



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA

"PROGRAMA DE MONITOREO DEL SISTEMA DE AGUA  
EN UNA PLANTA FARMACEUTICA"

**TRABAJO MONOGRAFICO DE  
ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
PRESENTA  
MISAEAL BALDIZON SERRANO**



MEXICO, D.F.



2004

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**Presidente**      **MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

**Vocal**            **PEDRO SALVADOR VALADEZ ESLAVA**

**Secretario**      **RAÚL LUGO VILLEGAS**

**1er. Suplente**   **IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES**

**2do. Suplente**   **MARÍA DE LOS ANGELES FRÍAS FERNÁNDEZ**

**Sitio en donde se desarrolló el tema:**

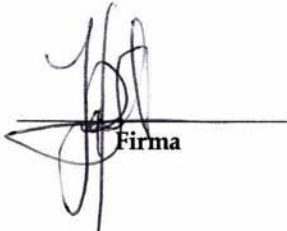
**Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM.**

**Asesor del tema: María del Socorro Alpízar Ramos.**



Firma

**Sustentante: Misael Baldizón Serrano.**



Firma

*“ La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos ”*

*Albert. Einstein*

## AGRADECIMIENTOS :

A Dios y a la Universidad Nacional Autónoma de México que sin ellos no habría sido posible mi formación académica.

A mis padres, hermanos y familiares que a lo largo de toda mi vida siempre me estuvieron apoyando para alcanzar mis metas tanto profesional como personalmente.

Quiero agradecer de manera muy especial a mi asesora y profesora, Socorro Alpizar R. por todo su apoyo y los consejos que me dió para que fuera posible la realización de este trabajo.

A Nadia quien también contribuyó con ideas en la realización de este trabajo, y a todos mis amigos que de manera incondicional han estado conmigo compartiendo la dicha de la amistad.

Agradeço à Mônica C. Schoene e Luciane Ventura por me estar incentivando desde tão longe e pelo apoio obtido.

Me es grato expresar agradecimientos a todos los profesores de esta Universidad que intervinieron en mi formación académica y a todos mis compañeros de clase que siempre estuvieron conmigo compartiendo el gusto de estudiar esta maravillosa carrera.

Finally, I'd like to give thanks to Laura because of her interest showed in this work.

**ESTE TRABAJO ESTA DEDICADO A:**

*Mis padres, Margarita y Baldemar por todo el amor  
y apoyo incondicional que depositaron en mi,  
en la oportunidad de ser y de existir.*

**“ PROGRAMA DE MONITOREO DEL SISTEMA DE AGUA EN UNA PLANTA  
FARMACÉUTICA ”**

**CONTENIDO.**

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Objetivos</b>	<b>2</b>

**PRIMERA PARTE.**

**CAPÍTULO**

<b>1</b>	<b>El Agua . ¿Qué es?</b>	<b>3</b>
1.1	Generalidades	
1.2	El Ciclo del Agua	
1.3	Propiedades Físicas y Químicas del Agua	
1.3.1	Estructura Molecular del Agua	
1.3.2	Enlace Covalente	
1.3.3	Fuerzas de Van Der Waals	
1.3.4	Puente de Hidrógeno	
1.3.5	Punto de Ebullición y de Fusión	
1.3.6	Densidad	
1.3.7	Capacidad Calorífica Específica	
1.3.8	Tensión Superficial	
1.3.9	Ionización del Agua	
<b>2</b>	<b>Clasificación del Agua según su Origen y Uso</b>	<b>9</b>
2.1	Clasificación del Agua según su origen. Generalidades.	
2.1.1	Agua Cruda	
2.1.2	Agua de Lluvia	
2.1.3	Agua de Ríos y Lagos (superficiales)	
2.1.4	Agua Dura	
2.1.5	Agua Potable	
2.1.6	Agua Filtrada	
2.1.7	Agua Suavizada	
2.1.8	Agua Destilada	
2.1.9	Agua de pozo (subterránea)	
2.2	Clasificación del Agua según su uso.	

2.2.1	Uso Doméstico	
2.2.2	Uso Industrial	
2.2.3	Otros Usos del Agua	
<b>3</b>	<b>Clasificación Farmacopéica del Agua y Parámetros Empleados en su Caracterización</b>	<b>17</b>
3.1	Generalidades	
3.2	Límites Permisibles de Calidad del Agua Potable que Establece la NOM-127-SSA1-1994	
3.2.1	Límites Permisibles de Características Bacteriológicas	
3.2.2	Límites Permisibles de Características Físicas y Organolépticas	
3.2.3	Límites Permisibles de Características Químicas	
3.2.4	Límites Permisibles de Características Radiactivas	
3.3	Agua	
3.3.1	Agua de Alta Pureza (Reactivo)	
3.3.2	Agua Purificada	
3.3.3	Agua Purificada Estéril	
3.3.4	Agua Para la Fabricación de Inyectables	
3.3.5	Agua Estéril Bacteriostática Para la Preparación de Inyectables	
3.3.6	Agua Estéril Para la Preparación de Inyectables	
3.3.7	Agua Estéril Para Irrigación	
<b>4</b>	<b>Sistemas de Purificación de Agua más Empleados en la Industria Farmacéutica</b>	<b>25</b>
4.1	Ablandamiento	
4.2	Filtración	
4.3	Carbón Activado	
4.4	Desinfección por Métodos Físicos y Químicos (ozono, radiación ultravioleta, cloración)	
4.5	Osmosis Inversa	
4.6	Deionización (Intercambio iónico)	
4.7	Destilación	

## SEGUNDA PARTE.

<b>5</b>	<b>Programa de Monitoreo del Sistema de Agua en una Planta Farmacéutica</b>	<b>40</b>
5.1	¿Para que se establece un Programa de Monitoreo?	
5.2	¿Porqué Monitorear? (Objetivo)	



5.3	Importancia del Agua como Sistema Crítico	
5.4	Descripción Detallada del Sistema de purificación de Agua.	
5.5	Programa de Monitoreo del Sistema de Agua en una Planta Farmacéutica	
	-Procedimiento de Operación del Sistema Purificador de Agua para la Obtención de Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación baja en Endotoxinas "APDBE"	
	-Procedimiento de Lavado y Esterilización de Material de Vidrio para Análisis Físicoquímico y Microbiológico del Agua	
	-Procedimiento de Muestreo de Agua Potable, Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación baja en Endotoxinas "APDBE"	
5.6	Técnica de muestreo (Condiciones generales a tomar en cuenta al momento del muestreo)	
<b>6</b>	<b>Metodología Empleada Para la Determinación de los Parámetros Físicoquímicos y Microbiológicos Para Agua Potable, Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación Baja en Endotoxinas (APDBE).</b>	<b>58</b>
6.1	Introducción	
6.2	Carbono Orgánico Total (TOC). Generalidades.	
	-Procedimiento Normalizado de Operación para Análisis Físicoquímico de Agua Potable	
	-Procedimiento Normalizado de Operación para Análisis de Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación Baja en Endotoxinas "APDBE"	
6.3	Estrategia de Inspección	
6.3.1	Frecuencia de Análisis	
6.3.2	Límites Físicoquímicos	
6.3.3	Límites microbianos	
6.4.4	Control Microbiológico del Agua Empleada como Aditivo	
	-Método General de Análisis Bacteriológico del Agua	
<b>7</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>92</b>
7.1	Comentario Final	
<b>8</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>93</b>

## INTRODUCCIÓN.

### **“PROGRAMA DE MONITOREO DEL SISTEMA DE AGUA EN UNA PLANTA FARMACEUTICA”**

En esta tesis se presenta una guía práctica para el establecimiento de un programa de monitoreo del sistema de agua en una planta farmacéutica.

