que los lechos

mixtos, las cuales tienen un proceso de regeneración considerablemente más complejo. También se pueden emplear resinas recargables para este fin.^{1,2}

El sistema de EDIC emplea una combinación de resina mixta las cuales son membranas selectivamente permeables y una carga eléctrica que proporciona un flujo continuo (del producto y del concentrado de desecho) y una regeneración continúa. El agua ingresa tanto por la sección de resina como por la sección de desechos (concentrados). A medida que el agua pasa a través, de la resina se produce desionización para convertirse en agua producto. La resina actúa como un conductor de la electricidad que permite que el potencial eléctrico impulse cationes y aniones capturados a través de la resina y las membranas apropiadas para concentrarlos y eliminarlos en la corriente de agua de desecho. El potencial eléctrico también separa el agua en la sección de la resina (producto) en iones hidrógeno e hidróxido. Esto permite la regeneración continua de la resina sin la necesidad de agregar aditivos regenerantes. Sin embargo, a diferencia de las unidades de desionización convencional, las unidades EDIC se deben alimentar con agua que ya esté parcialmente purificada porque generalmente no pueden producir una calidad de agua purificada cuando la carga de iones del agua de alimentación sin purificar es muy pesada.²

En todas las formas de desionización, es importante el control microbiano y de endotoxinas, el impacto de los aditivos químicos sobre las resinas y membranas, y la pérdida, degradación y contaminación de las resinas. Los problemas específicos relativos a las unidades de deionización, incluyen la frecuencia de la regeneración, la formación de canales causada por la aglomeración de partículas de resina provocada por la formación de biopelículas, la lixiviación de material orgánico desde resinas nuevas, el logro de una separación completa de las resinas para regeneración del lecho mixto y la contaminación por el aire al mezclar las resinas (lechos mixtos).⁹

Las medidas de control varían pero incluyen generalmente circuito de recirculación, control antimicrobiano del efluente mediante la luz UV, seguimiento de la conductividad, análisis de la resina, filtración microporosa del aire de

mezclado, seguimiento microbiano, regeneración frecuente para reducir al mínimo y controlar el crecimiento de microorganismos, uso de un equipo de tamaño adecuado para obtener el flujo de agua y un tiempo de contacto adecuado y el uso de temperaturas elevadas. Las cañerías de regeneración y del distribuidor interno para unidades lecho mixto se deben configurar de manera que se asegure que los productos químicos de regeneración entren en contacto con todas las superficies internas del lecho, las cañerías y las resinas. Los envases recargables pueden ser una fuente de contaminación y se les debe realizar un seguimiento cuidadoso. El conocimiento del uso previo de la resina, la minimización del tiempo del almacenamiento entre la regeneración y el uso, y los procedimientos de sanitización apropiada son factores clave que garantizan un funcionamiento adecuado.¹¹

iii. Ultrafiltración.

La ultrafiltración es una tecnología que se usa muy a menudo en los sistemas de agua purificada para eliminar endotoxinas de una corriente de agua. También puede usar membranas semipermeables, pero a diferencia de la osmosis inversa(OI) estas generalmente emplean membranas de polisulfona cuyos “poros” intersegmentados se han exagerado intencionalmente durante su fabricación al evitar que las moléculas de polímero alcancen su menor proximidad en equilibrio entre sí. Dependiendo del nivel de control de equilibrio durante su fabricación, se pueden crear membranas con “cortes” de pesos moleculares diferentes de manera que las moléculas con pesos moleculares superiores a los nominales de corte sean rechazadas y no puedan penetrar la matriz de filtración.¹

Los ultrafiltros de cerámica son otra tecnología de tamizado molecular. Los ultrafiltros de cerámica se autosoportan y son extremadamente duraderos, admiten el lavado a contracorriente, la limpieza química y la esterilización por vapor. Sin embargo, pueden requerir presiones de operaciones más altas que los ultrafiltros de tipo membrana. Todos los dispositivos de ultrafiltración funcionan principalmente mediante un principio de tamizado molecular. Los ultrafiltros con un corte de pesos moleculares de 10 000 a 20 000 Da se usan típicamente para

eliminar endotoxinas del sistema. Esta tecnología puede ser apropiada como una etapa de purificación intermedia o final. De manera similar a la OI, el desempeño satisfactorio depende del tratamiento previo del agua con operaciones unitarias anteriores.^{1,2}

Los problemas a tener en cuenta en el diseño del sistema con los ultrafiltros incluyen la compatibilidad del material de la membrana con agentes sanitizantes y con el calor, la integridad de la membrana, la contaminación superficial con partículas y microorganismos y la integridad del sello. Las medidas de control implican la selección del medio de filtración, la sanitización, el diseño de flujo (sin salida contra tangencial), pruebas de desafío de la integridad, reemplazo regular del cartucho, temperatura elevada del agua de alimentación y el seguimiento del COT y de la presión diferencial. Una flexibilidad adicional en la operación es posible basada en la disposición de las unidades de ultrafiltración, como por ejemplo en configuraciones en paralelo o en serie. Deben tomarse precauciones para evitar el estancamiento del agua, lo cual podría promover el crecimiento de microorganismos en las unidades de reserva o de espera.²

iv. Filtros de retención microbiana

Estos filtros tienen una “tamaño de poro” efectivo mayor que los ultrafiltros y están destinados a evitar el pasaje de microorganismos y partículas de tamaños similares sin restringir indebidamente el flujo. Este tipo de filtración se usa ampliamente en los sistemas de agua para filtrar las bacterias del agua y de los gases comprimidos así como para filtros de ventilación en tanque y otras operaciones unitarias. En esta última aplicación generalmente se considera que los filtros son de grado 0,2 a 0,22 μm . Esta clasificación bastante arbitraria está asociada a filtros que tienen la capacidad de retener en la prueba de desafío un alto nivel de un inóculo especialmente preparado de *Brevundimonas* (anteriormente *Pseudomonas*) *diminuta*. Este es un pequeño microorganismo aislado originalmente décadas atrás a partir de un producto que se había “esterilizado por filtración” usando un filtro con una clasificación de 0,45 μm . Estudios adicionales revelaron que un porcentaje de las células de este

microorganismo podrían penetrar de manera reproducible los filtros de esterilización de 0,45 μm . A través de la correlación histórica de filtros con una retención más estricta de *B. diminuta* que se cree que son dos veces mejores que los filtros de 0,45 μm , con tamaño de poro nominal de 0,2 μm o 0,22 μm con un uso exitoso de la esterilización por filtrado de soluciones de producto, tanto la clasificación de este filtro como su nivel asociado de desafío de *B. diminuta* se han convertido en las referencias generales actuales para la filtración esterilizante.^{1,2}

