



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

CALIFICACION DE UN SISTEMA  
GENERADOR DE AGUA DESTILADA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
AGUSTIN AZCATL ROMERO

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO MUESTRA EN  
SU COMETA DE REFLEXION

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
1. GENERALIDADES	3
1.1 Definición de Agua.	3
1.2 Clases y Estándares de Calidad	3
1.3 Clasificación de Agua	5
1.3.1 Potable	5
1.3.2 Purificada	8
1.3.3 Para Inyectables	8
1.4 Contaminantes del agua	8
1.5 Métodos de Purificación	12
1.5.1 Suavizador	15
1.5.2 Adsorción	17
1.5.3 Filtración	18
1.5.4 Desionización	22
1.5.5 Osmosis Inversa	27
1.5.6 Destilación	33
2. VALIDACION Y CALIFICACION	38
2.1 Definición de Validación	38
2.1.1 Tipos de Validación	39

2.2 Programa de Validación	40
2.3 Calificación	42
2.4 Certificación	43
2.5 Responsabilidad y Disciplinas Involucradas	44
3. OBJETIVOS	45
3.1 Objetivos Específicos	45
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
5. HIPOTESIS	47
6. PARTE EXPERIMENTAL	48
7. Metodología	50
7.1 Análisis Químicos	50
7.2 Prueba de Pirógenos	50
7.3 Pureza Bacteriológica	54
8. RESULTADOS	57
8.1 Protocolo de Validación	57
8.2 Recopilación de Información y Programa de Calibración de Instrumentos	61
8.3 Información de Proveedores	66
8.4 Calificación de Instalaciones y Operacionales	81
9. DISCUSION DE RESULTADOS	98
10. CONCLUSION	100
BIBLIOGRAFIA.	101

## INTRODUCCION

Tomando en cuenta la importancia del uso de agua en cualquier industria, principalmente en la rama farmacéutica, donde se fabrican productos parenterales, oftálmicos, jarabes, etc. y en los cuales tiene una gran participación, desde la limpieza de materiales hasta incluso ser una de las principales materias primas, dicho excipiente necesita cumplir con ciertas características de calidad que son marcadas por las autoridades correspondientes ( S.S.A. y F.D.A. ).

Para cumplir con dichas especificaciones el agua debe ser tratada por diferentes procesos de purificación ( DESIONIZACION, FILTRACION, DESTILACION, etc. ), con los cuales se eliminan las diferentes impurezas, hasta lograr la calidad deseada; durante el paso por estos, pierde toda protección contra el crecimiento microbiano problema que debe ser controlado para que pueda ser utilizada en un proceso farmacéutico.

Para lograr tener un control total de un sistema tan complicado como es un sistema de agua, es necesario conocer los puntos críticos de cada parte del mismo y tenerlos dentro de límites establecidos por pruebas experimentales, esto se logra con la **VALIDACION** del sistema, uno de los

pre-requisitos es que todos los equipos involucrados sean calificados antes de iniciarla.

En el presente trabajo da una perspectiva de los pasos a seguir para la calificación de equipos involucrados en un sistema cuyo objetivo es la producción de agua DESTILADA para la fabricación de INYECTABLES.

## 1. GENERALIDADES

### 1.1. DEFINICION DE AGUA.

El agua desionizada o destilada se define como la materia prima de un producto, si esta forma parte en la fabricación tanto de medicamentos parenterales como de no parenterales, por ello es de primordial importancia su control desde el punto de vista químico y microbiológico.

( 1 )

### 1.2. CLASES Y ESTANDARES DE CALIDAD

Existe una amplia variedad de clasificaciones de agua, dependiendo del origen, tratamiento, calidad y uso.

Es necesario definir cuidadosamente los requerimientos de calidad para cada clasificación de agua considerando la pureza química y microbiológica.

En la tabla I se presentan clases de agua y estandares de calidad. Los nombres para las diferentes clasificaciones de agua, columna izquierda, son tomados de dos fuentes: Farmacopea de Los Estados Unidos de Norte América ( USPXXII/NFXVII ); y Propuestas de FDA Buenas Prácticas de Manufactura para Parenterales de Gran Volumen ( GMPS para LVP ).

( 2,3 )





Es importante notar que ninguno de éstos nombres se refiere a procesos de manufactura de agua, tales como agua desionizada o agua destilada.

### 1.3 CLASIFICACION DE AGUA

En una planta de manufactura de productos farmacéuticos, se pueden utilizar diferentes niveles o clases de agua las cuales reciben un nombre de acuerdo al uso y tratamiento que ésta tenga, la tabla II muestra estas características.

#### 1.3.1 AGUA POTABLE

El agua potable puede tener grados variables de dureza y una cantidad de cloro residual adecuada, para mantener su calidad microbiológica de acuerdo con las especificaciones sanitarias.

Esta agua será adecuada para la limpieza de paredes, suelos y otras superficies que no entren en contacto con los productos, pudiendo añadir : jabón, detergentes u otros agentes de limpieza.

El tratamiento para tener el nivel II dentro de la clasificación se describe en la figura 1.

**TABLA II**  
**TIPOS BASICOS DE CLASIFICACION DE AGUA**

NIVEL	NOMBRE
II	AGUA PARA BEBER (POTABLE)
III	AGUA PURIFICADA (USP) USADA PARA LAVADO DE AREAS CRITICAS
IV	AGUA FDA PARA ENJUAGUE Y FORMULACION ( AGUA PARA INYECTABLES USP ) EN AREAS DE PARENTERALES

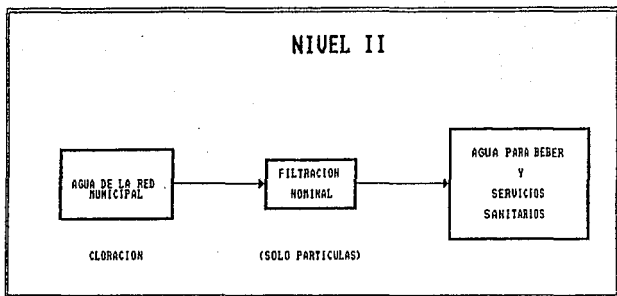


FIGURA 1. Diagrama de bloques para la obtencion de agua potable

### 1.3.2 AGUA PURIFICADA

Obtenida por desionización, osmosis inversa o destilación, se utilizará en el lavado de material que no está en contacto con el producto ó en el enjuague inicial de recipientes, siempre y cuando se mantenga un control bacteriológico muy riguroso.

La figura 2 ilustra el modo de obtención de agua purificada la cual es considerada dentro del nivel III .

### 1.3.3 AGUA PARA INYECTABLES

Obtenida por destilación u osmosis inversa. Este tipo de agua es el más crítico en cuanto a control tanto químico como microbiológico.

Se utiliza en la preparación de formulaciones de preparados para la administración parenteral y para el enjuague final de recipientes que se encuentran en contacto directo con el producto.

La figura 3 ilustra el modo de obtención del nivel IV de agua.

( 4 )

## 1.4 CONTAMINANTES DEL AGUA

El agua es un excelente disolvente y es esencial para toda forma de vida, por lo tanto un excelente soporte para el crecimiento microbiano por lo cual facilita su contaminación.

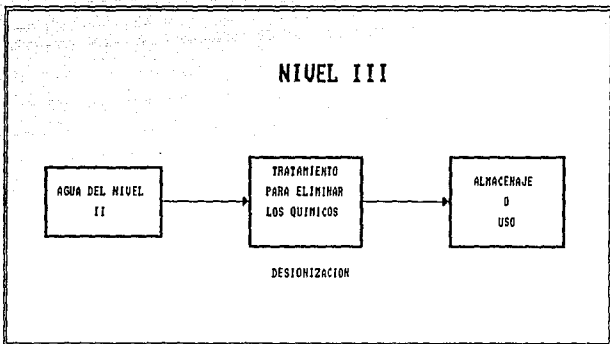


FIGURA 2. Diagrama de bloques para la obtencion de agua purificada USP partiendo de agua potable

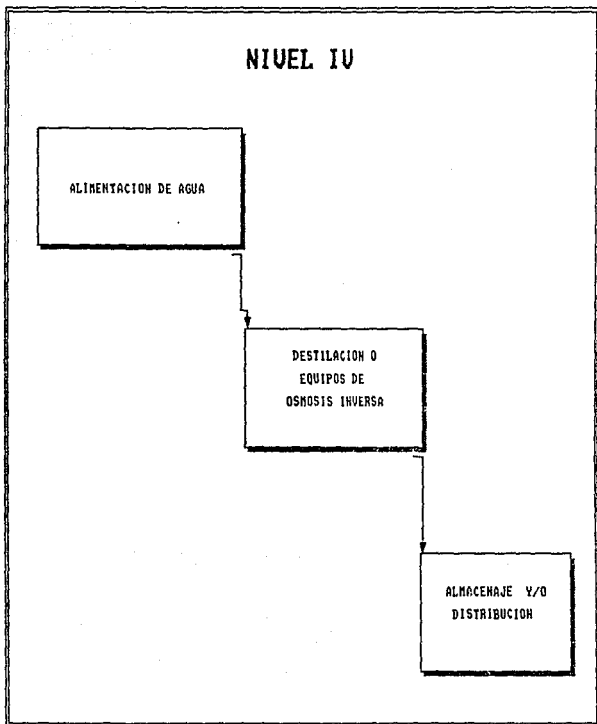


FIG.3 Diagrama de bloques para la obtencion de agua para manufactura ( agua para inyectables usp) iniciando con agua desionizada

Para penetrar en los diferentes tipos de agua , es necesario distinguir los contaminantes de la misma.

Existen cinco grupos básicos de contaminantes en el agua:

- Sólidos y gases ionizados disueltos
- Sólidos y gases no ionizados disueltos
- Materia particulada
- Carga microbiana
- Pirógenos

Las impurezas ionizadas resultan de la exposición del agua a rocas y minerales que se encuentran en la tierra, incluyendo algunos compuestos como cloruro de sodio y carbonato de calcio. Estos contaminantes son de particular importancia porque afecta la dureza y la alcalinidad del agua. Esto sin embargo, es fácil de monitorear por conductividad eléctrica o resistividad.

Las sustancias orgánicas son la clase más amplia de los sólidos no ionizados. Estos son derivados de la exposición de agua a contaminantes naturales como hojas, peces y otros organismos, y éstos presentan dificultades para ser removidos de suspensiones coloidales.

El principal gas no ionizado presente es el oxígeno.

Dentro del material particulado se encuentran, las partículas de arena, residuos de oxido y de lodo existente en todas las tuberías de suministro de agua, que usualmente son

visibles, pero existen algunas partículas que son microscópicas y por lo tanto invisibles al ojo humano.

Las impurezas microbianas, incluyendo protozoarios, bacterias y virus, son usualmente encontradas en todas las superficies de agua sin tratar. Los procesos de purificación municipal disminuyen el contenido microbiológico ( como el uso de cloro). Existe una gran variedad de equipos de purificación que remueven cloro; esto trae como desventaja un aumento del crecimiento microbiano. ( 5 )

A los subproductos de la degradación de algunas bacterias se les da el nombre de sustancias pirógenicas. Estos son lipopolisacáridos o son parte de la pared celular de las bacterias gram negativas. Los pirógenos se definen como " los causantes de fiebre ", un agua contaminada con pirógenos que sea inyectada a un mamífero, puede causarle un dramático incremento de temperatura.