La tesis está enfocada en elaborar el programa de monitoreo detallado de agua en una planta farmacéutica, proceso el cuál inicia con la recepción de agua de la red municipal, hasta la aprobación de la misma para su uso en la fabricación de medicamentos.

*En una primera etapa se presenta una visión global de aspectos tales como : propiedades físicas y químicas del agua, clasificación según su origen y el uso que se le vaya a dar, clasificación desde el punto de vista farmacopéico y los parámetros físicos, químicos y microbiológicos para caracterizarla, así como la descripción de las metodologías más aceptadas.*

Se describen los procesos de obtención de agua purificada a partir del agua potable suministrada por la red municipal exponiendo sus ventajas y desventajas de éstos procesos.

En la segunda parte se hará énfasis en la importancia del agua como sistema crítico en la fabricación de medicamentos, se presenta el programa de monitoreo del sistema de agua potable, purificada y destilada, incluyendo el personal y departamentos involucrados.

*Finalmente se mencionarán las pruebas fisicoquímicas que establece la FEUM para que el agua pueda tener uso como materia prima en la producción de medicamentos.*

## **OBJETIVO GENERAL.**

-El objetivo general de este trabajo es describir un programa de monitoreo del sistema de agua en una planta farmacéutica.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

-Describir las generalidades del Agua, uso y fuentes naturales de donde puede ser obtenida.

-Describir los parámetros físicoquímicos y microbiológicos empleados en la caracterización del agua.

-Describir los sistemas de purificación empleados para producir agua de calidad farmacéutica.

-Describir el objetivo general de un programa de monitoreo y los parámetros que deben evaluarse a lo largo de todo el sistema.

-Desarrollar un programa de monitoreo detallado que esté apoyado en procedimientos y metodologías dentro del contexto de la industria farmacéutica.

-Presentar mediante un ejemplo real, como opera un programa de monitoreo, el equipo y material que se emplea, el personal involucrado en cada una de las etapas y los procedimientos y metodologías a seguir para que el agua pueda tener uso en la producción de medicamentos.

## 1. EL AGUA. ¿Qué es?

### 1.1 GENERALIDADES.

Nuestro medio ambiente y nuestra vida, depende de un recurso muy conocido, **el agua**. El agua es indispensable para toda forma de vida, ha desempeñado un papel preponderante en la historia de la humanidad y es un factor importante en las condiciones meteorológicas y en el clima.

En los primeros tiempos de la química, se conocía el agua como el disolvente universal debido a su capacidad para disolver lentamente cualquier cosa con la que llegara a estar en contacto. Así, conforme la lluvia cae a través de la atmósfera, discurre sobre y a través de la superficie de la tierra, está constantemente disolviendo la materia, creando un *registro químico de su paso desde las nubes*. Por lo tanto, los suministros de agua tienen una variedad natural en la calidad, la cual depende del origen del suministro.

### 1.2 EL CICLO DEL AGUA

**El ciclo hidrológico del agua**, consiste en la continua circulación de humedad y de agua sobre nuestro planeta. El ciclo se origina de los océanos, los cuales cubren las tres cuartas partes de la superficie terráquea.

La radiación solar lleva el agua de los océanos hasta la atmósfera por evaporación. El vapor de agua eleva y luego se aglomera dando lugar a la formación de las nubes. Bajo ciertas condiciones, la humedad contenida en las nubes se condensa y se precipita a tierra en forma de lluvia, granizo o nieve, elementos que constituyen las variadas formas de precipitación. La verdadera fuente de casi todas nuestras reservas de agua dulce la constituye la precipitación que cae sobre las áreas terrestres. De ella dependemos para renovar aquellas cantidades que se utilizan y que se toman de los lagos, corrientes superficiales y de los pozos y que son destinadas a innumerables usos humanos.

*Parte de la precipitación, una vez que ésta ha humedecido el follaje y el terreno, escurre sobre la superficie de éste y llega hasta los ríos. Otra parte se infiltra dentro del suelo. Una buena parte del agua que penetra dentro del suelo, se detiene en la zona radicular de las plantas y eventualmente es devuelta a la superficie por estas mismas, o mediante el fenómeno de la capilaridad. Sin embargo, otra parte percola por debajo de la zona radicular y mediante la influencia de la gravedad continúa su movimiento descendente hasta que llega al depósito subterráneo.*

Una vez que se incorpora al depósito subterráneo, el agua que ha percolado se desplaza a través de los poros de los materiales subterráneos y puede reaparecer en la superficie en aquellas zonas que se hallan a elevaciones inferiores al nivel de las que permitieron su incorporación al depósito.

El agua subterránea descarga naturalmente en estos sitios en forma de manantiales y percolación dispersa, manteniendo así el caudal de estiaje de los ríos. Las corrientes superficiales, que arrastran tanto la escorrentía superficial como las descargas naturales de agua subterránea, llegan eventualmente hasta los océanos.

Así es como el ciclo hidrológico constituye un sistema mediante el cual la naturaleza hace circular el agua desde los océanos hasta la atmósfera y la retorna de nuevo en forma superficial y subterránea a aquéllos, a través de varias rutas. Las fuerzas involucradas en este proceso comprenden radiación solar, fuerza gravitacional, atracción molecular y capilaridad. Los eventos más importantes se muestran en la Figura 1.1

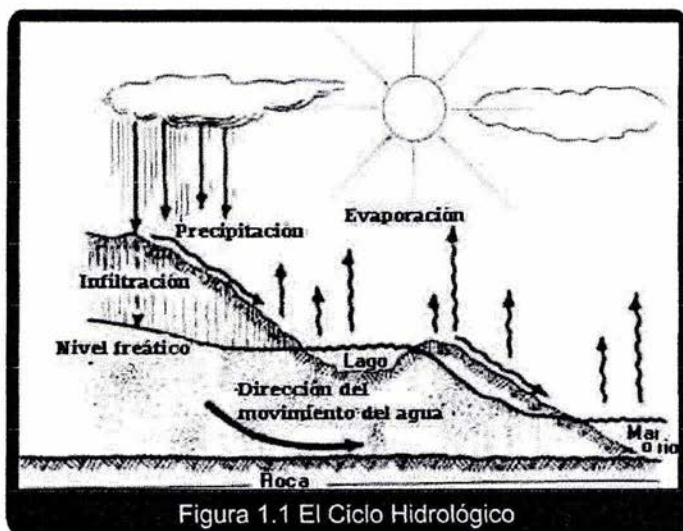
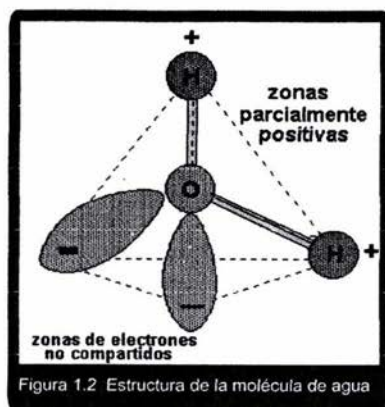