Para la filtración de gases de retención microbiana, operan los mismos fenómenos de tamizado y de adsorción que en la filtración de líquido, pero el fenómeno de adsorción mejora debido a interacciones electrostáticas adicionales entre las partículas y la matriz del filtro, estas son tan fuertes que la retención de partículas para un filtro con una clasificación dada es significativamente más eficaz para filtrar gases que para filtrar agua o productos en solución. Esta adsorción adicional hace que estos filtros con clasificación de 0,2 μm a 0,22 μm sean incuestionablemente aptos para la retención microbiana en la filtración de gases. Cuando se usan filtros de retención microbiana en estas aplicaciones, la superficie de la membrana es típicamente hidrófoba. Un área que debe evaluarse considerando la filtración de gases es el bloqueo de las ventilaciones de los tanques ocasionados por el condensado de vapor de agua, que puede ocasionar daños mecánicos al tanque. Las medidas de control incluyen el rastreo eléctrico o con vapor y la orientación autodrenante de los soportes de los filtros de ventilación para evitar la acumulación del condensado del vapor. Sin embargo una temperatura de filtrada continuamente alta representaría una carga oxidativa para los componentes de polipropileno del filtro, así que se recomiendan, como métodos de control, la esterilización de la unidad antes de su uso inicial y evaluarse periódicamente, así como inspecciones visuales regulares, pruebas de integridad y reemplazos.²

En aplicaciones para agua, los filtros de retención microbiana se pueden usar en puntos posteriores a las operaciones unitarias que tienden a liberar microorganismos, o en ubicaciones anteriores a operaciones unitarias que son

sensibles a microorganismos. Los filtros de retención microbiana también se pueden usar para filtrar el agua que alimenta el sistema de distribución.

Se debe tener en cuenta que las autoridades normativas permiten el uso de filtros de retención microbiana en los sistemas de distribución o incluso en los puntos de uso si se han validado debidamente y si están mantenidos apropiadamente. Un filtro de punto de uso solo debe estar destinado para su uso como dispositivo de control microbiano principal. La eficacia del sistema de medidas de control microbiano solo puede evaluarse mediante el muestreo del agua en ubicaciones en los sistemas anteriores a los filtros. Como medida de protección adicional, se pueden usar lámparas UV en línea, de tamaño adecuado a la velocidad de flujo, ubicadas en el sistema justo antes de los filtros de retención microbiana para inactivar los microorganismos antes de que los capture el filtro. Este enfoque dual tiende a retrasar de forma considerable el fenómeno de penetración microbiana potencial y puede alargar sustancialmente la vida de servicio del filtro.^{1,2}

v. Filtración de carga modificada

Los filtros de carga modificada son por lo general filtros de retención microbiana que se han sometido a un tratamiento durante su fabricación para que tengan una carga positiva en su superficie. Tales filtros con carga pueden reducir los niveles de endotoxinas existentes en los fluidos que los atraviesan mediante adsorción (debido a la carga negativa de las endotoxinas) en la superficie de las membranas. A pesar de que los ultrafiltros se emplean más a menudo como una operación de unidad para eliminar endotoxinas, en particular cuando las presiones en la parte precedente del sistema no son suficientes para ultrafiltración y para un uso único, durante un periodo relativamente corto.¹

Los filtros con carga modificada pueden ser difíciles de validar para la retención de endotoxinas durante periodos largos o grandes volúmenes. Incluso aunque su retención de endotoxina estándar purificada puede ser bien caracterizada, su capacidad de retención para endotoxinas “naturales” es difícil de calibrar. Sin embargo, su utilidad se puede demostrar y validar como filtros de un único uso a

corto plazos en puntos de uso en sistemas de agua que no están diseñados para controlar endotoxinas o cuando se necesita tan solo una eliminación de niveles pequeños u ocasionales de endotoxinas. Las cuestiones relativas al control y la validación incluyen el volumen y la duración de uso, la velocidad de flujo, la pureza y conductividad de agua, y la constancia y concentración de los niveles de endotoxinas que se eliminan. Es posible que todos estos factores deban ser evaluados y sometidos a una prueba de desafío antes de usar este enfoque, lo que hace que esta aplicación sea difícil de validar. Incluso así, es posible que sea necesaria una prueba de endotoxinas de respaldo realizada en puntos anteriores y posteriores al filtro.^{1,2}

vi. Luz ultravioleta

El uso de lámparas UV a presión reducida que emiten una longitud de onda de 254 nm para el control microbiano se puede ocupar para “sanitizar” de manera continua el agua que circula en el sistema, pero el tamaño de estos dispositivos debe determinarse adecuadamente para el flujo del agua; también está surgiendo la aplicación de luz UV en la purificación química. Esta longitud de onda de 254 nm también es usada para la destrucción del ozono. Con emisiones intensas a longitudes de onda de aproximadamente 185 nm (así como también a 254 nm), las lámparas UV a presión media han demostrado utilidad para la destrucción de los desinfectantes que contienen cloro usados en el agua de alimentación, así como para las etapas intermedias del pretratamiento al agua. Las altas intensidades de estas longitudes de onda solas o en combinación con otros sanitizantes por oxidación, como por ejemplo el peróxido de hidrógeno, se han usado para hacer descender los niveles de COT en los sistemas de distribución. Estas sustancias orgánicas se convierten típicamente en dióxido de carbono, que se equilibra en bicarbonato y en ácidos carboxílicos oxidados y ambas sustancias se pueden eliminar fácilmente mediante la regeneración de resinas de intercambio iónico.

Los aspectos de diseño que se deben tener en consideración incluyen una intensidad UV y un tiempo de permanencia adecuados, la pérdida gradual de la capacidad de emisión UV con el tiempo de vida de la lámpara, la formación

gradual de una película que absorbe UV en la superficie de contacto con el agua, la fotodegradación incompleta durante una imprevista hipercloración del agua fuente, la liberación de amoníaco proveniente de la fotodegradación de cloramina, fallas no evidentes de la lámpara UV, y degradación de la conductividad en sistemas de distribución que usan lámparas UV de 185 nm.^{1,2}

Las medidas de control incluyen inspecciones regulares o alarmas de emisión para detectar fallas de la lámpara u oclusiones de película, limpieza y secado regular del manguito de la lámpara UV, detectores de cloro ubicados más adelante en el sistema, desionizadores de regeneración ubicados más adelante en el sistema y reemplazo regular de la lámpara (aproximadamente cada año).⁸

c. Tanques de almacenamiento

Los tanques de almacenamiento se incluyen como parte de los sistemas de distribución de agua para optimizar la capacidad del equipo de procesamiento. El almacenamiento también permite el mantenimiento de rutina dentro del tratamiento previo mientras se mantiene un suministro continuo de agua para satisfacer las necesidades de producción. Se necesita tener en cuenta el diseño y las condiciones de operación para impedir o reducir al mínimo el desarrollo de biopelículas, minimizar la corrosión, ayudar a usar la sanitización química de los tanques y proteger la integridad mecánica. Estas consideraciones pueden incluir el uso de tanques cerrados con interiores lisos, la capacidad de rociar el espacio libre superior del tanque usando aspersores en ciclos de recirculación de retorno y el uso de tanque con aislamiento o camisas. Esto reduce al mínimo la corrosión y el desarrollo de una biopelícula y facilita la sanitización térmica y química. Los tanques de almacenamiento requieren ventilación para compensar la dinámica del cambio de los niveles de agua. Esto puede lograrse con un soporte de filtro con rastreo térmico y debidamente orientado y equipado con un filtro de membrana hidrófobo de retención microbiana unido a una ventilación atmosférica.¹