La tabla III muestra una comparación de eficiencia de los métodos de purificación con respecto a los diferentes grupos de impurezas descritos. ( 4 )

### 1.5 METODOS DE PURIFICACION

No existe un sistema unico. Cada sistema está diseñado para suministrar agua bajo una amplia variedad de condiciones



**TABLA III**

**COMPARACION DE LA EFICIENCIA DE LOS DIFERENTES METODOS DE PURIFICACION CON RESPECTO A LOS CONTAMINANTES MAS COMUNES**

METODO DE PURIFICACION	TIPO DE IMPUREZA					
	1	2	3	4	5	6
DESTILACION	E/B	B	P	E	E	E
DESIONIZACION	E	E	E	P	P	P
FILTRACION	P	P	P	E	E	P
OSMOSIS INVERSA	B	B	P	E	E	E
ADSORCION	B	E	P	P	P	P
ULTRA-FILTRACION	P	B	P	E	E	E
UV OXIDACION	P	B	P	P	P	P

1. SOLIDOS IONIZADOS DISUELTOS
2. SUSTANCIAS ORGANICAS DISUELTAS
3. GASES IONIZADOS DISUELTOS
4. PARTICULAS
5. BACTERIAS
6. PIROGENOS

E: EXCELENTE  
 B: BUENO  
 P: POBRE

de alimentación y requerimientos, como son: flujo , presión y temperatura, para la obtención de la calidad requerida.

La selección del equipo es de gran importancia, así como la manufactura, el tipo y el tamaño , y estas características se establecen después de consultar a los departamentos de Ingeniería, Producción y Aseguramiento de la Calidad; los cuales deben considerar todo lo anterior.

Es bueno recordar que todos los equipos para tratamientos de agua disponibles, fueron desarrollados para industrias donde la calidad química del agua es más importante que la calidad microbiológica.

La eficiencia del equipo es responsabilidad del usuario.

El diseño y la construcción del equipo serán cuidadosamente examinadas para asegurarse que no se presenten problemas, y evitar el riesgo de que la calidad del agua no disminuya. Estas especificaciones pueden estar sujetas a estudios que en un futuro ayuden y den evidencia para evaluar un cambio en el sistema.

El tamaño y capacidad del equipo será considerado desde los puntos de vista microbiológico y de Ingeniería.

El objetivo del diseño de un sistema será satisfacer los requerimientos de agua a la planta farmacéutica, controlando en todos los puntos del proceso la calidad, desde la alimentación hasta el punto final de uso. De esta forma es

posible lograr un sistema controlado microbiológicamente.

( 1 )

La figura 4 presenta un diagrama de bloques global para la obtención de diferentes calidades de agua.

( 4 )

#### 1.5.1 SUAVIZADOR

El agua suave se obtiene por un mecanismo donde los iones de calcio y magnesio son intercambiados por iones sodio en una columna con resina. El agua generada por el suavizador no contiene un alto nivel de cloro libre, y puede ocurrir un crecimiento microbiano, en combinación con la alta superficie de contacto y bajos flujos de operación . El alto porcentaje de flujo durante los retrolavados desplaza algo de éstos microorganismos; además el uso de cloruro de sodio como regenerante tiene pequeños efectos bactericidas.

La calidad del agua debere monitorearse periódicamente midiendo los niveles de cloro residual y su contenido microbiológico. El resultado de éstos programas de muestreo indicarán el periodo de sanitización que puede realizarse con una solución de cloro, y de la regeneración del lecho de resina, esto con el fin de mantener bajo control los niveles microbianos.

( 5 )

Para los equipos suavizadores se deben realizar las siguientes consideraciones:

1. Frecuencia de Regeneración.

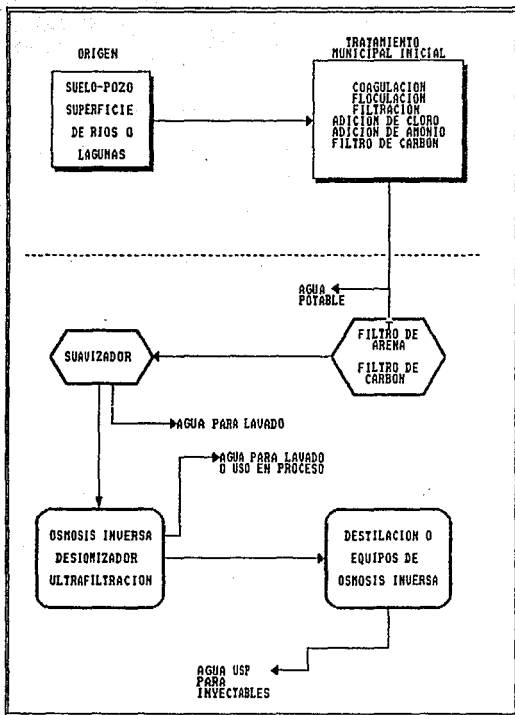


FIGURA 4. Diagrama de bloques general para la obtención de agua destilada en una planta farmacéutica, iniciando desde la fuente primaria ( pozo, ríos, etc. ) pasando por el tratamiento municipal hasta llegar al equipo de destilación.

2. Requerimiento de sanitización del lecho.
3. Reemplazo de resinas.
4. Monitoreo de caídas de presión y dureza.

( 1 )

#### 1.5.2 ADSORCION

La filtración con carbón activado es frecuentemente empleada para remover cloro y sustancias orgánicas del agua, esto es para la protección de las resinas de intercambio iónico y algunos equipos de osmosis inversa de degradación prematura. Una vez que el cloro es removido, el crecimiento microbiano puede multiplicarse rápidamente, ya que la cama de carbón tiene una gran superficie de contacto y un bajo flujo. Como en el caso de equipos suavizadores , los niveles de bacterias deben ser monitoriados y se requiere realizar tratamientos de sanitización.

( 6 )

Para la filtración con carbón deben considerarse los siguientes puntos:

1. Frecuencia de lavado y tiempo de clarificación.
2. Recirculación continua.
3. Requerimientos de sanitización del lecho.
4. Reemplazo del carbón.
5. Monitoreo de caídas de presión.

( 1 )

### 1.5.3 FILTRACION

La filtración utilizada para obtener agua purificada puede llevarse a cabo utilizando dos métodos: por profundidad y por superficie ( ver figura 5 ).

El primero utilizando un filtro de profundidad el cual puede estar hecho de arena o de fibras, en este se filtra en todo el cuerpo del filtro obteniendose una alta retención de partículas. Esto no es absoluto para la retención de sedimentos.

El segundo utilizando una membrana como filtro. La utilización de estas requiere de un alto control del tamaño de poro , para que se remuevan todas las bacterias, hasta las más pequeñas de 0.2 micras. Estos son utilizados en los puntos de uso o como complementos de otros sistemas de purificación de agua.

( 7 )

La filtración puede dividirse en tres :

a). Prefiltración o remoción de partículas grandes. El propósito de su uso es el de prevenir la contaminación, por partículas de otros equipos de tratamiento y prolongar la vida de servicio de los equipos de filtración final.

b). Microfiltración o filtros para retención de bacterias. Este es normalmente aceptado con un poro de 0.22

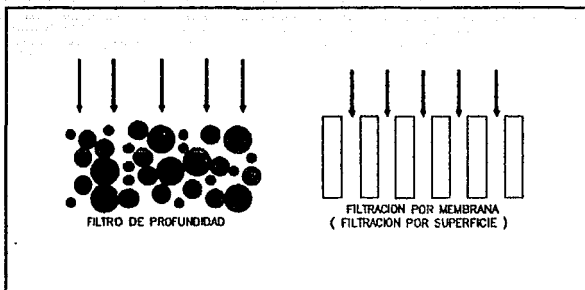


FIG 5 Metodos de filtracion. 1. Filtras de profundidad en los cuales el tamaño de poro no es homogéneo. 2. Filtración por membrana donde el tamaño de poro es totalmente homogéneo

micras para remover todas las bacterias y es aceptado como filtro absoluto.

c). Ultrafiltración ( UF ). Esta es definida con un rango de porosidad de 0.001 a 0.01 micras, esto es entre la microfiltración y la osmosis inversa. Estos equipos remueven partículas y bacterias pero no pirógenos. La UF no elimina las sales disueltas.

Los filtros constituyen una parte de la tubería y éstos están sujetos a condiciones de flujo bajos o intermitentes, debido a esto, si no existen residuos de un agente bactericida, los microorganismos tienden a multiplicarse en lugares donde el agua puede estancarse dentro de éstos. Lo mencionado debe tomarse en cuenta en sistemas donde se emplea la filtración para el control microbiológico, de ahí que los filtros deberán ser esterilizados y las tuberías contarán con acabados sanitarios. ( 1,8 )

En sistemas donde se utilizan filtros, debe evaluarse lo siguiente:

a). Los microfiltros serán instalados únicamente donde se demuestre que es necesario reducir los niveles bacterianos. Estos no deben utilizarse indiscriminadamente como una política de aseguramiento.

b). El uso de estos no debe ser la corrección de un defecto microbiológico en la operación de un componente distinto al sistema.



c). Los filtros deben ser cuidadosamente seleccionados para la aplicación deseada.

d). La instalación será de tal manera que permita la mejor utilización de la capacidad filtrante.

e). La selección de este deberá ser validada para asegurar que no exista liberación de partículas, debido a las condiciones de variación de flujo, temperatura y choques hidráulicos.

f). Deben existir procedimientos escritos para la inspección, reemplazo, pruebas de integridad y monitoreo.

g). Los filtros usados para control microbiológico y toda la tubería de agua, deberán ser sanitizados periódicamente para evitar que este se convierta en un medio de crecimiento bacteriológico. ( 1,7 )

Gran parte de lo mencionado es aplicado también para ultrafiltración y osmosis inversa .

Para los equipos de filtración debe considerarse lo siguiente:

- a) Porosidad de membrana
- b) Pruebas de integridad de membrana ( cartucho ).
- c) Pruebas de integridad (especificaciones del proveedor)
- d) Bajas presiones a través de la membrana ( presión diferencial ).

- e) Concentración microbiana en el ensamblaje del filtro.
- f) Métodos de sanitización antes de colocarlo.
- g) Remoción de residuos químicos y sanitizantes.
- h) Desprendimiento de partículas de la membrana del filtro. ( 1 )

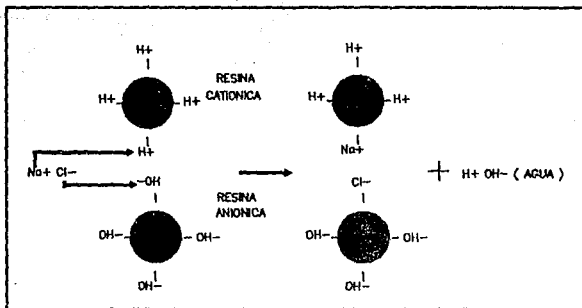
#### 1.5.4 DESIONIZACION

La desionización también llamada desmineralización o intercambio iónico, es la remoción de iones y minerales por medio de resinas sintéticas, las cuales tienen una afinidad por las sales ionizadas. Estas resinas son clasificadas en dos: En catiónicas las cuales eliminan los iones positivos y las aniónicas que remueven los iones negativos. Por ejemplo, cuando está presente el cloruro de sodio en el agua alimentada, el sodio desplaza al hidrógeno (  $H^+$  ) en la resina catiónica, mientras el cloro desplaza al hidroxilo (  $-OH$  ) de la resina aniónica (ver figura 6 ), estos se combinan para dar una molécula de agua pura.

( 5 )

Un equipo de desionización está generalmente disponible en dos formas:

- En dos lechos ( dos columnas ).



*FIG.6 Proceso de desionización. Proceso donde se realiza un intercambio de iones Na<sup>+</sup> por iones H<sup>+</sup> y los iones Cl<sup>-</sup> por iones -OH para dar una molécula de agua.*

- Configuración de lechos mezclados, una sola columna ( ver figura 7 ).

En un desionizador de dos columnas, las resinas se encuentran por separado, la resina catiónica en una y la aniónica en otra. La ventaja del lecho de dos columnas es que tiene una gran capacidad de producción, pero una desventaja es una relativa baja calidad en los resultados, comparados con los de un lecho mixto.