Figura 1.1 El Ciclo Hidrológico

### 1.3 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL AGUA

#### 1.3.1 Estructura molecular del agua.

La fórmula del agua es  $H_2O$ . Su estructura molecular y configuración espacial es la siguiente:



En el interior de la molécula, los átomos se unen mediante enlaces covalentes, formando moléculas por medio de electrones compartidos, en tanto las fuerzas externas son de dos tipos, los puentes de hidrógeno, que son fuertes enlaces eléctricos entre cargas positivas de los núcleos de hidrógeno y ciertos electrones negativos de los átomos cercanos y las fuerzas de Van Der Waals, que son uniones electromagnéticas débiles entre un núcleo de oxígeno y los electrones de un átomo de oxígeno cercano.

### 1.3.2 Enlace Covalente.

El agua se forma por covalencia entre el oxígeno y el hidrógeno, el átomo de oxígeno comparte un par de electrones con cada uno de los átomos de hidrógeno.

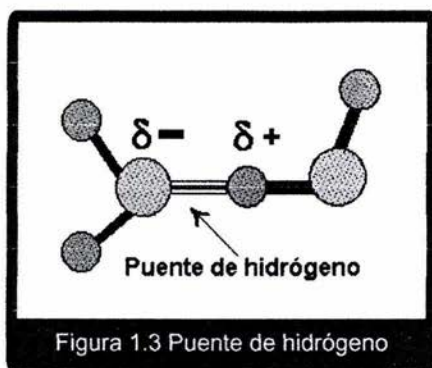


### 1.3.3 Fuerzas de Van Der Waals.

Estas fuerzas de atracción son débiles y se originan cuando los electrones en órbita se agrupan hacia un lado, creando una preponderancia temporal de carga eléctrica negativa en ese lado. Esta carga queda compensada por una carga positiva igual al otro lado, determinada por la ausencia de los citados electrones. Así, aunque la molécula de agua no posee una carga neta, presenta un dipolo eléctrico, es decir, tiene cargas positivas y negativas en extremos opuestos.

### 1.3.4 Puente de Hidrógeno.

Bajo determinadas condiciones, un átomo de hidrógeno que en una molécula está unido covalentemente a un átomo altamente electronegativo (como el oxígeno) será atraído con gran fuerza por un átomo similar de una molécula vecina. La naturaleza de esta atracción es lo suficientemente fuerte para que se hable de la formación de un enlace (puente) de hidrógeno entre moléculas.



### 1.3.5 Punto de Ebullición y de Fusión.

A una atmósfera de presión el agua hierve a 100°C y se funde a 0°C; en la Ciudad de México hierve a 92.5 °C por tener menor presión atmosférica. Si la temperatura de un líquido se eleva lo suficiente, no hay fuerza que evite que las moléculas se separen violentamente, así, se convierte en gas. Si la temperatura desciende, las moléculas se dispondrán en rígida alineación, de modo que no podrán resbalar unas sobre otras, así el líquido se convierte en sólido.

Los tipos de enlaces del agua antes mencionados (Van Der Waals y Puentes de Hidrógeno) son los responsables de los puntos de congelación y ebullición y en el caso de que no presentara el agua estos tipos de enlace, el agua se encontraría en estado gaseoso y por lo tanto, no sería posible la vida sobre nuestro planeta.

### 1.3.6 Densidad.

Es poco usual que un líquido sea más denso que un sólido, pues la mayoría de las sustancias se expanden al fundirse. Este comportamiento del agua está relacionado con las estructuras de sus fases sólida y líquida.

Muchos de los enlaces de hidrógeno se rompen al fundirse el hielo y a medida que la estructura de éste se destruye, las moléculas quedan con un empaque más compacto y la densidad aumenta.

Si se sigue calentando, las moléculas asociadas se continúan separando y el volumen sigue disminuyendo al ser más compacto el empaque. La densidad del agua llega su máximo (1.000 g/mL) a 4°C. Por arriba de esta temperatura, la expansión debida al movimiento de las moléculas es mayor que la contracción causada por el rompimiento de los enlaces de hidrógeno y el líquido se expande.

### 1.3.7 Capacidad Calorífica Molar.

Se define como la cantidad de energía calorífica requerida para elevar la temperatura de una mol de sustancia 1°C. La capacidad calorífica para el agua es de 17.996 cal/grado mol.

Las propiedades de absorción de calor de las sustancias a base del peso se miden en términos de calor específico ( $C_e$ ) y éste se define como define como la cantidad de energía calorífica requerida para elevar la temperatura 1.00 g de una sustancia 1°C.

La relación entre el  $C_e$  y la capacidad calórica molar es :

Capacidad calorífica molar =  $C_e \times$  Peso molecular

El  $C_e$  del agua es 1.00 cal/ g-grado a 15°C.

### 1.3.8 Tensión Superficial.

Se define como fuerza ejercida por unidad de área y es la propiedad por la cuál el agua se comporta como si estuviese cubierta por una membrana elástica invisible que quisiera contraerse contra el líquido.

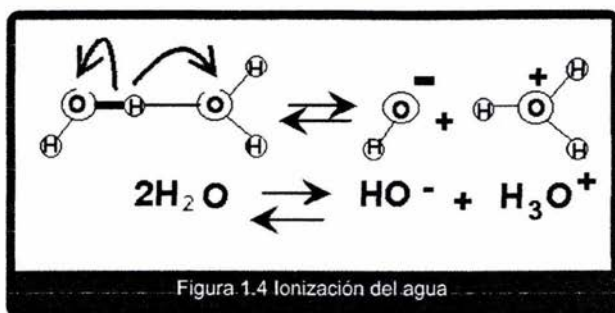
Esta propiedad se debe a la atracción eléctrica mutua entre las moléculas superficiales y las que se encuentran debajo de éstas. El agua presenta una tensión superficial de ( $7.3 \times 10^{-2}$  J/m<sup>2</sup>) y su importancia en el entorno físico y biológico es que contribuye a la acción capilar en las plantas.

### 1.3.9 Ionización del Agua.

A causa de la pequeña masa del átomo de hidrógeno, y dado que su único electrón se halla fuertemente retenido por el átomo de oxígeno, hay una tendencia limitada del átomo de hidrógeno para disociarse del átomo de oxígeno al que se halla unido covalentemente en una molécula de agua y para pasar al átomo de oxígeno de la molécula de agua adyacente a la cual se halla unido por enlace de hidrógeno, supuesto que la energía interna de cada molécula sea favorable.



En esta reacción se producen dos iones, el ión hidrónico ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) y el ión hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ); tal como se puede observar en la figura 1.4.