Alternativamente, puede emplearse un sistema automático para proporcionar una atmósfera de gas comprimido filtrado por membrana. En ambos casos se deben

usar discos de ruptura equipados con un dispositivo de alarma como una protección adicional para la integridad mecánica del tanque. Las áreas a tener en cuenta incluyen el crecimiento microbiano o la corrosión ocasionada por la sanitización irregular o incompleta y la contaminación microbiana por fallas de discos de ruptura sin alarmas ocasionadas por los filtros de ventilación ocluidos por condensado.²

d. Sistemas de distribución.

La configuración del sistema de distribución debe permitir el flujo continuo de agua en la cañería a través de la recirculación. El uso de sistemas o segmentos de sistemas de un solo sentido, sin salida o no recirculares debe evitarse siempre que sea posible. Si no fuera posible, estos sistemas se deben purgar periódicamente y realizar un seguimiento más estricto. Los sistemas de recirculación continua son más fáciles de mantener. Las bombas deben estar diseñadas para que proporcionen condiciones de flujo de turbulencia total para facilitar la distribución exhaustiva del calor (para sistemas higienizados mediante agua caliente) así como para facilitar una distribución exhaustiva de las sustancias químicas sanitizantes. El flujo turbulento también parece retardar el desarrollo de biopelículas. Si se usan bombas, estas deben estar configuradas y deberán usarse de manera que se impida la contaminación del sistema.^{9,2}

Se debe considerar en el diseño del sistema de distribución que los componentes y las líneas de distribución deben tener una pendiente y estar equipados con puntos de drenaje, de modo que el sistema pueda vaciarse por completo. En los sistemas de distribución de acero inoxidable donde el agua circula a temperaturas altas, se deben evitar las piernas muertas y las condiciones de flujo bajo, los puntos de conexión con válvulas deben tener una relación de longitud respecto a diámetro de seis a una o menor. En los sistemas de distribución a temperatura ambiente, se debe prestar atención especial para prevenir o reducir al mínimo las relaciones de piernas muertas de cualquier tamaño y permitir un drenaje completo. Si el sistema está diseñado a ser sanitizado con vapor, es crucial realizar un drenaje cuidadoso por pendiente y punto bajo para lograr una buena eliminación

del condensado. Si se quiere que los componentes de drenaje o las líneas de distribución sirvan como estrategia para el control microbiano, también deben estar configurados para permitir un secado completo usando aire comprimido seco (o nitrógeno tomando medidas de seguridad adecuadas para los empleados). Las superficies drenadas pero todavía húmedas continuarán promoviendo la proliferación microbiana. El agua que sale del sistema de distribución no debe retomar al sistema sin pasar antes a través de todo o parte del conjunto de purificación. El diseño de distribución debe incluir la colocación de válvulas de muestreo en el tanque de almacenamiento y en otros sitios, como por ejemplo, en la línea del retorno del sistema de recirculación de agua. Cuando sea factible, los sitios principales de muestreo de agua deben ser las válvulas que suministran agua a los puntos de uso. Las conexiones directas a procesos o equipos auxiliares deben estar diseñadas para impedir el flujo inverso hacia el sistema de agua controlado. Las mangueras y los intercambiadores de calor que están unidos en los puntos de uso para administrar agua para un propósito determinado no deben degradar la calidad del agua ni química ni microbiológicamente. El sistema de distribución debe permitir la sanitización para el control de los microorganismos. El sistema puede operarse de manera continua en condiciones de sanitización o ser sanitizado en forma periódica.²

Los puntos de uso en el sistema de distribución deben cumplir con los siguientes requisitos:

- Cada salida de la válvula debe ser diseñada para permitir el muestreo lo más cerca posible al punto de uso.
- El sistema debe estar diseñado de manera que exista la posibilidad de lavar a fondo el punto de uso y punto de muestreo por completo antes de la toma de muestras o uso.
- El sistema debe estar diseñado de manera que exista la posibilidad de drenar completamente el tubo de la válvula de salida hasta el punto de uso real. Esto no se aplica cuando la salida y las válvulas de punto de uso son los mismos.

e. Sanitización del sistema

En los sistemas de agua, el control microbiano se logra principalmente mediante prácticas de sanitización. Los sistemas se pueden sanitizar empleando medios térmicos o químicos. Los enfoques térmicos para la sanitización del sistema incluyen la circulación periódica o continua del agua caliente o el uso de vapor. Se usan para este propósito temperaturas de al menos 80°C, pero una recirculación continua de agua a una temperatura de al menos 65°C también se ha empleado eficazmente en sistemas de distribución de acero inoxidable aislados, cuando se presta atención a la uniformidad y distribución de tales temperaturas de autosanitización. Estas técnicas están limitadas a sistemas compatibles con las altas temperaturas que se requieren para lograr la sanitización; aunque estos métodos térmicos controlan el crecimiento de biopelículas al inhibir continuamente su crecimiento o en el caso de aplicaciones intermitentes, al matar los microorganismos de las biopelículas, no son eficaces para eliminar las biopelículas que ya se han establecido.^{1,2,8}

Se pueden emplear métodos químicos, dependiendo de su compatibilidad, sobre una amplia variedad de materiales de construcción. Típicamente estos métodos emplean agentes oxidantes, como por ejemplo, compuestos halogenados, peróxido de hidrógeno, ozono, ácido peracético o combinaciones de estos. Los compuestos halogenados son sanitizantes eficaces aunque difíciles de eliminar por lavado del sistema y tienden a dejar intactas las biopelículas. Compuestos, como por ejemplo el peróxido de hidrógeno, el ozono y el ácido peracético, oxidan las bacterias y biopelículas formando peróxidos reactivos y radicales libres (en particular radicales hidroxilos). El peróxido de hidrógeno y el ozono se degradan rápidamente en agua y oxígeno; el ácido peracético se convierte en ácido acético en presencia de luz UV. La facilidad del ozono para degradarse en oxígeno utilizando luz UV a 254 nm en los puntos de uso permite su uso con mucha efectividad de manera continua para proporcionar condiciones de sanitización. La luz UV en línea a una longitud de onda de 254 nm también se pueden utilizar para

sanitizar de manera continua el agua que circula. Tales dispositivos inactivan un alto porcentaje (pero no el 100%) de los microorganismos que fluyen a través del dispositivo, pero que no se pueden usar directamente para controlar la biopelícula existente en ubicaciones en el sistema anteriores o posteriores a la del dispositivo. Sin embargo cuando se suman las tecnologías de sanitización térmica o química o se ubica inmediatamente antes de un filtro de retención microbiana es muy efectiva y puede prolongar el intervalo entre las sanitizaciones del sistema.^{1,2,11}