En un desionizador de lecho mixto, las resinas catiónicas y aniónicas son mezcladas perfectamente en una columna, esto conduce a una reacción de intercambio completo, removiendo efectivamente todas las impurezas ionizadas en el agua de alimentación.

( 4,8 )

Las unidades de desionización son excelentes áreas de producción de bacterias. Los procesos de regeneración tienden a remover algunas bacterias del lecho de resinas, esto es debido a que se utiliza una alta velocidad de flujo y temperaturas que afectan un porcentaje del desarrollo microbiano. El crecimiento bacteriano tiende a incrementarse al aumentar los periodos de servicio y de regeneración.

( 8,9,10 )

Los desionizadores no proveen de una buena calidad microbiológica y usualmente contribuyen significativamente en la proliferación de microorganismos en el agua. Por otro lado

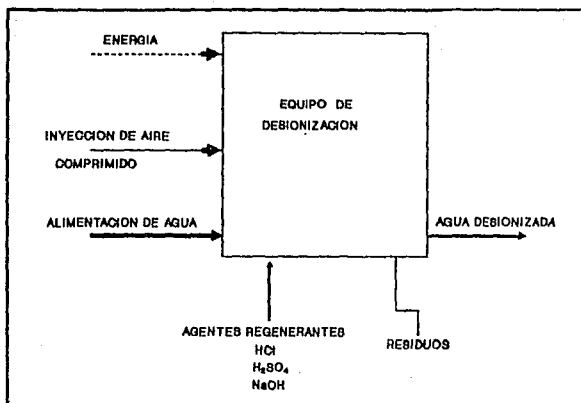


FIG. 7 Esquema de un equipo de desionización de lecho mixto.

los altos niveles pirógenicos pueden producir graves problemas.

Para los equipos de desionización deben considerarse los siguientes puntos:

- a) Medición de la calidad y condiciones en varias partes del tren de desionización ( después de la resina catiónica, aniónica o del lecho mixto etc. ).
- b) Variación de condiciones durante el ciclo de servicio.
- c) Condiciones de lecho microbiano.
- d) Posibilidad de recircular el agua a través del lecho de resina.
- e) Calidad química de los regenerantes (  $H_2SO_4$ , HCl, NaOH. )
- f) Condiciones y calidad de aire para la inyección en unidades de lecho mixto únicamente.
- g) Silice disuelto y coloidal, no detectado por conductividad.
- h) Aminas de resina nueva y vieja.
- i) Sanitización y regeneración
- j) Frecuencia de regeneración y tamaño de lecho.

k) Ajuste de pH de acuerdo a los requerimientos de la USP.

l) Problemas de medición de pH. ( 8,9,10 )

#### 1.5.5 OSMOSIS INVERSA

La osmosis inversa es un método de purificación de agua, el cual fue desarrollado en 1958. En los años siguientes tuvo un gran auge. Algunas de las membranas desarrolladas han quedado en desuso, de ahí que existan nuevas membranas y equipos, con nuevos materiales que son más resistentes ( ver figura 8 ).

Este método remueve una amplia cantidad de sales disueltas y algunas partículas, bacterias y material pirogénico.

Como se sabe el fenómeno de osmosis es el paso de un solvente de una solución menos concentrada a una solución más concentrada a través de una membrana semipermeable ( ver figura 9 ). En la osmosis inversa se utiliza presión para invertir el flujo de la osmosis normal, el flujo de agua va de la más concentrada a la más diluida ( ver figura 10 )

La remoción de las partículas se realiza en la superficie de la membrana, la cual contiene una gran cantidad de microporos. Las sustancias orgánicas son removidas

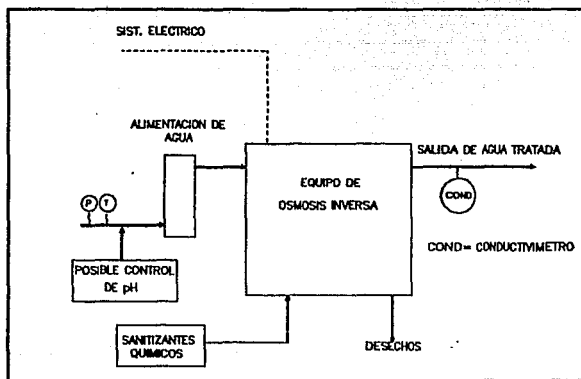


FIG. 8 Esquema de un equipo de osmosis inversa y sus sistema auxiliares



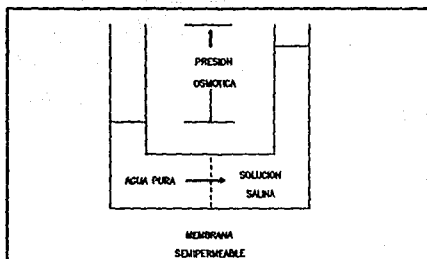


FIG. 9 Osmosis normal, pasa de un soluto de una solución menos concentrada a una mas concentrada

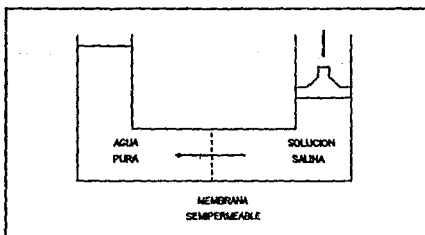


FIG. 10 Osmosis inversa, se realiza utilizando presión para invertir el sentido de la osmosis normal.

dependiendo de su tamaño. En muchos casos esto depende del peso molecular de la molécula orgánica.  
( 4 )

Una osmosis inversa típica retiene entre el 90 y 95 % de las impurezas con suministro de agua potable. ( 5 )

La osmosis inversa remueve algunos contaminantes mejor que otros sistemas ( ver tabla III ). Los iones polivalentes son mejor removidos que los monovalentes. Las sustancias con peso molecular grande ( alrededor de 200 g/mol ) son efectivamente removidas mientras que las más pequeñas pasan a través de la membrana. Debido al relativo gran tamaño de las bacterias y pírógenos, estos son retenidos eficazmente. Los gases atraviesan la membrana, y estos pueden afectar la calidad; un ejemplo es el  $\text{CO}_2$  el cual puede aumentar la conductividad .

Dependiendo del material de la membrana, ciertos factores afectan la calidad y cantidad en la ósmosis inversa. Existen tres diferentes tipos de materiales para membrana:

- a) Celulosa.
- b) Poliamida.
- c) Película delgada.

Cada una tiene requerimientos diferentes de alimentación de agua ( ver tabla IV ). Los factores que más las afectan en general, son los siguientes:

- pH.

**TABLA IV**  
**CARACTERISTICAS DE CALIDAD DE AGUA**  
**PARA CADA MEMBRANA**

	ACETATO DE CELULOSA	POLIAMIDA	PELICULA DE MEMBRANA
pH	4 - 8	1 - 11	1 - 11
INDICE LANGLIER	Negativo	Negativo	Negativo
CLORO LIBRE	0.2 - 1.0 ppm	0.0	0.0
BACTERIAS	Requiere cloro que afecta a las bacterias	No afecta	No afecta
TEMPERATURA	4 - 30 C (40 - 88 F)	(40 - 88 F) 4 - 30 C	4 - 30 C (40 - 88 F)
S.I.D.	<5 %	<5 %	<5 %
TURBIDES	<1 NTU	<1 NTU	<1 NTU

S.I.D.: SOLIDOS IONIZADOS DISUELTOS  
 NTU: UNIDADES DE TURBIDES NEFELOMETRICAS

- Temperatura.
- Bacterias.
- Cloro libre.
- Índice de saturación Langlier.

La mayoría de los factores mencionados son fáciles de entender con excepción del índice de Langlier. El valor de este depende de los componentes del agua de alimentación como son:

- Temperatura.
- Sólidos Ionizados Totales.
- Dureza por Calcio.
- Alcalinidad
- pH.

El índice Langlier es considerado positivo cuando se presenta un alto potencial de incrustación de sales, lo cual puede causar un subsecuente daño a la membrana. ( 4 )

Los principales contaminantes que pueden afectar a las membranas son hierro y sílice, entre otros.

Debido a las limitaciones que se mencionan, se sugiere utilizar equipos de desionización y decloración antes de un equipo de osmosis inversa.

Algunas de las consideraciones que se deben tener para un equipo de osmosis inversa son:

- a) Pruebas de integridad química y de desechos bacteriológicos.

- b) Módulos múltiples-composición permeable.
- c) Temperatura dependiendo del porcentaje de flujo.
- d) Efectos de cloración.
- e) pH.
- f) Sanitización y descarga de residuales
- g) Programas de reemplazo de módulos.
- h) Monitoreo de flujo, presión, temperatura, Cl<sub>2</sub>, pH, porcentaje de desechos y conductividad.

( 1,7 )

#### 1.5.6 DESTILACION

La destilación es uno de los métodos más aceptados para la producción de agua, para ser usada en etapas críticas dentro la industria farmacéutica. Un destilador propiamente diseñado, construido y operado, debe producir consistentemente y reproduciblemente agua de calidad y libre de pirógenos.

( 4 )

Las recientes leyes gubernamentales han hecho que los fabricantes realicen pruebas más severas a sus equipos para que de esta forma puedan ofrecer algo mejor.

La destilación es seguramente el método más caro para el tratamiento de agua.

Existen tres métodos comunes de destilación: el de efecto simple, efecto múltiple y destilación por compresión de vapor ( ver figs. 11, 12 y 13 ).

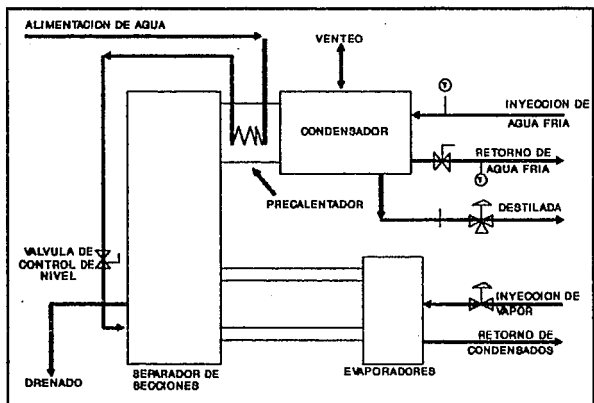


FIG.11 Equipo para destilación por efecto simple.

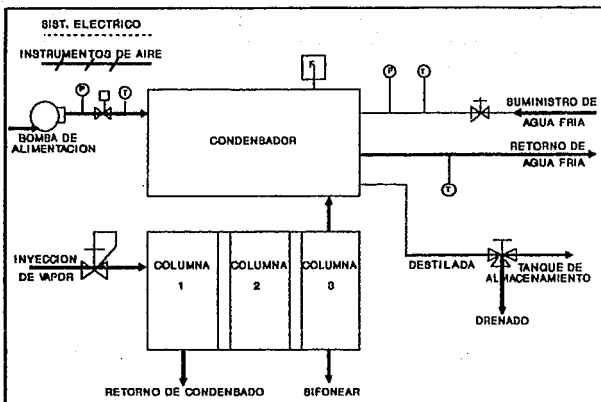


FIG.12 Destilación de efecto múltiple y sistemas auxiliares.

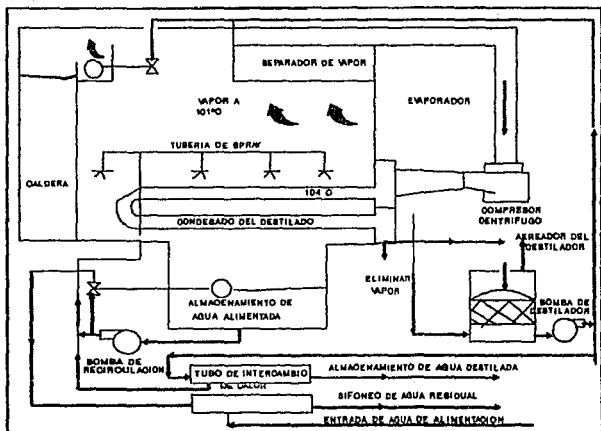


FIG.13 Destilación por compresión de vapor.