La constante de ionización para esta reacción representada por el símbolo  $K_w$ , es el producto de las concentraciones molares de los iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  y  $\text{OH}^-$  en el equilibrio:

$$K_w = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = 1.0 \times 10^{-14} \quad \text{a } 25^\circ\text{C}.$$

## 2. CLASIFICACION DEL AGUA SEGUN SU ORIGEN Y USO.

### 2.1 CLASIFICACION DEL AGUA SEGUN SU ORIGEN

#### GENERALIDADES

El agua de lluvia en su caída arrastra partículas de polvo y gases, escurre en la superficie llevando materia orgánica en descomposición, desechos de diversa naturaleza, sales diversas y microorganismos. Después formará arroyos que irán a los ríos, lagos y lagunas y finalmente se infiltrará en la tierra.

Si penetra a grandes profundidades, su paso a través de la tierra la filtra y purifica, de modo que al incorporarse a las corrientes profundas, carece de materia orgánica y queda libre de bacterias, pero en cambio, puede recoger, si el terreno es rico en minerales, sustancias que la hagan inadecuada para las uso humano.

Normalmente el agua se clasifica según su origen y las sustancias que tiene en solución:

- Agua cruda
- Agua de lluvia
- Agua de ríos y lagos (superficiales)
- Agua dura
- Agua potable
- Agua filtrada
- Agua suavizada
- Agua destilada
- Agua de pozo (subterránea)

#### 2.1.1 Agua cruda

El agua cruda es aquella que no ha sido tratada. Se consume tal como sale de la fuente de donde se capta. Puede provenir de ríos, lagos, manantiales, pozos y aljibes; si es de lagos suele ser dura; si es de ríos o aljibes, suave como la de lluvia; si es de pozo, rica en minerales. Sin embargo, es frecuente que cada gota contenga miles de microorganismos.

#### 2.1.2 Agua de lluvia

Son aquellas procedentes directamente de la atmósfera. Estas aguas se captan antes que lleguen a la superficie terrestre, para luego almacenarlas en tanques. Las gotas de agua a gran altitud, cerca de las nubes, se pueden considerar enteramente pura.

Sólo que al caer y atravesar la atmósfera contaminada de las ciudades, arrastra gérmenes, polvos, humos, minerales, metales y otros productos químicos, de modo que el agua que llega a los depósitos no es adecuada para uso humano.

### 2.1.3 Agua de ríos y lagos (superficiales)

Son aquellas que se encuentran en el seno de los ríos, lagos, lagunas, etc. Las aguas de los ríos en su recorrido, se van transformando de diversas maneras, ya que debido a su gran poder disolvente, recogen materias de los diferentes suelos por los cuáles pasan, además de recibir desechos de poblaciones e industrias; generalmente estas aguas se encuentran contaminadas y no sirven para consumo humano.

### 2.1.4 Agua dura

El agua dura generalmente proveniente de lagos o depósitos en tierra cáliza, está saturada con sales de calcio, hierro, magnesio y otros minerales los cuales impiden que no sea eficiente para ciertas aplicaciones. La dureza del agua es fuente de numerosos problemas.

El principal problema del agua dura es como reacciona con jabones y detergentes, además existe la posibilidad de la acumulación de sarro en tuberías. Tan importante es este aspecto, que a menudo la dureza del agua es definida como "el efecto de ciertos elementos que al combinarse con jabones o detergentes forman un material insoluble".

De acuerdo con la cantidad de elementos presentes en ella que aportan a su dureza, principalmente el calcio y magnesio, se miden en granos por galón o en partes por millón. De acuerdo con los estándares americanos de la Asociación de Calidad del Agua, la dureza de esta se puede expresar como sigue:

Agua Blanda o Suave	0-3,5 0-59,8	granos/galón ppm
Medianamente Dura	3,5-7,0 59,8-119,7	granos/galón ppm
Agua Dura	7,0-10,5 119,7-179,5	granos/galón ppm
Extremadamente Dura	más de 10,5 más de 179,5	granos/galón ppm

### 2.1.5 Agua potable

Actualmente, la mayor parte de las poblaciones rurales de los países en vías de desarrollo se abastece de agua no apta para el consumo. Como consecuencia de ello, los índices de enfermedades relacionadas con el agua son altos.

Como su nombre lo indica, este tipo de agua es proveniente de un proceso llamado **potabilización**, el cual, de acuerdo a la **NOM-127-SSA1-1994** lo define como un conjunto de operaciones y procesos, físicos y/o químicos que se aplican al agua a fin de mejorar su calidad y hacerla apta para uso y consumo humano. El agua obtenida mediante este proceso no contiene contaminantes objetables, ya sean químicos o agentes infecciosos que causen efectos nocivos al ser humano.

El agua puede provenir de cualquier fuente, solo que antes del uso para consumo humano, es tratada en plantas de potabilización en donde se eliminan la mayoría de las impurezas inorgánicas y orgánicas a base de filtros y sedimentación, para luego eliminar los microorganismos por métodos químicos de desinfección, como la ozonización o clorinación. La potabilización del agua proveniente de una fuente en particular, debe fundamentarse en estudios de calidad y pruebas de tratabilidad a nivel de laboratorio para asegurar su efectividad.

### 2.1.6 Agua filtrada

Este tipo de agua es aquella que ha pasado por una especie sólida filtrante. Existen filtros simples, los cuales solamente detienen los sólidos suspendidos y no evitan que pasen los gérmenes patógenos. Otro tipo de filtros más sofisticados detienen gérmenes grandes pero no virus, mientras que los modernos filtros de membrana semipermeable impiden el paso de prácticamente todo germen. Los filtros también eliminan limo y otros materiales en suspensión mejorando a menudo el color del agua.

En general, en los medios filtrantes, las partículas mayores son retenidas por el simple efecto físico de cernido y las pequeñas por adherencia a la superficie de las capas superficiales del elemento filtrante.

### 2.1.7 Agua suavizada

El agua suavizada o ablandada es agua dura tratada mediante un equipo que funciona por medio de intercambio iónico para hacerla apta para el aseo personal, ya sea con sustancias químicas, piedras volcánicas llamadas zeolitas o resinas sintéticas. Este es un equipo que opera de manera totalmente automatizada, posee una resina especial que atrapa los elementos del agua que hacen que esta sea dura, esto son los iones de calcio, magnesio y manganeso principalmente. Al instalar uno de estos equipos, debemos asegurarnos que la unidad posea la suficiente cantidad de resina para tratar efectivamente toda el agua dura y de esta manera eliminar la alta concentración de estos elementos.

### 2.1.8 Agua destilada

El agua destilada, a diferencia del agua que bebemos normalmente, es un tipo de agua que carece de todos los minerales y oligoelementos como sodio, calcio, manganeso, cobre y zinc, que se encuentran en disolución (en forma de iones). Esto quiere decir que su tonicidad es muy diferente al del agua normal, y cuando entra en contacto con algún otro líquido que contenga iones, tiende a absorberlos hasta que se satura.