Los pasos de sanitización requieren validación para demostrar la capacidad de reducir y mantener la contaminación microbiana a niveles aceptables. La validación de los métodos térmicos debe incluir un estudio de distribución del calor para demostrar que las temperaturas de sanitización se logran en todo el sistema, incluyendo el cuerpo de las válvulas de punto de uso. La validación de los métodos químicos requiere una demostración de la concentración química adecuada en la totalidad del sistema, la exposición de todas las superficies húmedas, incluyendo el cuerpo de las válvulas de punto de uso. La validación de los métodos para la detección y cuantificación de residuos del sanitizante o los productos de degradación objetables es una parte esencial del programa de validación.

La frecuencia de sanitización generalmente está dictada por los resultados del monitoreo microbiológico del sistema. Las conclusiones derivadas del análisis de tendencias de los datos microbiológicos deberán ser utilizadas como el mecanismo de alerta para el mantenimiento del sistema. Deberá ser establecida la frecuencia de sanitización de manera tal que el sistema opere en un estado de control microbiológico y no exceda los niveles de alerta.^{2,11}

f. Materiales de construcción.

Los materiales de construcción se deberán seleccionar para ser compatibles con las medidas de control tales como la sanitización, la limpieza y la pasivación. Las temperaturas de operación son un factor crítico al escoger los materiales apropiados debido a que las superficies pueden requerir el manejo de

temperaturas de operación y sanitización elevadas. Cuando se utilicen sustancias químicas o aditivos para limpiar, controlar, o sanitizar el sistema, deberán utilizarse materiales resistentes a estos químicos. Los materiales deben ser capaces de manejar flujo turbulento y velocidades elevadas sin desgaste sobre la barrera de impacto corrosiva, tales como la superficie de óxido de cromo del acero inoxidable. El acabado sobre los materiales metálicos tales como el acero inoxidable, ya sea si se trata de un acabado de taller, de un pulido de arena específico, o un tratamiento de electropulido debe complementar el diseño del sistema y proveer resistencia a la corrosión y a la actividad microbiana satisfactoria. El equipo auxiliar y los ensamblajes que requieran sellos, empaques, diafragmas, medios filtrantes, y membranas no deberán utilizar materiales que permitan la posibilidad de extractables, desprendimiento y actividad microbiana.^{8,9}

Se deben verificar todos los materiales incorporados, a través de certificados de material. En general, para materiales de construcción que no sean de acero inoxidable 316L o un equivalente, la certificación se debe proporcionar para demostrar que la cantidad de sustancias lixiviables se encuentra en un aceptable nivel bajo, el mismo requisito se aplica con respecto a la calidad de los ensamblajes (costuras de las soldaduras, la trazabilidad del material en función de la documentación o lista de piezas). Para sistemas de agua purificada se recomienda el uso de acero inoxidable 316L o un equivalente (1.4435/1.4404).⁸

Los materiales de aislamiento expuestos a superficie de acero inoxidable deben ser libres de cloruros para evitar el fenómeno de corrosión que puede provocar la contaminación del sistema y la destrucción de tanques y componentes críticos del sistema.

Las especificaciones son importantes para asegurar la selección adecuada de los materiales y sirven como una referencia para la calificación y mantenimiento del sistema, información tal como el número de colada del acero inoxidable, y los informes de composición, clasificación y las capacidades de manejo de los materiales debe ser revisada para verificar su aptitud y retenida para referencia.^{8,11}

Las bombas deben ser de diseño sanitario con sellos que prevengan la contaminación del agua. Las válvulas deben tener superficies internas lisas con asientos y dispositivos de cierre expuestos a la acción del flujo del agua. Se deberá evitar el uso de válvulas con huecos o dispositivos de cierre que se muevan dentro y fuera del área de flujo.

g. Operación, mantenimiento y control.

Se debe establecer un programa de mantenimiento preventivo que asegure que el sistema de agua permanece en un estado de control. El programa debe incluir:

- PNO para la operación del sistema.
 - Programas de seguimiento de los atributos de calidad críticos y de las condiciones operativas que incluyan la calibración de instrumentos críticos.
 - Programa periódico de sanitización
 - El mantenimiento preventivo de los componentes.
 - El control de cambios en el sistema mecánico y condiciones de funcionamiento.
-
- PNO para la operación del sistema.

Los PNO operativos del sistema y la realización del mantenimiento de rutina y acciones correctivas deben estar por escrito; estos además deben definir cuando es necesaria una acción. Los procedimientos deben estar bien documentados, definiendo en detalle la función de cada tarea, asignando las personas responsables del cumplimiento del trabajo y describiendo como se debe realizar el trabajo. La efectividad de estos procedimientos debe evaluarse durante la validación del sistema de agua.

- Programa de seguimiento.

Los atributos clave de calidad y los parámetros operativos deben estar documentados y se deben realizar un seguimiento. El programa puede incluir una combinación de sensores o instrumentos automáticos en línea (por ejemplo, para

COT, conductividad, dureza y cloro), documentación manual o automática de parámetros operativos (como por ejemplo, velocidad de flujo o caída de presión del lecho de carbón, el filtro o la unidad de IO) y pruebas de laboratorio (p.ej., recuentos microbianos totales). Se deben incluir la frecuencia de muestreo, el requisito para evaluar resultados de prueba y la necesidad de iniciación de medidas correctivas.

- Programa de sanitización.

Según el diseño de sistema y las unidades de operación seleccionadas, puede requerirse una sanitización periódica de rutina para el sistema en un estado de control microbiano.

- Mantenimiento preventivo.

Se debe desarrollar un programa del mantenimiento preventivo. El programa debe establecer el tipo de mantenimiento preventivo que se debe realizar, la frecuencia de tal trabajo de mantenimiento y como se debe documentar.

- Control de cambios.

Se debe controlar la configuración mecánica y las condiciones operativas. Se deben evaluar las propuestas de cambios, considerando su impacto en el sistema total, determinar la necesidad de recalificar el sistema después de efectuados los cambios. Después de una decisión que modifique un sistema de agua, se deben revisar los pasos, manuales y procedimientos efectuados.

h. Comisionamiento.