Durante los últimos 20 años, la destilación por efecto múltiple ha tenido gran popularidad, ya que ahorra energía por medio del uso del calor latente del vapor.

La destilación por compresión de vapor es utilizada frecuentemente en la manufactura de Parenterales de Gran Volumen, ya que se produce una mayor cantidad de agua con un significativo ahorro de energía con respecto al efecto simple y múltiple. ( 1 )

La destilación difiere de todas las formas de purificación de agua ya que elimina casi todas las impurezas. Durante el proceso el agua sufre los cambios de fase de líquido a vapor y viceversa para realizar la separación del agua de sus contaminantes, todo lo que tenga un punto de ebullición mayor a 100 °C quedará en estado líquido, mientras el agua pasará al estado de vapor.

( 4 )

La destilación elimina los sólidos ionizados, las sustancias orgánicas, todas las bacterias y produce agua libre de pirógenos.

## 2. VALIDACION Y CALIFICACION

### 2.1 DEFINICION DE VALIDACION

Desde 1974, la Food and Drug Administration ( FDA ) expresó su gran preocupación sobre la necesidad de impartir calidad a un producto mediante el diseño y no mediante las pruebas.

Se considera que los elementos básicos para fabricar un producto farmacéutico de calidad son, en orden de importancia, los siguientes:

- a) Validación.
- b) Control del Producto en Proceso.
- c) Prueba del producto final.

Como se observa el inciso a es el elemento de mayor importancia, de ahí que la FDA ha definido de diversas formas el termino, a continuación se citan algunas definiciones:

C.G. Breker de la FDA la ha definido de la siguiente manera :

"... es la comprobación ( o al menos cierto grado de certidumbre ) de que un sistema producirá un medicamento de alta calidad una y otra vez, suponiendo que el procedimiento y los factores de un proceso en particular no cambien y sean adecuadamente controlados ". ( 11 )

La más reciente definición en la que se citan los nuevos lineamientos, ( mayo de 1987 ), especifica que:

" La validación de procesos consiste en reunir evidencia documental que ofrezca un alto grado de certidumbre de que un proceso específico permite fabricar consistentemente un producto que satisfaga sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados".

También ha sido descrita como una metodología usada para demostrar que un sistema o proceso está bajo control en todo momento. ( 12 )

#### 2.1.1 TIPOS DE VALIDACION

De acuerdo con la etapa en la que se encuentre el producto se realizara el tipo de validación correspondiente.

I. Validación Prospectiva: Realizada antes de la distribución ya sea de un nuevo producto, o de uno fabricado conforme a un proceso actualizado de manufactura, donde la actualización puede afectar las características del mismo.

II. Validación Retrospectiva: Validación de un proceso para un producto que ya se está distribuyendo en base a la

producción acumulada, en las pruebas y en los datos de control, obtenidos.

La FDA agregó la validación retrospectiva a los lineamientos, principalmente para su uso en las siguientes áreas:

- Medicamentos orales ( tabletas, cápsulas, líquidos, etc. ).
- Medicamentos de uso externo ( ungüentos, supositorios etc. ).
- Dispositivos médicos
- Diagnóstico

Puesto que se ha especificado claramente que los medicamentos parenterales deben ser validados antes de su comercialización, el uso de la validación retrospectiva está limitado. ( 13,14 )

## 2.2 PROGRAMA DE VALIDACION

En la figura 14 se muestra un programa en donde, con un enfoque básico, los pasos serán los siguientes:

1. Determinación de los atributos deseados del producto; por ejemplo, sus características físicas y de rendimiento.

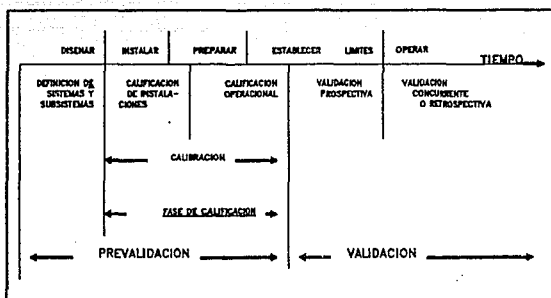


FIG.14 ETAPAS DE UN PROGRAMA DE VALIDACION

2. Establecimiento de especificaciones de aceptación basada en los atributos deseados.

3. Selección del proceso y del equipo apropiado, de tal manera que se satisfagan las especificaciones establecidas.

4. Establecimiento de un sistema de control de calidad que vigile los procesos, equipo y personal, de tal manera que se pueda identificar cualquier cambio involuntario.

5. Un sistema de control de calidad que incluya procedimientos para efectuar una revalidación ( o más precisamente una recalificación ) cuando se hagan cambios en alguno de los procesos.

6. La implantación de métodos adecuados para la especificación de pruebas y análisis, para la adecuada interpretación de los resultados sin circunscribirse al binomio " APROBADO/RECHAZADO ".

### 2.3 CALIFICACION

De acuerdo con el programa de Validación presentado anteriormente ( fig. 14 ).

La calificación se encuentra en la etapa de prevalidación, considerandose una fase importante, ya que si no se realiza esta fase de calificación no se puede realizar la validación de un proceso o sistema.

Para realizarla se ha dividido en dos partes:

a) Instalaciones ( C.I )

b) Operación ( C.O )

Los estudios sobre instalaciones proporciona confianza, en que el equipo de procesamiento es capaz de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas. Esta fase de validación incluye examinar el diseño; determinar los requerimientos de calibración, mantenimiento y ajuste, e identificar las características críticas que podrían afectar al proceso y al producto.

La Calificación de Operación consiste en pruebas rigurosas, para demostrar la efectividad del proceso y del equipo de procesamiento. Cada paso deberá definirse de manera suficientemente específica, deberá también ponerse a prueba para determinar su idoneidad. Es importante que las condiciones de comprobación simulen a las que encontrarán durante la producción real, incluyendo "las condiciones más extremas ". Las comprobaciones deberán repetirse las veces necesarias para garantizar que los resultados sean significativos y consistentes. ( 14 )

#### 2.4 CERTIFICACION

La finalidad de ésta es calificar el proceso global. Al firmar el documento de certificación, los directivos expresan su conformidad con los resultados de las pruebas, la

recopilación de datos, la metodología, la preparación académica y la capacidad de las personas involucradas en la redacción de los protocolos y en la recopilación de los datos relativos al proceso de validación. ( 11 )

## 2.5 RESPONSABILIDAD Y DISCIPLINAS INVOLUCRADAS

Al final la responsabilidad sobre el sistema recae en el Departamento de Aseguramiento de la Calidad, ya que como se dijo antes se considera al agua purificada como una materia prima.

Para lograr que se lleve a cabo la validación de acuerdo al protocolo , en este proyecto se encuentran involucradas varias disciplinas que dan apoyo; tales como:

- Producción
- Ingeniería
- Control de Calidad
- Desarrollo de procesos

De la buena comunicación y la interrelación de éstas dependerá que el proyecto se logre y se mantenga consistentemente. ( 1 )



### 3. OBJETIVO GENERAL

Calificar los equipos del sistema generador de agua destilada, para asegurar que operan consistentemente dentro de los límites establecidos para la producción de agua para la fabricación de inyectables.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Elaborar un protocolo de Validación del sistema de agua destilada.

- Identificar las variables del proceso; establecer su influencia en las especificaciones de calidad del producto final.

- Calificar el sistema

- Analizar y discutir los resultados obtenidos experimentalmente durante la calificación del sistema, para establecer si existe efecto significativo en las especificaciones finales, obtenido bajo las mismas condiciones de un lote a otro o en las que se haya realizado alguna variación al proceso.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El agua para alcanzar la calidad para fabricación de inyectables necesita pasar por diferentes procesos (decloración, desionización, destilación.); durante estos pierde toda protección contra el crecimiento microbiológico, el cual es uno de los principales problemas que se presentan durante la producción de este tipo de agua; de ahí que el equipo necesario (desmineralizador, destilador, equipo de osmosis inversa, suavizador, etc.) para la obtención de este producto debe cumplir con ciertas características y contar con servicios de apoyo a este (vapor, aire, eléctrico, etc.). Dependiendo de estos equipos y sus características se logrará la calidad de agua deseada.

Mediante la calificación de las instalaciones y operacionales se logrará tener un control total sobre el sistema, determinándose de este modo los límites de operación y la identificación de los puntos críticos del equipo así como del sistema, que pudieran afectar el procedimiento o al producto.

## 5. HIPOTESIS DE TRABAJO

Mediante la calificación de un sistema de agua, se logra establecer los límites de operación de los equipos involucrados ( Desionizador, Destilador, etc. ), determinar los puntos críticos de cada uno, para de esta forma cumplir con las especificaciones de calidad para fabricación de INYECTABLES.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Elaborar Protocolos

- General de Validación.
- Calificación.

### 2. Recopilación de PEO\_S ( Procedimientos Estadares de Operación ).

3. Realizar un programa de Calibración de Instrumentos de medición de cada uno de los equipos.

4. Descripción de cada uno con la información técnica proporcionada por proveedores.

5. Evaluar cada uno de los equipos tanto en la Instalación como en su Operación.

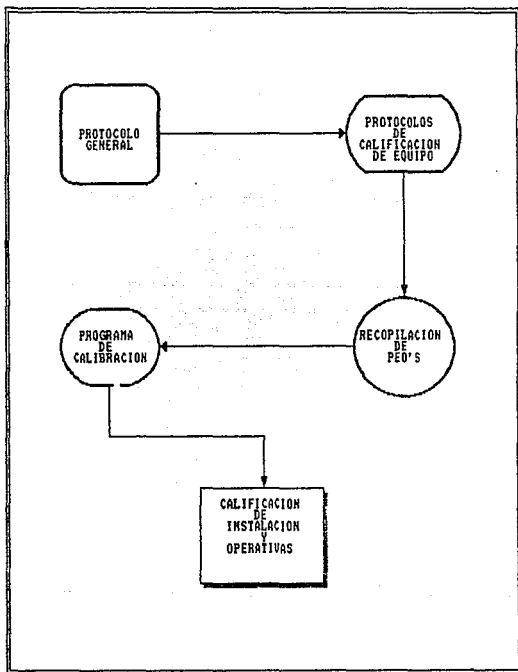


fig.15 Diagrama de flujo para la parte experimental

## 7. METODOLOGIA

### 1. ANALISIS QUIMICOS

Todos los analisis químicos del agua se realizan de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5 Ed.

### 2. PRUEBA DE PIROGENOS

#### MATERIAL:

- 3 conejos sanos, con control de temperatura y sin comer.
- Jeringas esterilizadas con calor seco a 180 °C durante 5 horas.
- Agujas del No 26 de bisel corto y agujas del No 18, esterilizadas a calor seco a 180 °C durante 5 horas.
- Matracas erlenmeyer de 250 mL esterilizados con calor seco a 180 °C durante 5 horas.
- Sensor de temperaturas calibrado
- Balanza
- Cepos

#### APARATOS Y DILUYENTES:

Someter a calentamiento de 250 °C las jeringas, agujas y cristaleria por no menos de 30 minutos o por cualquier otro método adecuado para liberarlos de pirógenos. Tratar todos

los diluyentes y soluciones para lavado y enjuague de aparatos o ensambles de inyecciones parenterales de tal manera que se asegure que están estériles y libres de pirógenos.