El agua destilada es agua que se convierte en vapor dentro de un equipo llamado "destilador". El método consiste en elevar la temperatura del agua entrante en una línea de alimentación hasta su temperatura de ebullición para que de esta manera el vapor generado pase por un separador, una subsecuente condensación por enfriamiento generará agua destilada y las impurezas generadas quedarán atrás en el evaporador, este evaporador tiene superficies condensadoras para el reflujo del vapor, con lo que se retornan las impurezas no volátiles antes de que se condense vapor de agua caliente, y un condensador para eliminar el calor de vaporización, con lo que se convierte el vapor de agua en un destilado líquido.

### 2.1.9 Agua de pozo (subterránea)

Son las aguas que se filtran en el terreno pudiendo aflorar en forma de manantiales. Se pueden captar por medio de galerías filtrantes, pozos poco profundos o muy profundos (figura 2.1). También esta agua sufre modificaciones, ya que al atravesar las capas terrestres absorbe ácido carbónico, se mineraliza y pierde oxígeno.

El exceso de carbonatos y bicarbonatos de calcio y magnesio produce incrustaciones en tuberías. Causa dureza en el agua que, entre otros inconvenientes, obliga a consumos elevados de jabón.

Las aguas subterráneas se localizan en una zona con cavidades conectadas entre sí. Las constituyen la lluvia, que se filtra a través de la tierra.

Esta zona comprende: zona de saturación y zona de aereación. Primeramente, para comprender las manifestaciones del agua subterránea, se requiere estudiar la distribución vertical de ésta dentro de los materiales geológicos subsuperficiales o formaciones.

A mayor o menor profundidad, todos los materiales de la corteza terrestre son normalmente porosos. Esta parte se denomina zona de fracturación. Los poros o aberturas de esta parte de la litósfera, pueden encontrarse parcial o totalmente saturados de agua. El estrato superior, en donde las aberturas están sólo parcialmente llenas de agua, se denomina **zona de aereación** (fig 2.2). Inmediatamente por debajo de ésta, y en donde esas aberturas se hallan completamente llenas de agua, está la **zona de saturación**.

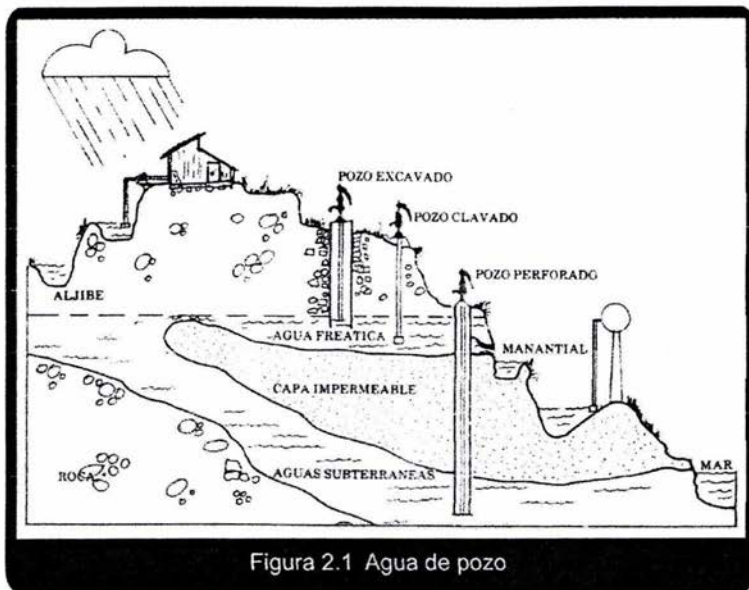


Figura 2.1 Agua de pozo

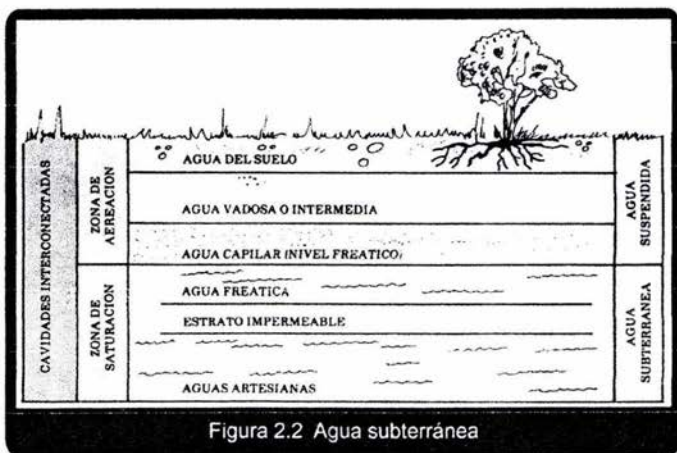


Figura 2.2 Agua subterránea

La zona de aereación se divide en tres zonas : agua del suelo, agua intermedia o vadosa y agua capilar. La primera tiene particular importancia para la agricultura puesto que es la que suministra el agua necesaria para el crecimiento de las plantas. El agua utilizada por las plantas y contenida en la franja de humedad del suelo, es retenida en ésta mediante atracción molecular y acción capilar contra la fuerza de gravedad.

El agua intermedia o vadosa, de igual manera, retiene agua suspendida por atracción molecular y capilaridad, siendo ésta última la más importante de ambas fuerzas. El agua suspendida en esta zona constituye un almacenamiento fósil, puesto que no se puede recuperar para utilizarla. Su utilidad consiste únicamente en proveer al agua proveniente de el agua de suelo, un pasaje hacia la franja capilar (agua freática) y zona de saturación.

El agua contenida en la zona de saturación ( fig 2.2) es la única parte de todo el subsuelo de la cual se puede hablar con propiedad de **agua subterránea**. Esta zona podría asimilarse a un gran embalse natural o sistema de embalses cuya capacidad total es equivalencia al volumen conjunto de los poros o aberturas de las rocas que se hallan llenas de agua.

Las aguas de la zona de saturación constituyen las fuentes subterráneas de abastecimiento. Las aguas freáticas están expuestas a la contaminación de bacterias, parásitos o sustancias químicas, por la facilidad de filtración de ellas. El arrastre de las bacterias o parásitos depende entre otros factores, de la inclinación del terreno, del nivel de las aguas subterráneas, y de la permeabilidad del suelo, de tal manera que desde el punto de vista sanitario, deben determinarse las distancias máximas de migración y la dirección de las corrientes subterráneas.

La materia prima para obtener agua para uso farmacéutico puede provenir de esta fuente. Cada clase de agua exige un tratamiento previo (como se explicará en el capítulo 4), el cual depende de las impurezas que acompañan al agua y de las que se quiere eliminar. La más frecuentemente utilizada es el agua de pozo. Para fines del laboratorio farmacéutico, todas estas aguas se considerarán a priori, como conteniendo material en suspensión, materia orgánica, sales alcalinas y alcalinotérreas, o metales pesados, diversos aniones, (cloruros, sulfatos, carbonatos, bicarbonatos, nitratos, silicatos, nitritos, fosfatos, sulfuros, etc.). Tienen además gases disueltos y restos de trazas de compuestos agrícolas y detergentes.