Finalmente el comisionamiento es un proceso sistemático, que abarca todas las actividades de ingeniería del sistema, después de la aprobación del diseño hasta la entrega final. En este proceso el sistema se pone en marcha, con el fin de verificar que todas las necesidades de los usuarios se han cumplido. El comisionamiento y las actividades de comisionamiento deberán ser documentadas

y llevadas a cabo de acuerdo con las buenas prácticas de ingeniería (BPI), sometidas a una instalación y verificación de funcionamiento documentados.⁸

Las pruebas de comisionamiento que se deben aprovechar para apoyar la calificación o validación y debe realizarse a cabo contra los criterios de aceptación predefinidos y aprobados; el cual debe incluir los siguientes puntos mínimos en una prueba estática:

- Descripción del sistema
- DTI del sistema
- Diagramas de conexión (diagramas de cableado) de los instrumentos identificados como no críticos en el análisis de riesgos (AR).
- Lista de equipos
- Comprobaciones eléctricas y del motor.
- Alineación en caliente de las bombas
- Comprobaciones del circuito de distribución.
- Especificaciones de los componentes
- Listas de instrumentos
- Registros de fabricación de tuberías (conformidad del material)
- Certificados de los materiales para todas las tuberías, accesorios, válvulas y otros componentes del sistema.
- Prueba de fugas a presión de la tubería.
- Lista de refacciones
- Calibración de los instrumentos (debe ser completado antes del comienzo del la calificación de operación).
- Proyectos de elaboración de PNO de operación, mantenimiento y sanitización del sistema.
- Puntos de uso y de muestreo claramente identificados en los diagramas de tuberías e instrumentación (DTI) y en su ubicación actual.
- Etiquetado de los componentes instalados (instrumentos, válvulas, equipos, etc.) de acuerdo con el diagrama de tuberías e instrumentación (DTI).

- Dirección de flujo claramente indicado en las tuberías junto con el tipo de agua.

En la prueba dinámica se deben incluir los siguientes puntos mínimos:

- Ciclo de verificación de todos los filtros lavables y suavizantes
- Presión del sistema de osmosis inversa y verificación del flujo
- Prueba funcional del sistema integrado y monitoreo de los parámetros críticos de funcionamiento.
- Sistema general de puesta en marcha.

V. VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN DE UN SISTEMA DE AGUA PURIFICADA PARA USO FARMACÉUTICO.

La validación de un sistema de agua purificada para uso farmacéutico, es la demostración de la consistencia de la producción de agua purificada cumple con la calidad especificada, bajo las condiciones establecidas y siguiendo los PNO aprobados.

La validación del sistema debe llevarse a cabo con los siguientes puntos:

- Especificaciones de requerimiento de usuario (ERU).
 - a. Calificación de diseño (CD).
 - b. Calificación de instalación (CI)
 - c. Calificación de operación (CO)
 - d. Calificación de desempeño (CE), fases 1, 2 y 3 (CE1, CE2 y CE3).

Adicionalmente se debe proporcionar un programa de mantenimiento de la validación (también denominada validación continua) que incluya un mecanismo para controlar los cambios en el sistema de agua y establecer y realizar el mantenimiento preventivo programado, lo que incluye la recalibración de los instrumentos (asimismo, el mantenimiento de la validación incluye un programa de seguimiento de los parámetros críticos del proceso y un programa de acción

correctivo) y establecer un programa de revisión periódica del funcionamiento del sistema y su recalificación.

Para poder cumplir con la validación satisfactoria del sistema, deberán tomarse en cuenta los siguientes puntos:

- Las fases de calificación deberán llevarse a cabo siguiendo las instrucciones establecidas en un protocolo específicamente aprobado.
- Cada componente del sistema deberá estar construido e instalado de acuerdo con los planos y ERU aprobados, debiendo ser inspeccionado, probado y documentado por personal con los conocimientos y experiencia suficiente.
- Deberá generarse la información relativa al diseño, fabricación, construcción, instalación, pruebas realizadas por el proveedor, inspección en campo y puesta en operación, para cada componente y del sistema completo. Esta documentación deberá ser planeada, estar organizada y autorizada, para que forme parte integral de la documentación soporte de la validación del sistema.
- Los criterios del diseño y los requerimientos de documentación deberán estar claramente definidos desde las fases tempranas del diseño, con el fin de asegurar que se satisfacen las necesidades y expectativas de la empresa, permitiendo una adecuada planeación y organización que contribuya a una puesta en marcha y validación oportunas.
- Durante la construcción e instalación del sistema deberá llevarse a cabo un seguimiento estrecho del cumplimiento de especificaciones y pruebas planeadas, documentándose de manera completa y oportuna todas las actividades y resultados.
- Se debe considerar dentro de la validación la entrega del agua a la ubicación donde se usa realmente. Si este proceso de transferencia desde las salidas del sistema de distribución hasta los lugares de uso del agua (por lo general con mangueras), entonces aún se necesita validar este proceso de transferencia para asegurar que la calidad del agua no se afecta

de manera adversa hasta no ser apta para su uso. Debido a que el seguimiento microbiológico de rutina, se realiza para los mismos componentes y procesos de transferencia que los del uso de agua rutinario, es lógico incluir este proceso de transferencia de agua en la validación del proceso del sistema de distribución.

- La calificación de los equipos/sistema (CD, CI y CO) deben ser completado, y no debe haber tareas de calidad críticas pendientes, antes de Calificación del Desempeño (PQ) se lleva a cabo con los pertinentes análisis microbiológicos, biológicos y químicos / físicos.
- Cuando el sistema pase a la siguiente etapa de calificación, la aplicación de requisitos y medidas de mitigación del riesgo como se especifica en la AR debe ser revisado.

a. Calificación de diseño.

La calificación de diseño (CD), es la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto del sistema de purificación de agua es conveniente para el propósito proyectado e incluye los siguientes documentos:

- Diagramas de tuberías e instrumentación (DTI).
- Especificaciones de requerimiento de usuario (ERU)
- Análisis de riesgos (AR)
- Especificaciones Funcionales (EF)
- Diagramas de cableado del circuito de distribución del sistema, asociados con los instrumentos críticos identificados en el análisis de riesgo.

b. Calificación de instalación.

La calificación de instalación (CI) es la evidencia documentada de que el sistema de purificación de agua se ha instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.¹

Las inspecciones y pruebas de verificación deben llevarse a cabo para cerciorarse de que todos los aspectos críticos de la instalación identificada en el proceso de análisis de riesgo de adhieren a los códigos correspondientes y las especificaciones de diseño aprobadas. La recomendación de los proveedores deben ser considerados. Los criterios de la CI deben incluir:

- Verificación de los DTI críticos y los diagramas de cableado.
- Verificación de la localización e instalación de cada uno de los componentes del sistema, los cuales deberán estar de acuerdo a los DTI y los diagramas de cableado aprobados.
- Lista de materiales en contacto con el producto.
- Verificación de la calibración de los instrumentos críticos
- Especificaciones de los componentes y facturas u órdenes de compra de los mismos.
- El cumplimiento de los requisitos de los planos isométricos (pendiente, las piernas muertas, apoyos).
- La documentación de soldadura, incluidos los certificados de los soldadores y los controles de inspección de soldaduras.
- Verificación de la localización, calidad y codificación de las soldaduras o uniones, las cuales deberán estar de acuerdo a los isométricos aprobados.
- El seguimiento de los documentos para asegurar que las especificaciones acordadas se cumplan para los componentes que entran en contacto directo con el agua purificada; por ejemplo, contenido de fierro y rugosidad de la superficie.
- Verificación de las elevaciones relativas, ángulo de declive de las líneas de distribución y los puntos de drenaje, las cuales deberán cumplir con las especificaciones y planos de instalación.
- Prueba de fugas a presión de la tubería.
- Informe de pasivación (incluido el tanque de almacenamiento y el circuito de distribución).
- Verificación del desarrollo de los procedimientos de limpieza.