Periódicamente realizar pruebas de control de pirógenos en porciones representativas de los diluyentes y soluciones para lavado y enjuague de los aparatos.

Cuando la inyección de cloruro de sodio está especificado como diluyente, usar la inyección conteniendo 0.9 % de cloruro de sodio.

#### REGISTRO DE TEMPERATURA:

Usar un aparato sensor de temperatura exacta, tal como un termómetro clínico, o sondas de resistencia térmica o resistencias térmicas similares que hayan sido calibradas para asegurar una precisión de  $\pm 0.1$  °C y hayan sido probadas para determinar que una lectura máxima es alcanzada en menos de 5 minutos.

Insertar la sonda detectora de temperatura dentro del recto de los conejos de prueba a una profundidad de no menos de 7.5 cm, y después de un periodo de tiempo no menor de lo que previamente se dertermino como suficiente, registrar la temperatura corporal del conejo.

#### ANIMALES DE PRUEBA:

Usar conejos adultos sanos y jóvenes, de preferencia de la misma raza y sexo, cuyo peso corporal no sea menor de 1.5 kg y se haya mantenido constante por lo menos durante una semana por medio de una dieta uniforme, balanceada y libre de antibióticos. Alojarse individualmente a los conejos en un área de temperatura uniforme entre 20° y 23° C con variaciones de temperatura de  $\pm 3^{\circ}$  C de la seleccionada y libre de disturbios que probablemente los excite.

Antes de usar un conejo por primera vez en una prueba de pirógenos, aclimatarlos no más de 7 días antes de usarlos para una prueba simulada que incluye todos los pasos como se indica en el procedimiento, exceptuando la inyección.

La frecuencia de uso de un conejo para prueba de pirógenos será cada 48 horas, si la prueba de pirógenos fue negativa y no antes de 2 semanas siguientes a un incremento máximo de temperatura de 0.6° C ó más, o si estuvo involucrado en una prueba que fue encontrada pirógenica.

#### PROCEDIMIENTO:

Realizar la prueba en un área preparada y diseñada exclusivamente para pruebas de pirógenos y condiciones ambientales similares a aquellas bajo las cuales los animales se encuentran alojados y libre de disturbios que



probablemente los excite. Retirar toda la comida a los conejos durante el periodo de prueba. El acceso de agua es permitido todo este tiempo, pero puede ser restringido durante la prueba.

Si la sonda rectal sensora de temperatura permanece insertada durante el periodo de prueba, sujetar los conejos con un corbatín de ajuste ligero en el cuello y dejar que los conejos adopten una postura natural de descanso, 30 minutos antes de la inyección de la dosis de prueba determinar la temperatura control de cada conejo. Esta es la base para determinar cualquier incremento de temperatura resultante de la inyección de la solución a probar.

En cada grupo de conejos de prueba, usar solamente los conejos a los cuales el control de temperaturas no varía en más de  $1^{\circ}$  C de uno a otro , no usar ningún conejo que tenga una temperatura que exceda  $39.8^{\circ}$  C ó menor de  $38.5^{\circ}$  C.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, inyectar en la vena marginal de la oreja de cada uno de los 3 conejos, 10 mL de la solución prueba por cada kilo de peso, completando cada inyección entre los 10 minutos después de empezar la administración.

La preparación de la solución de prueba, el producto o el material bajo prueba, tratarlos de acuerdo a las instrucciones de la monografía individual e inyectarlos en dosis específicas en ésta.

#### INTERPRETACION Y CONTINUACION DE LA PRUEBA:

Considerar cualquier disminución de temperatura como elevación cero.

Si los conejos no muestran un incremento individual de temperatura de  $0.6^{\circ}\text{C}$  ó más con respecto a su temperatura control, y si la suma de las tres temperaturas máximas individuales no excede  $1.4^{\circ}\text{C}$  el producto cumple los requerimientos para la ausencia de pirógenos. Si cualquier conejo muestra un incremento de temperatura individual de  $0.6^{\circ}\text{C}$  o más, o si la suma de los tres incrementos sobre la temperatura de control excede  $1.4^{\circ}\text{C}$ , continuar la prueba usando otros 5 conejos más.

Si no más de 3 conejos de los 8 conejos muestran un incremento de temperatura individual de  $0.6^{\circ}\text{C}$  o más, y si la suma de los 8 incrementos de temperatura no excede de  $3.7^{\circ}\text{C}$ , el material bajo examinación cumple los requerimientos para ausencia de pirógenos.

### 3. PUREZA BACTERIOLOGICA

#### EQUIPO Y MATERIAL UTILIZADO:

- Ensamble Millipore que consta de un filtro de vidrio poroso, embudo, tapa de neopreno y kitasato estéril.
- Pinzas estériles
- Tubo de hule para vacío

- Placas petri conteniendo medio de cultivo apropiado para cuenta
- de aerobios ( agar tripticaseina de soya ) estériles
- Membranas cuadrículadas de 0.45 micras, 47 mm estériles.
- Sistema de vacío
- Campana de flujo laminar

**METODO:**

Dentro de la campana de flujo laminar sacar el ensamble Millipore estéril y colocarlo sobre un Kitasato, colocar asépticamente una membrana cuadrículada de 0.45 micras estéril dentro del sistema y transferir asépticamente de 50 - 100 mL del agua en estudio y filtrar con ayuda de vacío. Colocar asépticamente la membrana con ayuda de unas pinzas estériles dentro de la caja conteniendo el medio de cultivo solidificado. Cerrar la placa petri e incubar a 35 °C durante 48 horas; al terminar este tiempo, contar el número de colonias presentes, reportar el número de gérmenes encontrados por 100 mL de agua.

Las muestras de agua que se sospechen que contienen cuenta bacteriana alta, deberán diluirse al hacer la prueba.

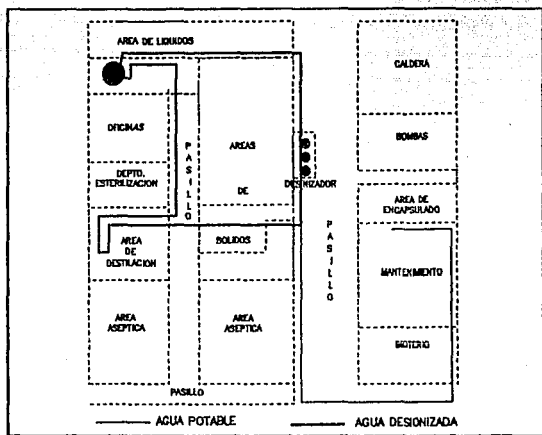


FIG. 16 Diagrama general de el sistema de agua destilada a calificar

## 8. RESULTADOS

### 8.1 PROTOCOLO DE VALIDACION

#### 1) DESCRIPCION

PROTOCOLO	:	VALIDACION	:	CLAVE
D-SDEST-019	:	SISTEMA GENERADOR DE	:	
	:	AGUA DESTILADA PARA	:	001
	:	FABRICACION DE	:	
	:	INYECTABLES	:	

#### 2) OBJETIVOS

2.1 Demostrar que el sistema producirá efectivamente y consistentemente agua de la calidad especificada ( química y microbiológica ) cuando es operado de acuerdo a los procedimientos estandares de operación.

2.2 Demostrar que tanto su generación así como su manejo es confiable y reproducible y no presenta una fuente de contaminación, química o microbiológica para el agua generada.

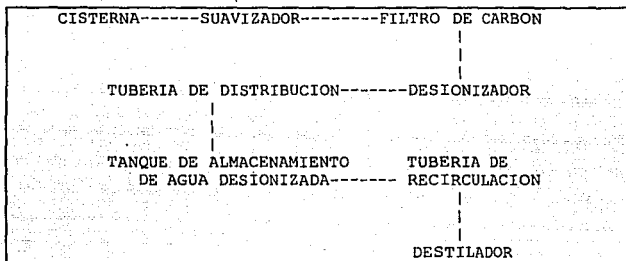
#### 3) DESCRIPCION

El sistema consta de 7 módulos, cada uno constituye un equipo y son los siguientes:

	EQUIPO
1. Almacenamiento de agua potable.	CISTERNA Y BOMBAS DE DISTRIBUCION
2. Suavización	SUAVIZADOR
3. Decloración	TANQUE DE FILTRO DE CARBON
4. Desionización	DESIONIZADOR DE LECHO MIXTO
5. Distribución	TUBERIA DE ACERO INOXIDABLE
6. Almacenamiento de agua desionizada	TANQUE DE ACERO INOXIDABLE
7. Destilación	DESTILADOR

Todos estos equipos en conjunto contribuyen para obtener agua destilada para fabricación de INYECTABLES.

#### 4) DIAGRAMA DE FLUJO



#### 5) CONDICIONES DE OPERACION

- 5.1 VELOCIDAD DE FLUJO DE RECIRCULACION: 50 GPM
- 5.2 CONDICIONES DE RECIRCULACION: CONTINUA
- 5.3 PRESION EN LA LINEA: 2.5 Kg/cm<sup>2</sup>
- 5.4 TEMPERATURA: AMBIENTE

#### 6) MATERIALES

MODULO	MATERIAL EN CONTACTO CON EL PRODUCTO
1	CONCRETO
2	ACERO AL CARBON
3	ACERO AL CARBON
4	HULE VULCANIZADO
5	ACERO INOXIDABLE 316L
6	ACERO INOXIDABLE 304
7	ACERO INOXIDABLE 316

## 7) INFORMACION DEL PRODUCTO

DETERMINACION	LIMITES	REFERENCIA
Descripción	Líquido transparente sin olor sin sabor	U.S.P XXII pag 1848 Y 14757
pH	5 a 7	"
Cloruros	Negativo	"
Sulfatos	Negativo	"
Amonio	No más de 0.3 ppm	"
Calcio	Negativo	"
Dióxido de Carbono	Negativo	"
Metales Pesados	Negativo	"
Substancias Oxidables	Negativo	"
Sólidos Totales	No más de 0.001 %	"
Pirógenos	Pasa la prueba	"
Pureza Bacteriológica	a) Max. 0.5 UFC/mL	"
a) Cuenta Total de aerobios	b) Ausencia de E. coli	
b) Identificación de Patógenos	Salmonella Enterococos Pseudomonas aeruginosa	

8. CALIBRACION

- Programa de calibración de Instrumentos de medición del sistema

9. CALIFICACION DE EQUIPOS

- Calificación de Instalación
- Calificación Operacional

10. DOCUMENTACION

- Procedimientos de cada equipo:
- \* Limpieza
  - \* Operación
  - \* Mantenimiento

OBSERVACIONES

EMITIO

REVISO

AUTORIZO



## 8.2 RECOPIACION DE INFORMACION Y PROGRAMA DE CALIBRACION

De acuerdo con el Programa de Validación la parte de documentación y calibración de instrumentos son pre-requisitos necesarios para realizarla, por lo cual a continuación se presentan los procedimientos recopilados del sistema GENERADOR DE AGUA DESTILADA y un programa de calibración para los aparatos de medición con los que cuenta el sistema.

### DOCUMENTACION DEL SISTEMA DE AGUA DESTILADA

#### A) METODOS ANALITICOS Y METODOS DE TOMA DE MUESTRA

- Especificaciones para Materia Prima de agua:  
PURIFICADA.  
DESTILADA para fabricación de INYECTABLES.
- Análisis microbiológico de agua:  
potable.  
purificada.
- Muestreo de agua:  
purificada ( desionizada ) y pruebas necesarias para  
aprobar su uso.  
destilada para fabricación de Inyectables.
- Prueba de Pirógenos.

B) MODULO 1 ALMACENAMIENTO DE AGUA POTABLE

- Operación de limpieza y sanitización
- Monitoreo de cloro residual total
- Mantenimiento preventivo de bombas 1 y 2
- Mantenimiento de Instalaciones Físicas

C) MODULO 2 SUAVIZADOR ( SUPER Club-Broock )

- Operación para la regeneración
- Mantenimiento

D) MODULO 3 DECLORACION

- Sanitización del tanque con filtro de carbón del sistema de agua desionizada.