Los análisis físicos, químicos y microbiológicos seriados informarán sobre todo lo anterior y fijarán las condiciones de purificación del agua. Si el laboratorio se encuentra alejado de áreas servidas por red acuífera potable, deberá encararse el problema global: abastecimiento total y purificación selectiva. El abastecimiento total incluye el agua potable para beber, el agua ablandada para refrigeración y limpieza, el agua desmineralizada para caldera y el agua destilada para elaboración de medicamentos.

## 2.2 CLASIFICACION DEL AGUA SEGUN SU USO

### 2.2.1 Uso doméstico

Se entiende por uso doméstico del agua la utilización de recursos hidráulicos para atender las necesidades de núcleos poblacionales. En general, éstos usos domésticos del agua podrán ser urbanos o rurales. Los usos urbanos hacen referencia a núcleos poblacionales asentados en zonas urbanas, siendo las necesidades a satisfacer de tipo domésticas, comunes o de servicios públicos e industriales.

Necesidades domésticas son las derivadas del consumo humano, de la higiene o de la limpieza y lavado en general; necesidades comunes o de servicios públicos serian como el riego de jardines, limpiezas diaria, etc.

El empleo del agua en el área rural, hace referencia a núcleos poblacionales asentados en zonas rurales. En este caso, las necesidades a satisfacer serán de tipo doméstico y las destinadas a abastecer a granjas o a pequeñas actividades agrícolas.

### 2.2.2 Uso industrial

Se emplea el agua en grandes fábricas, polígonos industriales, importantes y específicos usuarios industriales tales como centrales térmicas o nucleares.

Desde una perspectiva global, el uso del agua en el sector industrial, junto a la agrícola, han sido los causantes principales de que el suministro de agua sea cada vez más difícil hacia las grandes urbes. Esto se debe principalmente al auge que ha tenido el consumo industrial del agua en los últimos 20 años debido al desarrollo de aquellos sectores que emplean más agua.

### 2.2.3 Otros usos del agua

Además de los usos del agua citados anteriormente, existen otros posibles como los siguientes:

- Parques recreativos
- Acuicultura
- Medioambientales
- Navegación fluvial

Los usos recreativos hacen referencia , en general, a aquellos aprovechamientos que tengan por objeto principal la preservación de áreas verdes.



Los usos del agua para riego de parques y jardines son un excelente campo para implantar la reutilización de las aguas residuales como sistemas de explotación del recurso.

Se entiende por uso del agua en el sector acuícola el aprovechamiento de recursos hídricos, bien sean superficiales o subterráneos, con destino al abastecimiento de las instalaciones de cría y engorde de especies animales, así como de las instalaciones y servicios complementarios.

### **3. CLASIFICACION FARMACOPEICA DEL AGUA Y PARAMETROS EMPLEADOS EN SU CARACTERIZACION.**

#### **3.1 GENERALIDADES**

El agua potable es la sustancia más usada en la industria farmacéutica, ya sea como aditivo para preparados farmacéuticos o en las operaciones de limpieza durante la fabricación. La práctica usual es preparar el agua para uso farmacéutico, a partir del Agua Potable purificándola mediante procedimientos apropiados.

El Agua Potable debe cumplir con los requisitos de la Norma Oficial Mexicana **NOM-127-SSA1-1994**. Sin embargo, algunas veces será necesario darle un tratamiento previo para satisfacer los requisitos de calidad del agua que especifique el equipo de purificación y sobre todo, los requisitos microbiológicos que aseguren la ausencia de coliformes o algún otro microorganismo patógeno.

Debe tenerse precaución durante el manejo y almacenamiento del Agua Potable para evitar la contaminación y, en particular, el crecimiento de la carga bacteriana.

Es recomendable establecer un sistema de control de calidad que asegure que ésta mantiene la misma calidad con la que se recibe y que es apropiada para asegurar los resultados de la purificación. Puede usarse agua potable en las primeras etapas de la obtención de sustancias activas, pero no debe usarse en la fabricación de preparados farmacéuticos, reactivos o soluciones de prueba.

#### **3.2 LIMITES PERMISIBLES DE CALIDAD DEL AGUA POTABLE QUE ESTABLECE LA NOM-127-SSA1-1994.**

##### **3.2.1 Límites permisibles de características bacteriológicas.**

El contenido de organismos resultante del examen de una muestra simple de agua, debe ajustarse a lo establecido en la Tabla 3.2.1

<b>CARACTERISTICA</b>	<b>LIMITE PERMISIBLE</b>
Organismos coliformes totales	2 NMP/100 ml 2 UFC/100 ml
Organismos coliformes fecales	No detectable NMP/100 ml Cero UFC/100 ml

Tabla 3.2.1

Los resultados de los exámenes bacteriológicos se deben reportar en unidades de NMP/100 ml (número más probable por 100 ml), si se utiliza la técnica del número más probable o UFC/100 ml (unidades formadoras de colonias por 100 ml), si se utiliza la técnica de filtración por membrana.

### 3.2.2 Límites permisibles de características físicas y organolépticas.

Las características físicas y organolépticas deberán ajustarse a lo establecido en la Tabla 3.2.2.

CARACTERISTICA	LIMITE PERMISIBLE
Color	20 unidades de color verdadero en la escala de platino-cobalto.
Olor y sabor	Agradable (se aceptarán aquellos que sean tolerables para la mayoría de los consumidores, siempre que no sean resultados de condiciones objetables desde el punto de vista biológico o químico).
Turbiedad	5 unidades de turbiedad nefelométricas (UTN) o su equivalente en otro método.

Tabla 3.2.2

### 3.2.3 Límites permisibles de características químicas.

El contenido de constituyentes químicos deberá ajustarse a lo establecido en la Tabla 3.2.3. Los límites se expresan en mg/l, excepto cuando se indique otra unidad.

Los límites permisibles de metales se refieren a su concentración total en el agua, la cual incluye los suspendidos y los disueltos.

CARACTERISTICA	LIMITE PERMISIBLE (p.p.m.)
Aluminio	0.20
Arsénico	0.05
Bario	0.70
Cadmio	0.005
Cianuros (como CN-)	0.07
Cloro residual libre	0.2-1.50
Cloruros (como Cl-)	250.00
Cobre	2.00
Cromo total	0.05
Dureza total (como CaCO <sub>3</sub> )	500.00
Fenoles o compuestos fenólicos	0.001
Fierro	0.30
Fluoruros (como F-)	1.50
Manganeso	0.15
Mercurio	0.001
Nitratos (como N)	10.00
Nitritos (como N)	0.05
Nitrógeno amoniacal (como N)	0.50
pH (potencial de hidrógeno) en unidades de pH	6.5-8.5
Plaguicidas en microgramos/l: Aldrín y dieldrín (separados o combinados)	0.03
Clordano (total de isómeros)	0.30
DDT (total de isómeros)	1.00
Gamma-HCH (lindano)	2.00
Hexaclorobenceno	0.01
Heptacloro y epóxido de heptacloro	0.03
Metoxicloro	20.00
2,4 - D	50.00
Plomo	0.025
Sodio	200.00
Sólidos disueltos totales	1000.00
Sulfatos (como SO <sub>4</sub> =)	400.00
Sustancias activas al azul de metileno (SAAM)	0.50
Trihalometanos totales	0.20
Zinc	5.00

Tabla 3.2.3

### 3.2.4 Límites permisibles de características radiactivas.

El contenido de constituyentes radiactivos deberá ajustarse a lo establecido en la Tabla 3.2.4. Los límites se expresan en Bq/l (Becquerel por litro).