- Verificación de los controles de circulación para componentes críticos
- Verificación de la instalación de válvulas de muestreo y de los puntos de uso y deberán estar de acuerdo a las especificaciones y DTI aprobados.
- Verificación de los accesorios de soporte y fijación de la tubería de las líneas de distribución que deberán estar firmemente instaladas de acuerdo a los DTI y aisladas de la corriente eléctrica, cuando se trate de tuberías de acero inoxidable.
- Verificación de los instrumentos de medición de los equipos y del sistema completo, los cuales deberán estar de acuerdo a los manuales técnicos de los proveedores de los equipos y a los DTI aprobados; así mismo deberán estar calibrados y funcionando correctamente, contando con los certificados correspondientes.
- Todos los materiales de construcción de los equipos, tanques, tuberías, válvulas, instrumentos de medición y control y otros accesorios que estén en contacto con el agua, a lo largo de sus distintas etapas de purificación, almacenamiento y distribución de agua, deberán estar contruidos con materiales sanitarios y compatibles con el proceso.
- La comparación y análisis de la información recopilada y resultados de verificaciones, comparados con los criterios de aceptación y especificaciones establecidas como marco de referencia de la documentación del diseño y al instalación del sistema.
- Las conclusiones y dictamen correspondiente, dependiente de la información recopilada y analizada.

c. Calificación de operación.

La calificación de operación, es la evidencia documentada que demuestra que el sistema de purificación de agua opera consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.¹

La CO es un proceso de prueba, que evalúa las funciones críticas del sistema, identificadas en el proceso del análisis de riesgos (AR). Los controles son

ajustados durante este proceso de prueba y las pruebas de funcionamiento (simulado o real) se llevan a cabo para verificar que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones de diseño. La CO conduce a determinar si la adherencia a los parámetros de funcionamiento predeterminados aseguran que el agua purificada posee los atributos de calidad requeridos. También sirve como un importante componente final y la auditoria de los sistemas operativos antes de comenzar con la calificación de desempeño (CE).²

Los criterios que debe incluir la CO variarán dependiendo del tipo de equipo y del sistema utilizado, como mínimo deben incluir los siguientes puntos:

- Verificación de todas las pruebas funcionales manuales y automáticas de los parámetros críticos de operación con las que cuenten los equipos, de manera individual y del sistema completo.
- Verificación completa punto por punto de los mecanismos de control en proceso.
- Verificación de las pruebas del funcionamiento correcto de los instrumentos de medición y el monitoreo de los parámetros críticos del sistema.
- Verificación del funcionamiento correcto de las alarmas y otros accesorios incluidos en los mecanismos de seguridad del sistema.
- Informes y registros de todas las pruebas indicadas en el protocolo.
- El análisis de los resultados y la comparación de los mismos con los criterios de aceptación y especificaciones establecidos como marco de referencia del funcionamiento de los equipos y del sistema completo.
- El inicio del sistema general, el flujo adecuado, el descenso de la temperatura y el rango de operación de los caudales.
- Recirculación para minimizar el uso intermitente y de bajo flujo.
- Las pruebas de recuperación (pérdida de potencia y otros servicios públicos).
- La revisión de los PNO.
- Las conclusiones y dictamen correspondiente, dependiente de la información recopilada y analizada.

d. Calificación de ejecución o desempeño.

La calificación de ejecución o desempeño (CE), es la evidencia documentada de que el sistema de purificación de agua se desempeña cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

Esta fase de la calificación del sistema toma un periodo de tiempo largo, y está sujeta a los cambios de los factores que afectan directamente la operación del sistema y las variables que influyen en la calidad del agua purificada.

La sanitización de todos los equipos de sistema de agua y las tuberías deben ser realizadas antes de las actividades de la calificación de desempeño (CE).^{1,2}

Además, los siguientes documentos deben estar al inicio de la CE:

- Procedimientos normalizados de operación (PNO) y las instrucciones para el funcionamiento del sistema.
- La documentación sobre las condiciones de operación en cada punto de muestreo: el uso de tubos, volúmenes de líquido de enjuague, duración del lavado, temperaturas, etc.
- Certificados de filtros.
- PNO de limpieza y sanitización.

El protocolo de CE deberá incluir, como mínimo, los siguientes puntos:

- El sistema de monitoreo establecido para dar seguimiento al control de la operación productiva del sistema.
- Los PNO y los formatos de registro correspondientes.
- El programa de muestreos, indicado los puntos de colección de agua, las cantidades, condiciones de la toma de muestra y la frecuencia de muestreo.
- Los criterios de aceptación y especificaciones que servirán como marco de referencia para evaluar el desempeño del sistema.
- Los resultados analíticos y de pruebas realizadas, así como los registros de las mediciones de las variables de control del proceso del sistema del agua.

- Las conclusiones y dictamen derivados de la revisión y análisis de la información recopilada.

La CE consta de tres fases CE1, CE2 y CE3, lo que permite conocer y controlar mejor la operación y desempeño del sistema, generando la evidencia documental correspondiente.

i. CE1

El propósito de esta fase es establecer los límites apropiados para la operación del sistema, así como generar la información para el establecimiento o definición de los procedimientos de limpieza y sanitización. Los monitoreos, control de parámetros de operación y el manejo de las variaciones presentadas desde el arranque del sistema forman la base de la experiencia y conocimiento en el nuevo sistema de purificación de agua.

Esta fase concluye cuando se tiene controlado el sistema y muestra una operación consistente dentro de los parámetros establecidos en este periodo. El tiempo aproximado de duración de esta fase es de dos a cuatro semanas, en condiciones normales.²

ii. CE2

El CE2 solo podrá iniciarse si los resultados del monitoreo y del control del CE1 son consistentes. El propósito de esta fase es demostrar que el sistema continua operando consistentemente dentro de los parámetros establecidos y que produce la calidad de agua purificada, cumpliendo en todas las muestras con las especificaciones de calidad establecidas. Deberá diseñarse un programa intensivo de muestreo para pruebas fisicoquímicas y microbiológicas, que considere la posibilidad de tener información de la calidad del agua todos los días y de todos los puntos de uso y de muestreo.