- Mantenimiento del tanque con filtro de carbón Ultra-Line VR-364

E) MODULO 4 DESIONIZACION

- Operación para la regeneración.
- Mantenimiento de la columna .
- Preparación de la solución regenerante de hidróxido de sodio al 20 %.

- Procedimiento para la neutralización de desechos producidos en la regeneración de resinas del equipo de lecho mixto.

F) MODULO 5 DISTRIBUCION DE AGUA DESIONIZADA ( TUBERIA DE ACERO INOXIDABLE)

- Procedimiento de operación para la eliminación de residuos de óxido .

- Limpieza y sanitización.
- Mantenimiento preventivo.
- Procedimiento de pasivación.

G) MODULO 6 TANQUE No 1 ( ACERO INOXIDABLE CON CAPACIDAD DE 3300 lts. ) ALMACENAMIENTO DE AGUA PURIFICADA

- Limpieza y sanitización.
- Mantenimiento preventivo.
- Mantenimiento preventivo de bomba de recirculación de agua desionizada.
- Limpieza de las partes sanitarias de la bomba.

H) MODULO 7 DESTILADOR ( SP-25 )

- Limpieza y sanitización.
- Procedimiento de operación.
- Eliminación de óxido de hierro.
- Mantenimiento preventivo.

**TABLA V**  
**PROGRAMA DE CALIBRACION DE INSTRUMENTOS**  
**DEL SISTEMA DE AGUA DESTILADA**

EQUIPO EN QUE ESTA INSTALADO	MARCA DEL INSTRUMENTO	TIPO DE MEDICION	CLAVE	RANGO	PERIODO DE CALIBRACION (MESES)
TANQUE DE FILTRO DE CARBON ULTRA-LINE VR-384	TRERICE	PRESION	MAR088	0 A 11	6
	DEWIT	PRESION	MAR044	0 A 7	6
	DEWIT	PRESION	MAR052	0 A 6	6
	METRON	PRESION	MAR058	0 A 11	6
	DEWIT	PRESION	MAR002	0 A 11	6
DESIONIZADOR MB-2484	COLE PARMER	CONDUCTIVIDAD	RES006	0.1 A 99.9*	3
	DEWIT	PRESION	MAR144	0 A 7	6
TANQUE DE ALMACENAMIENTO DE LIQUIDOS	DEWIT	PRESION	MAR128	0 A 6	6
	DEWIT	PRESION	MAR130	0 A 6	6
	SUREX	PRESION	MAR131	0 A 7	6
DESTILADOR SP-25	DEWIT	PRESION	MAR008	0 A 7	6
	DEWIT	PRESION	MAR009	0 A 7	6
	MARSHALL	PRESION	MAR012	0 A 7	6

\* La CONDUCTIVIDAD esta dada en microSiemens y la PRESION esta dada en Kg/ cm<sup>2</sup>

### 8.3 INFORMACION DE PROVEEDORES

A continuación se describen cada uno de los módulos con la información proporcionada por los proveedores de cada equipo.

<b>MODULO No 1 ALMACENAMIENTO DE AGUA POTABLE</b>
---

**NOMBRE:** Cisterna

**FORMA:** Rectangular

**CAPACIDAD:** 40 000 lts.

**DIMENSIONES:**

Largo: 6.40 m

Ancho: 3.20 m

Profundidad: 1.70 m

**RECUBRIMIENTO:** Capa de Cemento

**MATERIAL:** CONCRETO

LOCALIZACION: Se encuentra en la parte inferior del nivel de piso del área de encapsulado.

FUNCION: Almacenar y suministrar agua potable a la planta farmacéutica.

SISTEMA DE BOMBEO:

MOTOR TRIFASICO DE CORRIENTE ALTERNA.

Modelo de Motor: 761293

HP: 7.5

RPM: 3468

Hz: 60

Amps: 25/12.5

Voltaje: 220/240

**MODULO No 2 SUAVIZACION**

**NOMBRE:** Suavizador

**TIPO:** Cilíndrico Vertical

**CAPACIDAD:** 106.2 lts. de Resina Catiónica Tipo IR-120

**PRESION DE TRABAJO:** 3.0 a 3.5 Kg/cm<sup>2</sup>

**MATERIAL:** Fabricado en bronce y latón

**DIMENSIONES:**

Diámetro 0.35 m

Altura 1.65 m

**MARCA DEL EQUIPO:** CULLIGAN

**MODELO:** Super Club-Broock

**RECURRIMIENTO:**

Interno: Galvanizado

Externo: Pintura Anticorrosiva



LOCALIZACION: En el pasillo ubicado entre la planta de Producción y el Departamento de Mantenimiento de acuerdo a la figura 16.

FUNCION: Clarificar y suavizar el agua de la red Municipal con la eliminación de cantidades disueltas de calcio y magnesio por intercambio de iones sodio, abasteciendo de agua suave al desionizador.

DESCRIPCION: Tanque galvanizado con diámetro de 0.35 m y 1.65 m de altura, que contiene 30 Kg de grava de 3 mm de diámetro y una capacidad de 106.2 lts. de resina catiónica tipo IR-120.

PROVEEDOR:

NOMBRE: INDUSTRIAS MASS S.A.

DIRECCION: Recursos Petroleros No. 5 La Loma  
Tlalnepantla C.P. 54060

TELEFONO: 3 97 98 00

**MODULO No 3 DECLORACION**

**NOMBRE:** Filtro de Carbón

**TIPO:** Cilíndrico Vertical

**MARCA DEL EQUIPO:** CULLIGAN

**CAPACIDAD:** 200 lts.

**DIMENSIONES:**

Diámetro: 0.91 m

Altuía: 1.22 m

Espesor: 4.8 mm

Cabezales: 6.3 mm

**No. DE SERIE:** 1881899

**MODELO:** ULTRA-LINE VR-364

**RECUBRIMIENTO:**

Interno: Pintura epóxica resistente al calor

Externo: Pintura anticorrosiva

PRESION DE TRABAJO:

Máxima: 6 Kg/cm<sup>2</sup>

Operación: 2.1 Kg/cm<sup>2</sup>

LOCALIZACION: Se encuentra ubicado entre la planta de Producción y el departamento de Mantenimiento.

FUNCIÓN: Clarificar el agua, absorbiendo cloro, reteniendo en su superficie materia orgánica y eliminando olores y sabores.

DESCRIPCION: Tanque galvanizado, que contiene 381 Kg de carbón activado y dos manómetros de 0 a 11 Kg/cm<sup>2</sup> y tubería de fierro galvanizado de 51 mm a la entrada y drenaje de 30 mm a la salida.

PROVEEDOR:

NOMBRE: INDUSTRIAS MASS S.A.

DIRECCION: RECURSOS PETROLEROS No. 5 LA LOMA

TLANEPANTLA C.P. 54060

TELEFONO: 3 97 98 00

**MODULO No 4 DESIONIZACION**

**NOMBRE:** Desionizador

**TIPO:** Lecho Mixto

**MODELO:** MB-2484

**MODO DE OPERACION:** Manual

**MARCA:** CULLIGAN

**MATERIALES:** Fabricado con acero colado

**DIMENSIONES:**

Diámetro: 23 5/8"

Altura: 84 2/8"

**PRESION DE TRABAJO:**

Máxima: 7 Kg/cm<sup>2</sup>.

Minima: 2.8 Kg/cm<sup>2</sup>.

**CAIDA DE PRESION:** 0.8 Kg/cm<sup>2</sup>

**PRESION DE PRUEBA HIDROSTATICA:** 10.5 Kg/cm<sup>2</sup>

RECUBRIMIENTO:

Interno: Hule vulcanizado

Externo: Pintura anticorrosiva

CAPACIDAD: 105 000 granos expresados como  $\text{CaCO}_3$

VOLUMEN DE AGUA POR REGENERACION: 25 000 lts.

GASTO DE SERVICIO: 23 lts./min.

GASTO MAXIMO: 114 lts/min.

CONSUMO DE REGENERANTES:

Agua blanda: 5016 lts.

Aire comprimido: 25 PSI

Acido HCl 30 % 35.96 lts.

Base NaOH liquida 50 % 26.7 lts.

LIMITES DE OPERACION:

Temperatura Máxima 35 ° C

Presión mínima: 2.8 Kg/cm<sup>2</sup>

Tiempo aproximado de regeneración 146 min

LOCALIZACION: En el pasillo ubicado entre la planta de producción y el departamento de Mantenimiento.

DESCRIPCION Y FUNCION: Columna de lecho mixto que remueve sólidos ionizados y sílice. Además cuenta con un conductivimetro como sistema de control en línea.

PROVEEDOR:

NOMBRE: Industrias Mass S.A.

DIRECCION: Recursos Petroleros No. 5

La loma Tlanepantla. CP. 54060

TELEFONO: 3 97 98 00.

**MODULO No 5 DISTRIBUCION DE AGUA DESIONIZADA**

**NOMBRE:** Tubería de Recirculación

**MATERIAL:** Acero Inoxidable 316 L

**DIMENSIONES:**

Diámetro: 0.038 m

Longitud: 90 m

**VALOR DE PENDIENTE CON RESPECTO AL TECHO:** 1 %

**FLUJO:** 50 GPM

**LOCALIZACION:** Se localiza en la parte superior del departamento de Líquidos cruzando por el pasillo de Producción , entrando al área de lavado de ampollitas y el cubículo de Destilación.

**FUNCION:** Proveer de agua al Destilador y al área de lavado de Ampollitas, al mismo tiempo recircular el agua desionizada del tanque de almacenamiento de Líquidos.

**DESCRIPCION:** Tubería de acero inoxidable 316-L con unión tipo clam.

PROVEEDOR:

NOMBRE: Fabricaciones de Acero Inoxidable S.A.

DIRECCION: Av. Azcapotzalco No 785 México D.F.

TELEFONO: 5 61 38 61

BOMBA DE RECIRCULACION:

MOTOR DE INDUCCION ESTANDAR TEFC

TIPO: RGZ

HP: 5

Hz: 60

VOLTÍ: 220-230/440-460

AMPS: 12.6-12.2/6.3-6.1

RPM: 3475



**MODULO No 6 ALMACENAMIENTO DE AGUA DESIONIZADA**

**NOMBRE:** TANQUE DE ALMACENAMIENTO

**TIPO:** Cilindrico Vertical

**CAPACIDAD:** 3300 lts

**MATERIAL:** Acero Inoxidable 304

**DIMENSIONES:**

Largo: 3.12 m

Diámetro: 0.70 m

Calibre: No 10

**LOCALIZACION:**

Se encuentra localizada en el área de Producción de Líquidos ( APL )

**FUNCION:** Almacenar y proveer de agua desionizada al área de Producción de Líquidos ( APL ) y abastecer de agua desionizada al destilador SP-25 sin alterar la calidad de esta.

**DESCRIPCION:** Tanque de almacenamiento de agua desionizada con capacidad de 3300 lts., presenta una entrada de hombre con un diámetro de 0.70 m y un espesor de 4/16" , un respiradero que cuenta con un filtro de 0.2 micras, además de un sistema de recirculación con lo cual se logra tener en movimiento el agua desionizada.

**PROVEEDOR:**

**NOMBRE:** Ewzkaldura Construcciones Metálicas

**DIRECCION:** Mimosas No 193 Sta. Ma. Insurgentes

**CP.** 06430

**TELEFONO:** 5 47 81 70

**MODULO No 7 DESTILACION**

NOMBRE: Destilador SP-25

DIMENSIONES:

Altura: 32 "

Ancho: 36"

Profundidad: 22"

Peso: 400 lbs.