CARACTERISTICA	LIMITE PERMISIBLE (Bq/L)
Radiactividad alfa global	0.1
Radiactividad beta global	1.0

Tabla 3.2.4

### 3.3 AGUA

La Farmacopea clasifica diferentes tipos de agua que en general presentan las características indicadas en las Tablas 3.3.1, 3.3.2 y 3.3.3 y los parámetros físicos, químicos y microbiológicos empleados en su caracterización. De esta clasificación, el Agua Purificada y el Agua para Fabricación de Inyectables representan materiales empleados como ingredientes, mientras que las demás representan en sí, preparados farmacéuticos.

#### 3.3.1 AGUA DE ALTA PUREZA (REACTIVO)

Reúne los requisitos establecidos para Metales Pesados bajo el rubro de Agua Purificada y se encuentra exenta de cobre. Este tipo de agua puede ser preparada pasando agua destilada a través de un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto, grado nuclear, para luego ser pasada a través de una membrana de éster de celulosa con un tamaño de poro que no exceda de 0.45  $\mu\text{m}$ . No emplear tubería de cobre. Las líneas de descarga del agua así tratada deberán ser enjuagadas con parte de agua de alta pureza resultante, antes de que el resto de esta agua pueda ser envasada. Cuando el límite de conductividad sea excedido, deberá cambiarse el cartucho del deionizador.

#### 3.3.2 AGUA PURIFICADA

El Agua Purificada puede ser obtenida a partir de agua potable y purificada mediante destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado y no contiene sustancias que le hayan sido añadidas. No debe emplearse agua purificada como aditivo para la fabricación de inyectables. Posee una conductividad menor a 1.25  $\mu\text{S/cm}$  a 25 °C.

### **3.3.3 AGUA PURIFICADA ESTÉRIL**

El Agua Inyectable es Agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y envasada y a la que no se le han agregado agentes antimicrobianos u otras sustancias. Posee una conductividad menor a 1.25  $\mu\text{S}/\text{cm}$  a 25°C.

### **3.3.4 AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES**

El Agua para la Fabricación de Inyectables es agua purificada por destilación o por ósmosis inversa y a la que no ha sido añadida sustancia alguna. La concentración de endotoxina no deberá ser mayor a 0.25 unidades de endotoxina/mL. Para este tipo de agua es más recomendable que se utilicen las pruebas de conductividad y TOC. El Agua para la Fabricación de Inyectables se utiliza para la fabricación de soluciones parenterales. Cuando las soluciones parenterales estén sujetas a esterilización terminal, emplear los medios adecuados para minimizar el crecimiento microbiano o en su defecto, emplear Agua para la Fabricación de Inyectables Estéril y después protegerla de la contaminación microbiana.

### **3.3.5 AGUA ESTÉRIL BACTERIOSTATICA PARA LA PREPARACIÓN DE INYECTABLES**

Este tipo de Agua, es agua para fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y que contiene agentes antimicrobianos. Este tipo de agua debe emplearse asegurándose de la compatibilidad de o los agentes antimicrobianos y los fármacos que serán disueltos en ella.

### **3.3.6 AGUA ESTÉRIL PARA LA PREPARACIÓN DE INYECTABLES**

El Agua Estéril para la Preparación de Inyectables es Agua para la Fabricación de Inyectables que ha sido esterilizada y apropiadamente envasada. No contiene agentes antimicrobianos o alguna otra sustancia adicionada.

### **3.3.7 AGUA ESTERIL PARA IRRIGACION**

El Agua Estéril para Irrigación es agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y debidamente envasada. No contiene agentes antimicrobianos u otras sustancias adicionadas.

ESPECIFICACIONES	AGUA PURIFICADA	AGUA PURIFI-CADA ESTÉRIL	AGUA/P FAB.DE INYECTA-BLES	AGUA BACTE-RIOSTATI-CA ESTÉRIL	AGUA ESTÉRIL PARA LA PREP.DE INYECT.	AGUA ESTÉRIL PARA IRRIGACIÓN	AGUA DE ALTA PUREZA
<b>COLOR</b>	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora	-----	-----
<b>OLOR</b>	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	-----	-----
<b>SABOR</b>	Insípida	Insípida	Insípida	Insípida	Insípida	-----	-----
<b>ASPECTO</b>	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	-----	-----
<b>TURBIEDAD</b>	No	No	No	No	No	-----	-----
<b>CONDUCTIVIDAD</b>	<1.25 $\mu$ S/cm	<1.25 $\mu$ S/cm	<1.25 $\mu$ S/cm	<1.25 $\mu$ S/cm	<1.25 $\mu$ S/cm	<1.25 $\mu$ S/cm	<0.15 $\mu$ S/cm
<b>MATERIAL PARTICULADO</b>	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Libre de partículas visibles.  Para volúmenes mayores de 100mL;Nomás de 50 partículas/mL	Libre de partículas visibles.  Para volúmenes mayores de 100mL;Nomás de 50 partículas/mL	No Aplica	No Aplica

Tabla 3.3.1 ESPECIFICACIONES FISICAS

ESPECIFICACIONES	AGUA PURIFICADA	AGUA PURIFICADA ESTÉRIL	AGUA P/ FAB.DE INYECTABLES	AGUA BACTERIOSTÁTICA ESTÉRIL	AGUA ESTÉRIL PARA LA PREP.DE INYECT.	AGUA ESTÉRIL PARA IRRIGACIÓN	AGUA DE ALTA PUREZA
pH a 25 °C	5.0-7.0	5.0-7.0	5.0-7.0	4.5-7.0	5.0-7.0	4.5-7.0	-----
CLORUROS	<0.5 ppm	<0.5 ppm	<0.5 ppm	<0.5 ppm	<0.5 ppm	<0.5 ppm	-----
NITRATOS	<0.2 ppm	<0.2 ppm	<0.2 ppm	<0.2 ppm	<0.2 ppm	-----	-----
SULFATOS	No turbidez	No turbidez	No turbidez	No turbidez	No turbidez	-----	-----
AMONIACO	<0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes <50 mL 0.3 ppm para volúmenes ≥50 mL	<0.3 ppm	<0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes <50 mL 0.3 ppm para volúmenes ≥50 mL	<0.3 ppm	-----
METALES PESADOS	<20 ug Ref Pb	<20 ug Ref Pb	<20 ug Ref Pb	<20 ug Ref Pb	<20 ug Ref Pb	<20 ug Ref Pb	<20 ug Ref Pb
DIOXIDO DE							
CARBONO	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	-----
SOLIDOS							
TOTALES	0.001%	0.001%	0.001%	0.001%	0.001%	0.001%	-----
SUSTANCIAS							
OXIDABLES	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	-----