El cambio de fase estará dado por la demostración de la consistencia de la operación y calidad del agua generada y distribuida a lo largo del sistema. La duración de esta etapa depende en gran medida de los resultados obtenidos, debe

tomarse en cuenta que si se pierde el control del sistema o la operación no es consistente se deberá regresar a la primera fase.^{1,2}

iii. CE3

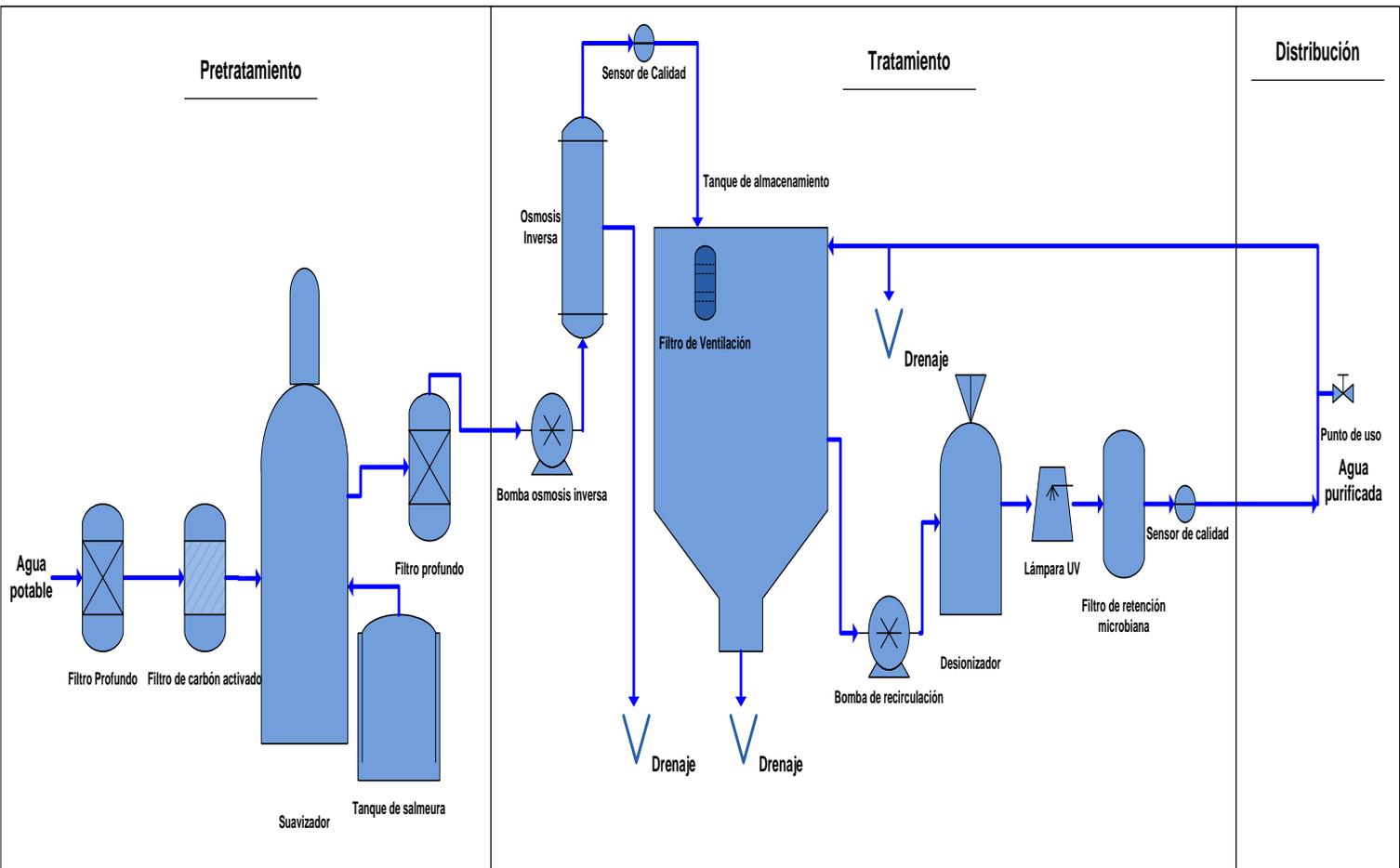
La CE3 tiene como propósito principal, demostrar que en un periodo largo de tiempo, el sistema genera y distribuye agua purificada cumpliendo consistentemente con la calidad y los parámetros de operación establecidos.

El muestreo y análisis debe programarse, tomando en consideración que todos los puntos de uso deberán ser muestreados y analizados a lo largo de la semana y que deberán obtenerse resultados analíticos y de monitoreo todos los días en que se opere el sistema. Si se presentan resultados fuera de especificaciones, automáticamente se deberá regresar a la segunda fase.

El periodo de pruebas para concluir esta fase deberá de ser de un año, de tal manera que se detenga la oportunidad de evaluar el sistema durante las diferentes estaciones y condiciones del año.

VI. ANÁLISIS DE DATOS.

Considerando todas las operaciones unitarias antes mencionadas que componen un sistema de purificación de agua, así como sus ventajas y desventajas; se pueden implementar las operaciones de tratamiento más comunes considerando las operaciones unitarias requeridas en el pretratamiento en el esquema 1, en el cual se esquematizan las etapas de un sistema de purificación de agua.



Esquema 1. Diseño de un sistema de agua purificada

Las operaciones unitarias mostradas en el esquema 1 corresponden al diseño de un sistema de agua básico, en el cual se contempla como materia prima el agua potable la cual debe cumplir con la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización. El diseño contempla en la etapa de pretratamiento un filtro de profundidad para eliminar las partículas del agua así como remoción de sílice contenido en el agua, un filtro de carbono el cual adsorbe el material orgánico de bajo peso molecular y aditivos oxidantes, ayudando a eliminar el cloro total del agua y los compuestos orgánicos (ayudando a disminuir el carbono orgánico total). El suavizador colocado después de los filtros ayudará a la eliminación de calcio y magnesio principalmente para obtener agua suavizada para la osmosis inversa (OI), el filtro de profundidad colocado posterior al suavizador controlará el paso de partículas de resina que pudieran desprenderse del suavizador. La bomba localizada justo antes de la entrada a la OI proporcionará el flujo y presión suficiente del agua proveniente del pretratamiento para que pueda pasar por la OI.

La OI realizará la primera fase de purificación obteniendo una conductividad baja del agua, el agua de permeado agua se almacena en un tanque de almacenamiento que contiene un filtro de venteo el cual, permite la ventilación para compensar la dinámica del cambio de los niveles de agua; adicionalmente el tanque de almacenamiento permite el abastecimiento del sistema de distribución. La bomba localizada en la salida del tanque proporciona el flujo y la presión necesarios para el sistema de distribución, así como el paso del agua hacia el resto de los componentes.