DIAMETRO DE TUBERIA: 1/2"

PRODUCCION DE AGUA DESTILADA: 95-133 lts/hr

PRESION DE ALIMENTACION DE AGUA: 2.812 Kg/cm<sup>2</sup>

TEMPERATURA DE AGUA DESTILADA: 27.22-30.56 °C

PREFILTRACION: 2 micras

EFICIENCIA DE CONTAMINANTES REMOVIDOS:

Bacterias/Pirógenos > 99.99

Sólidos Totales Disueltos > 99.9

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

REQUERIMIENTOS DE ENERGIA:

Voltaje: 208-240 Vac

Frecuencia: 60 Hz

Consumo Promedio de Energía: 1.6- 2.3 Kw

MATERIALES EN CONTACTO CON EL PRODUCTO:

Transmisor de Calor: Acero Inoxidable s316

Superficies húmedas de metal: Acero Inoxidable s304

LOCALIZACION: Se localiza en el cubículo API534 al fondo del área de Lavado de Ampolletas del Departamento de Inyectables.

FUNCION: Producción de agua destilada calidad inyectable, libre de Pirógenos.

DESCRIPCION: Equipo en forma rectangular, con un juego de luces indicadoras de problemas, un monitor de pureza de agua y un desviador de pureza.

PROVEEDOR:

NOMBRE: Superstill Technology Inc.

DIRECCION: 888 2nd Avenue, Redwood City, C.A 94063

TELEFONO Y TELEX: ( 415 ) 366-1133 9103807421

#### 8.4 CALIFICACION DE INSTALACIONES Y OPERACIONALES

Una vez realizada la recopilación de información de todos los equipos se empiezan a establecer los requerimientos de instalación marcados por el mismo proveedor, así como de los determinados por las autoridades correspondientes como es el caso del módulo de almacenamiento de agua potable, o de acuerdo con las especificaciones y necesidades que se tengan en cada uno.

La evaluación operativa, se realiza en condiciones normales de operación marcadas por el proveedor y en condiciones de variación en las condiciones climáticas que prevalecen durante el periodo de muestreo. En esta parte no se realizaron pruebas de reto microbiológico en los equipos ya que después de las pruebas se corre el riesgo de no poder eliminar los microorganismos introducidos en el sistema.

Debido a que generalmente en los sistemas de agua el problema principal es la contaminación microbiológica, se puso un mayor énfasis en este aspecto en equipos en que no es fácil realizar una sanitización ( DESIONIZADOR Y DESTILADOR ) además de que son los más críticos, por lo cual, el periodo de

muestreo es más frecuente en estos, que en equipos donde si se puede realizar una sanitización del módulo.

**MODULO 1 ALMACENAMIENTO DE AGUA POTABLE**

A) Evaluación de Instalación

TABLA VI

ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Construcción con materiales impermeables y de fácil acceso	Cumple
Interiores redondeados y con registro para acceso al interior	Cumple
Cuenta con cierre hermético con reborde exterior de 10 cm para evitar contaminación	Cumple
No se encontrara albañal o conducto de aguas negras a una distancia menor de 3 m.	Cumple
Para facilitar el lavado de las cisternas se instalara un deposito que facilite la salida de las aguas de lavado y evite la entrada de aguas negras	Cumple

**MODULO 2 SUAVIZADOR**

## A) Evaluación de Instalación

TABLA VII

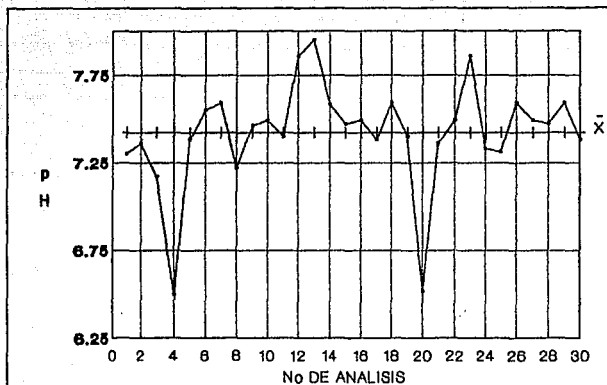
REQUERIMIENTOS	RESULTADOS
Espacio de instalación adecuado	Cumple
Suministro de agua potable con presión de 3 Kg/cm <sup>2</sup>	Cumple
Drenaje	Cumple

B) Evaluación operacional una vez al día durante 30 días consecutivos. La toma de muestra se realizo bajo condiciones normales de operación del equipo.

TABLA VIII  
CALIDAD DE AGUA PRODUCIDA

PRUEBA	RESULTADOS
Descripción	Cumple
pH	MEDIA: 7.42 DESV. EST.: 0.30 VARIANZA.0.09 L.E.C.: 6.71-8.14 ( VER GRAFICA 1 )
Calcio	Cumple
Dureza	Cumple

L.E.C.: LIMITES EXPERIMENTALES DE CONTROL



Grafica 1. Tendencia de pH del suavizador Super Club-Brook



### MODULO 3 DECLORACION

#### A) Evaluación de Instalación

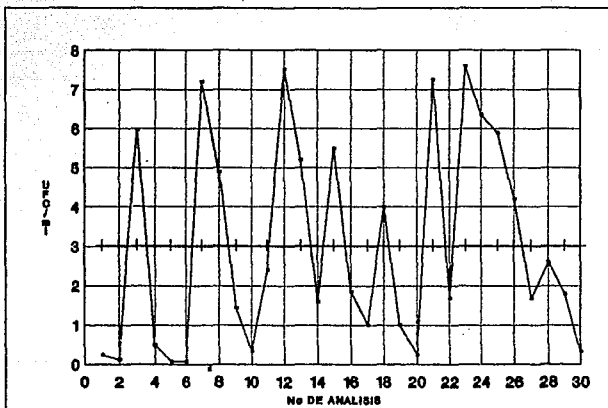
TABLA IX

REQUERIMIENTOS	RESULTADOS
Espacio de instalación adecuado	Cumple
Suministro de agua potable con una presión de 3 Kg/cm <sup>2</sup>	Cumple
Suministro de vapor	Cumple
Drenaje	Cumple

B) Evaluación operacional una vez al día durante 30 días consecutivos. La toma de muestra se realizo bajo condiciones normales de operación.

TABLA X  
CALIDAD QUIMICA Y MICROBIOLOGICA DEL AGUA PRODUCIDA

PRUEBA	RESULTADOS
Descripción	Cumple
Dióxido de carbono	Cumple
Sustancias Oxidables	Cumple
Cloro Residual	Cumple
Pureza Bacteriológica	a) MEDIA: 3.02
a) Cuenta total de Aerobios	DES. EST.: 2.65 VARIANZA: 7.01 L.E.C.: 0 - 10 ( VER GRAFICA 2 )
b) Identificación de Patógenos	b) Cumple



Grafica 2. Tendencia microbiológica del Tanque de filtro de carbon Ultra-Line VR-364

## MODULO 4 DESIONIZACION

### A) Evaluación de Instalación.

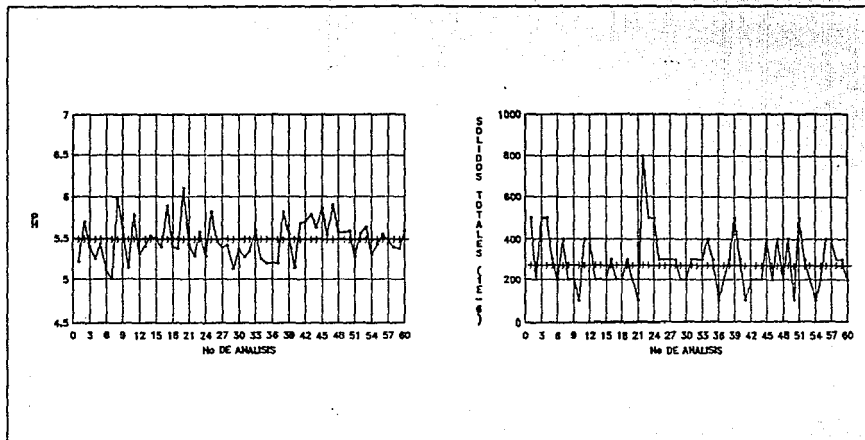
TABLA XI

REQUERIMIENTOS	RESULTADOS
Espacio de instalación adecuado	Cumple
Suministro de agua filtrada por Carbón Activado	Cumple
Suministro de aire comprimido	Cumple
Suministro de agua suave	Cumple
Drenaje	Cumple
Tubería para inyección de regenerantes ( HCl, NaOH )	Cumple

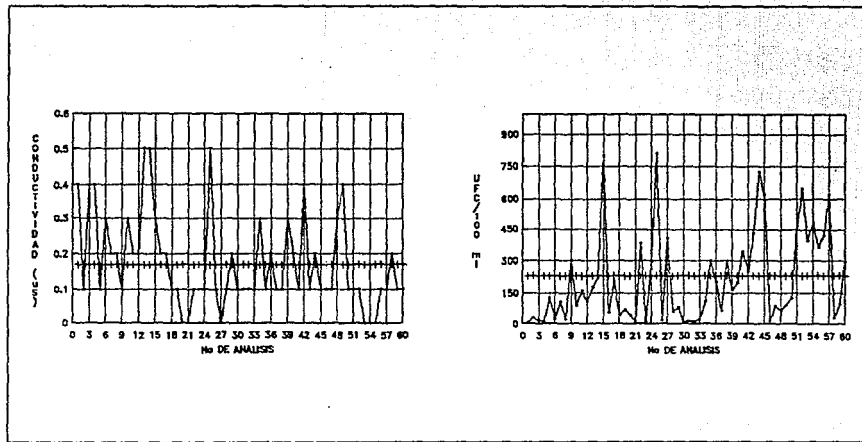
B) Evaluación Operacional una vez al día durante 60 días consecutivos. La toma de muestra se realizó bajo condiciones normales de operación. ( ver TABLA XII y GRAFICAS de tendencia 3 y 4 )

TABLA XII  
CALIDAD QUIMICA Y MICROBIOLOGICA DE AGUA PRODUCIDA

PRUEBA	RESULTADOS
Descripción	Cumple
pH	MEDIA. 5.49 DESV. EST.: 0.24 VARIANZA: 0.06 L.E.C.: 4.79 - 6.18
Cloruros	Cumple
Sulfatos	Cumple
Amonio	Cumple
Calcio	Cumple
Dióxido de Carbono	Cumple
Metales Pesados	Cumple
Sólidos Totales	MEDIA: 0.0002 DESV. STD.: 1.32E-4 VARIANZA: 1.76E-8 L.E.C.: 0 - 6E-4
Sustancias Oxidables	Cumple
Conductividad	MEDIA: 0.17 DESV. STD.: 0.13 VARIANZA: 0.02 L.E.C.: 0 - 0.47
Cloro Residual	Cumple
Sílice	Cumple
Pureza Bacteriológica	
a) Cuenta total de Aerobios	a) MEDIA: 210.5 DESV. STD.: 216.75 VARIANZA: 46980.5 L.E.C.: -----
b) Patógenos	b) Cumple



Grafica 3. Tendencia de pH y solidos totales del  
Desionizador MB-2484



Grafica 4. Tendencia de conductividad y microbiologica del Desionizador MB-2484

**MODULO 5 DISTRIBUCION DE AGUA DESIONIZADA**

A) Evaluación de Instalación.

TABLA XIII

ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Valor de Pendiente.	Cumple
Presenta acabado sanitario.	Cumple
Cuenta con válvulas de purga.	Cumple
El material es uniforme en toda la tubería.	Cumple

B) Evaluación operacional de la bomba de recirculación.

TABLA XIV

PRUEBA	** RESULTADOS
Determinación de las RPM al motor de la bomba.	3436
Determinación de el amperaje del motor de la bomba.	3.1
Determinación de voltaje a la toma de corriente para el funcionamiento de la bomba	216

\*\* Valor promedio de tres repeticiones.

**MODULO 6 ALMACENAMIENTO DE AGUA PURIFICADA**

## A) Evaluación de Instalación

TABLA XV

REQUERIMIENTOS	RESULTADOS
Espacio de instalación adecuado.	Cumple
Terminaciones sanitarias.	Cumple
No presenta puntos muertos.	Cumple
Material sanitario ( Acero Inoxidable )	Cumple
Venteo protegido	Cumple
Material uniforme en todo el tanque	Cumple



**MODULO 7 DESTILACION**

**A ) Evaluación de Instalación**

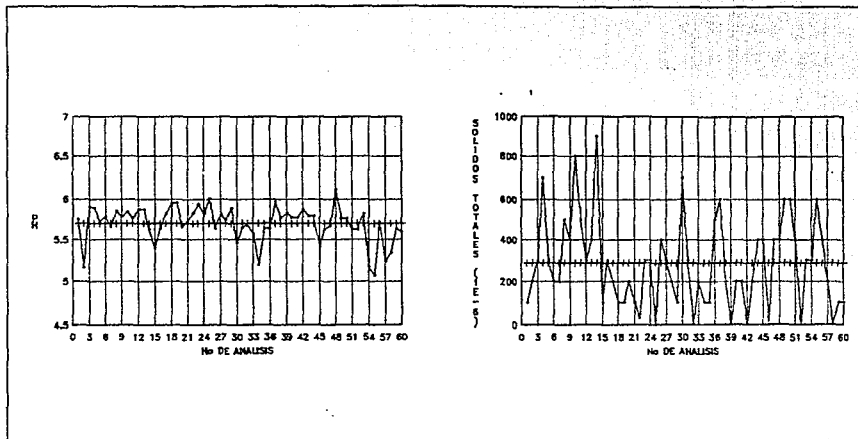
**TABLA XVI**

<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>
Espacio de instalación adecuado.	Cumple
Cuenta con sistema de prefiltración.	Cumple
Cuenta con una alimentación de agua desionizada con una presión mínima de 46 psi.	Cumple
Drenaje	Cumple
Alimentación de corriente de 220 VAC como mínimo	Cumple
Protegido de la luz del sol, lluvia y tiene un control de temperatura.	Cumple

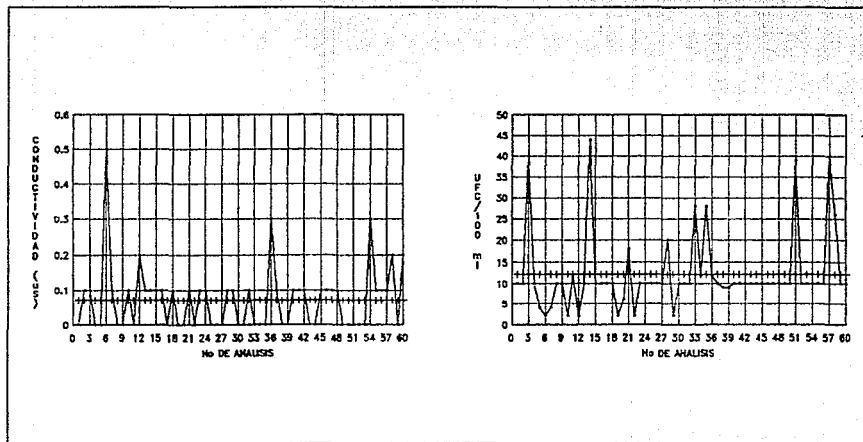
B) Evaluación operacional una vez al día durante 60 días consecutivos. La toma de muestra se realizo bajo condiciones normales de operación. ( ver TABLA XVII y GRAFICAS de tendencia 5 y 6 )

TABLA XVII  
CALIDAD QUIMICA Y MICROBIOLOGICA DE AGUA PRODUCIDA

PRUEBA	RESULTADOS
Descripción	Cumple
pH	MEDIA: 5.70 DESV. STD.: 0.22 VARIANZA: 0.05 L.E.C.: 5.19-6.22
Cloruros	Cumple
Sulfatos	Cumple
Amonio	Cumple
Calcio	Cumple
Dióxido de Carbono	Cumple
Metales Pesados	Cumple
Sólidos Totales	MEDIA: 2.8E-4 DESV. STD.: 2.1E-4 VARIANZA: 4.47E-8 L.E.C.: 0 - 8.29E-4%
Sustancias Oxidables	Cumple
Conductividad	MEDIA: 0.07 DESV. STD.: 0.11 VARIANZA: 0.01 L.E.C.: 0 - 0.29 mcS
Cloro Residual	Cumple
Sílice	Cumple
Pureza Bacteriológica	
a) Cuenta Total de Aerobios	a) MEDIA: 12.22 DESV. EST.: 9.26 VARIANZA: 85.70 L.E.C.: 0 - 32.6
b) Patógenos	b) Cumple
Prueba de Pirógenos	Cumple



Grafica 5. Tendencia de pH y solidos totales del  
Destilador SP-25



Grafica 6. Tendencia de conductividad y microbiologica del Destilador SP-25

TABLA XVIII

RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS PRUEBAS CUANTITATIVAS REALIZADAS A LOS EQUIPOS DEL SISTEMA DE AGUA DESTILADA

EQUIPO	DETERMINACION	LIMITES DE F.E.U.M 5a	Nº DE MUESTRAS	RESULTADOS PROMEDIO	LIMITES EXPERIMENTALES
Suavizador Super Club-Broock	pH	—	30	7.42	6.71 - 8.14
Tanque de Filtro de Carbón Ultra-Line VR-364	ufc	—	30	3.02	0 - 10
Desionizador MB - 2484	pH STD CONDUCTIVIDAD UFC	5 - 7 0.001 % — 800 UFC/100 mL	60	5.48 0.0002 0.17 210.5	4.78 - 6.18 0 - 0.001 0 - 0.47 —
DESTILADOR SP - 25	pH STD CONDUCTIVIDAD UFC	5 - 7 0.001 % — 50 UFC/100 mL	60	5.70 0.0002 0.07 12.22	5.18 - 6.22 0 - 8.28E-4 0 - 0.28 0 - 32.8

## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

En la calificación de Instalación de los equipos del sistema de agua DESTILADA de la planta farmacéutica, se encontro que todos cumplen con los requerimientos que marcan los proveedores además también con las características de instalación que utiliza la planta, así como las disposiciones gubernamentales.

La calidad del agua fué evaluada de acuerdo a las características y funciones de cada equipo.

Se realizaron pruebas químicas y microbiológicas en la etapa de la Calificación Operacional, encontrandose que químicamente todos los equipos están dentro de los limites que marca el propio laboratorio, así como los que se establecen Farmacopeicamente, en algunos de los equipos los limites se encuentran por debajo de los máximos marcados ( ver tabla XVIII ).

Microbiológicamente los equipos se logran controlar con los procedimientos de limpieza y sanitización o esterilización, excepto el equipo desmineralizador, el cual no se logra controlar adecuadamente como se observa en la gráfica de

tendencia de este parámetro ( UFC/100 mL ) ; debido a las propias características de los constituyentes del equipo como son las resinas, las cuales son un buen lugar para el crecimiento bacteriano, además de las características propias del agua con la que es alimentado este equipo y de la calidad con que es producida, ya que ésta se encuentra sin ningún tipo de protección que pueda evitar la proliferación de microorganismos.

En lo que respecta al programa de calibración de los instrumentos de medición, este se elaboro de acuerdo a las condiciones de uso que tiene el equipo, además de el tipo de parámetro que se determina, de ahí que en el caso del conductivimetro la calibración sea más frecuente que la de un manómetro.

## 10 CONCLUSION

De acuerdo con los resultados químicos y microbiológicos obtenidos, tanto en la evaluación de la instalación de los equipos como en la operacional se considera que los módulos que constituyen el sistema de agua DESTILADA cumplen con los objetivos para los cuales fueron diseñados.

Se recomienda que los procedimientos de MANTENIMIENTO PREVENTIVO de cada módulo se lleve a cabo, para que de ésta manera estos puedan continuar trabajando adecuadamente.

Por otra parte se considera importante que se continúe con el programa de muestreo para seguir el comportamiento de los equipos y determinar de ésta forma cuando un equipo sale de control y resolver más rápidamente el problema.



## BIBLIOGRAFIA

1. Frederick J. Carleton; VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES ( WATER SYSTEM VALIDATION ); Marcel Dekker Inc.; U.S.A.; 1986, pag. 207 - 244.

2. U.S.P. XXII; NFXVII. 1990, U.S.A.; pag. 1426 - 1427.

3. Food and Drug Administration, CURRENT GMP IN THE MANUFACTURE PROCESSING, PACKING OR HOLDING OF LARGE VOLUME PARENTERALS; Federal Register, Vol. 41, No 106, 1 June 1976, pag 22202 - 22219.

4. Barnstead; THE WATER BOOK, Thermolyne Corporation, U.S.A., 1991.

5. Walter Lorch; HANDBOOK OF WATER PURIFICATION, Ellis Horwood, 2a, Great Britain, 1987.

6. William V. Collentro, WATER PURIFICATION SYSTEM: SIMILARITIES BETWEEN THE PHARMACEUTICAL AND SEMICONDUCTOR INDUSTRIES, *PHARMA TECHNOL*, 10 ( 9 ), 54 - 70, 1986.

7. Chapman K.G.; PROTECTION OF WATER TREATMENT SYSTEMS PART IIb: POTENTIAL SOLUTIONS, *PHARMA TECHNOL*, 7 ( 10 ), 38 - 48, 1983.

8. PMA'S Deionized Water Comitee; VALIDATION AND CONTROL CONCEPTS FOR WATER TREATMENT SYSTEMS, *PHARMA TECHNOL*, 8 ( 11 ), 50 - 56, 1984.

9. Chapman K.G.; PROTECTION OF WATER TREATMENT SYSTEM, PART IIa: POTENTIAL SOLUTIONS, *PHARMA TECHNOL*, 7 ( 9 ), 87 - 91, 1983.

10. Chapman K.G.; PROTECTION OF WATER TREATMENT SYSTEM, PART III: VALIDATION AND CONTROL, *PHARM TECHNOL*, 8 ( 9 ), 54 - 67, 1984.

11. Technical Report No 4; DESING CONCEPT FOR THE VALIDATION OF WATER FOR INJECTION SYSTEM, *PARENTERAL DRUG ASSOCIATION*, 1983.

12. GUIDELINE ON GENERAL PRINCIPIES OF PROCESS VALIDATION; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, U.S.A., MAY. 1987.

13. Loftus T. Bernard; PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION ( VALIDATION TERMINOLOGY ); Marcel Dekker Inc., U.S.A., pag 267 - 277, 1984.

14. Memorias: CURSO DE EVALUACION Y VALIDACION DE SISTEMAS CRITICOS EN AREAS ASEPTICAS; Asociación Farmaceutica Politecnica A.C., 1992.

15. Ley General de Salud, Titulo Tercero, Capitulo I, Porrua, México, pag. 211 - 213, 1989.

16. Title 42 CFR Public Health, Chapter I, subpart J, DRINKING WATER STANDARDS.

17. Brown Jeff; WATER SYSTEMS FOR PHARMACEUTICAL FACILITIES, PHARMACEUTICAL ENGINEERING, 11 ( 4 ), 15 - 23, 1991.

18. Hudack A. Denise; SAMPLING PLANS AND SAMPLING METHODS USED FOR WATER TESTING IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY, REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, 20 ( 6 ), pag. 38 - 42, 1990.

19. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 5a Ed, MEXICO, pag. 477 - 479, 1988.