Como segunda etapa de purificación, el agua pasa a través de un desionizador, el cual proporciona la pureza química final necesaria del agua purificada la cual debe cumplir con la monografía de agua purificada de la Farmacopea de los estados unidos mexicanos, decima edición.

Finalmente el agua pasa a través de una lámpara de UV y de un filtro de retención microbiana, este sistema de control microbiológico permite garantizar una mayor remoción de microorganismos permitiendo ampliar la frecuencia de sanitización del sistema. El sistema de distribución garantiza el continuo movimiento del agua purificada a través del circuito permitiendo el control y monitoreo del agua purificada hasta el punto de uso.

Los sensores ubicados a la salida de la OI y antes de la entrada al sistema de distribución permitirán el monitoreo de los parámetros del agua como flujo, temperatura, pH, cloro libre, COT y conductividad en la primer fase de purificación y de manera continua en el sistema de distribución.

Este diseño de agua permite obtener la calidad de agua purificada requerida y además permite que la operación y mantenimiento al sistema se limiten al cambio de los consumibles (filtros, lámpara de UV, cambio de resina del desionizador) y a la regeneración del suavizador por medio del tanque de salmuera.

Como paso final, se deben establecer los documentos de diseño (ERU, EF, DTI, ED) apoyándose del AR para establecer el tamaño de los componentes, así como el tipo de material, operación, mantenimiento, calibración y control de los mismos, para proceder al proceso de validación conforme a los puntos descritos anteriormente.

VII. CONCLUSIONES.

La documentación de diseño: especificaciones de requerimiento de usuario (ERU), especificaciones funcionales (EF), diagramas de tuberías e instrumentación (DTI) y las especificaciones de diseño (ED); proporciona las bases necesarias para establecer las operaciones unitarias requeridas y necesarias para obtener un sistema de agua purificada para uso farmacéutico, siguiendo las BPF y apoyándose en el análisis de riesgos (AR).

Para el diseño de un sistema de agua purificada se deben tomar las ventajas y desventajas de las operaciones unitarias proyectadas del sistema, lo que proporciona una herramienta para elaborar el diseño del mismo, lo cual también proporciona las bases para establecer la operación, mantenimiento, calificación, calibración y control requeridos de cada componente así como del sistema integrado completo.

El AR es una herramienta necesaria, que permite la identificación de secciones del proceso, instrumentos y las funciones automáticas y manuales críticas del sistema de agua y proporciona las medidas apropiadas para mitigar los riesgos potenciales.

La validación de un sistema de agua purificada para uso farmacéutico, es la demostración de la consistencia de la producción de agua purificada que cumple con la calidad especificada en la monografía de agua purificada de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Ver anexo 1), bajo las condiciones establecidas y siguiendo los PNO aprobados, por lo cual conocer la documentación y requerimientos necesarios para llevarla a cabo en cada una de sus partes, proporciona una herramienta para establecer el diseño adecuado del sistema y de forma viceversa, el establecimiento del diseño proporciona las bases para establecer el plan de validación.

El comisionamiento es un proceso sistemático, que abarca todas las actividades de ingeniería del sistema, después de la aprobación del diseño hasta la entrega final, lo que proporciona un apoyo a la calificación o validación del sistema de agua purificada.

La correcta selección de operaciones unitarias en el orden adecuado proporciona una mayor calidad del agua en menos operaciones (por ejemplo la colocación del filtro de retención microbiana después de la UV), así como también la selección de las operaciones requeridas en el pretratamiento proporciona un mayor control, operación y mantenimiento en los componentes que se encuentran a continuación (por ejemplo la colocación de un suavizador antes del OI).

El presente trabajo provee una herramienta básica para establecer el diseño y de un sistema de obtención de agua purificada para uso farmacéutico, el cual debe ser modificado y adecuado a las necesidades del usuario con el fin de satisfacer los requerimientos normativos, costos, mantenimiento y la operación que se requiere para el tamaño y el tipo de planta farmacéutica.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), décima edición. Agua para uso farmacéutico.
- 2) The United States Pharmacopeia USP 34-NF 29 Chapter<1231>. WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES.
- 3) Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Saludambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.
- 4) Norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006, buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- 5) Herman E. Manual de tratamiento de aguas/Publicado por el departamento de sanidad del estado de Nueva York, Albany. México: Limusa, 1993: 79-100.
- 6) Gaines J. Applied water and wastewater chemistry : A laboratory manual. New York: Van Nostrand Reinhold, 1993: 3-43.
- 7) Cheremisinoff P. Handbook of water and wastewater treatment technology. New York: M. Dekker, 1995:99-134, 373-412, 699-782.
- 8) Toledo A. Mejora de un sistema de agua farmacéutica basada en un enfoque de análisis de riesgo. Pharmaceutical Technology en español. 2007: 5(6): 34-45.
- 9) Hans G. Principios básicos para la generación de agua purificada. Informacéutico, 2004: 11 (2): 35-44.
- 10) Gordon M. Purificación de aguas y tratamiento y remoción de aguas residuales, México: Limusa, 1971: 265-291.
- 11) Hernández J. Sistemas críticos: agua purificada. Enfarma, 2008: 9(2): 22-25.
- 12) Zarco E. Manual de aplicación del análisis de riesgos, identificación y control de puntos críticos, México: Secretaría de Salud, 1993.

GLOSARIO

PNO: Procedimiento normalizado de operación.

ERU: Especificaciones de requerimiento de usuario.

EF: Especificaciones funcionales

ED: especificaciones de diseño

AR: Análisis de riesgos.

COT: Carbono orgánico total.

OI: Osmosis Inversa.

CD: Calificación de diseño.

CI: Calificación de instalación.

CO: Calificación de operación.

CE: Calificación de desempeño.

DTI: Diagrama de tuberías e instrumentación.

DI: Desionización.

EDIC: Electrodesionización continua.

BPI: Buenas prácticas de ingeniería.

BPF: Buenas prácticas de fabricación

UV: Ultravioleta.

ANEXO 1. PARÁMETROS Y ESPECIFICACIONES DE AGUA PURIFICADA.

Conductividad. No mayor a 1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C. La conductividad en agua permite determinar cuantitativamente la cantidad de iones disueltos en ella y tres son las variables que pueden afectar la lectura: temperatura, pH, y presencia de gases disueltos, fundamentalmente CO_2 .

Carbono Orgánico Total. No más de 0.5 ppm. La determinación del Carbono Orgánico Total (COT) es una medida indirecta de las moléculas orgánicas presentes en el agua para uso farmacéutico determinadas como carbono.

Nitratos. No más de 0.2 ppm.

Límites microbianos. No más de 10 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por 100 mL de agua purificada.

Marbete. Debe indicar el método de preparación.

Conservación. En envases herméticos que conserven sus propiedades de pureza química y microbiológica.