Tabla 3.3.2 ESPECIFICACIONES QUIMICAS



ESPECIFICACIONES	AGUA PURIFI-CADA	AGUA PURIFI-CADA ESTÉRIL	AGUA P/ FAB.DE INYECTA-BLES	AGUA BACTE-RIODTÁTI-CA ESTÉRIL	AGUA ESTÉRIL PARA LA PREP. DE INYECT.	AGUA ESTÉRIL PARA IRRIGACIÓN	AGUA DE ALTA PUREZA
<b>CARGA MICROBIOLÓGICA</b>	100 UFC/mL	100 UFC/mL	10 UFC/mL	100 UFC/mL	100 UFC/mL	100 UFC/mL	-----
<b>ENDOTOXINAS</b>	-----	-----	0.25 Unidad Endotoxina/mL	0.5 Unidad Endotoxina/mL	0.25 Unidad Endotoxina/mL	0.25 Unidad Endotoxina/mL	-----
<b>ESTERILIDAD</b>	No	SI	SI	SI	SI	SI	-----
<b>CONTENIDO DE BACTERIOSTÁTICOS</b>	No	No	No	SI	NO	NO	-----

Tabla 3.3.3 ESPECIFICACIONES MICROBIOLÓGICAS

#### **4. SISTEMAS DE PURIFICACION DE AGUA MAS EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.**

El principal componente de la mayoría de las formas farmacéuticas es el agua. Esta se utiliza como vehículo o como solvente para las formas farmacéuticas que se desean. Debido a su amplio campo de uso como en la limpieza general de equipo, limpieza de material de vidrio de laboratorio, para preparar sanitizantes, esterilizadores de vapor , y como parte de formulaciones y producto final, es indispensable contar con especificaciones para cada tipo de agua y además de esto, de los sistemas de obtención de la cuál se generará esta.

Si bien es cierto que las fuentes de suministro municipales deben cumplir las regulaciones establecidas por la **NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-127-SSA1-1994** mencionadas en el capítulo 3, el agua potable debe ser nuevamente purificada antes de utilizarla en productos farmacéuticos.

Para ello, existen diversas técnicas empleadas para obtener agua para distintos usos, entre ellas, están :

##### **4.1 ABLANDAMIENTO**

El tratamiento convencional de agua es incapaz de eliminar del agua numerosas sustancias inorgánicas y orgánicas no biodegradables. La materia inorgánica soluble se elimina por precipitación o por intercambio iónico, mientras que las sustancias orgánicas se pueden eliminar por adsorción de carbón activado.

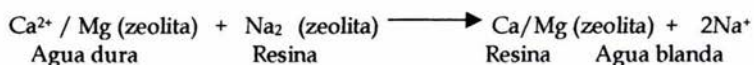
Como definimos en el capítulo 2, el agua dura es, en otros términos, aquella que presenta impurezas formadoras de sarro, magnesio o sílica. La precipitación química o ablandamiento se utiliza para eliminar este tipo de impurezas.

Este proceso convierte las sales solubles en otras insolubles, de forma que puedan ser eliminadas en una subsiguiente sedimentación. Se utilizan normalmente resinas de cal o zeolitas para eliminar la dureza del agua las cuáles tienen la función de intercambiar iones sodio por iones de calcio y magnesio. La dureza es por lo tanto, eliminada y se adhiere a la resina mientras que el sodio, que no produce dureza, ocupa el lugar del calcio y magnesio en el agua haciéndola más blanda.

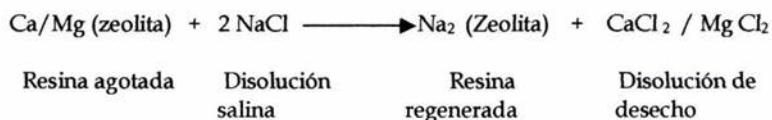
Una vez que la resina se ha agotado y no hay más iones sodio disponibles, para el intercambio, la columna se pone fuera de servicio y se regenera la resina, esto se hace bombeando una disolución concentrada de sal a través de la resina, la cuál retira todos los iones calcio y magnesio retenidos en la columna, reemplazándolos por sodios nuevos.

Las reacciones son las siguientes :

*Ablandamiento*



*Regeneración*



Pero la dureza también puede eliminarse por intercambio iónico utilizando resinas sintéticas orgánicas que dan mayor capacidad de intercambio que los compuestos naturales como las zeolitas, éstas eliminan nitratos, sulfatos, cloruros, silicatos y carbonatos.

## 4.2 FILTRACION

La filtración en sentido amplio es un proceso que responde a un criterio intuitivo claro: consiste en la separación de determinados componentes de una mezcla en la que al menos uno de ellos es un fluido, al hacerla atravesar el lecho básicamente sólido y más o menos compactado, de manera que las partículas cuyo tamaño exceda de los intersticios presentados por el oponente, quedarán retenidas y las de menor tamaño discurrirán hacia la parte opuesta del lecho.

Este proceso de separación se puede dividir en:

**Prefiltración**, que remueve sólidos suspendidos, su eficiencia puede incrementarse mediante la adición de agentes químicos como alumbre o sulfato ferroso, para producir coagulación. Los medios filtrantes pueden limpiarse como en el caso de los filtros de arena o multimedia, o pueden reemplazarse como en el caso de los filtros con cartuchos. El propósito principal de estos filtros es prevenir la contaminación proveniente de otros equipos de purificación o prolongar la vida de uso de resto del equipo de purificación.

**Microfiltración** o filtros para retener bacterias, que son los filtros absolutos de un tamaño de poro de 0.22 micras que pueden remover grandes cantidades de bacterias.

**Ultrafiltración (UF)** que emplea membranas con tamaño de poro intermedio entre los tamaños empleados para la microfiltración y los empleados para la ósmosis inversa (0.001-0.01 micrómetros).

Este equipo puede remover partículas y bacterias pero pueden no remover pirógenos dependiendo del tamaño del poro de la membrana y de la naturaleza de los contaminantes pirogénicos. No puede remover sales.

En la industria farmacéutica, uno de los pasos para obtener agua purificada, incluye la instalación de filtros de arena que consisten en capas de arena (o antracita) y grava clasificada. Las partículas retenidas por la arena bloquean la superficie y reducen el caudal de agua a través del filtro. Es por ello que el filtro debe limpiarse intermitentemente. Esto se realiza rascando la capa superficial de arena que contiene las partículas retenidas, o cuando sea posible bombeando bajo presión agua a través del filtro en dirección inversa. Esto lava la arena de todas las partículas pequeñas retenidas, un proceso conocido como lavado a flujo inverso.

Hay dos tipos de filtros para el tratamientos de aguas: filtros de arena rápidos y lentos. Los primeros contienen arena de cuarzo gruesa (1mm de diámetro) de modo que el espacio entre los granos es comparativamente grande. Esto asegura que el agua pase rápidamente con caudales elevados, funcionando aproximadamente 50 veces la velocidad de los filtros lentos de arena. Estos filtros se utilizan para aguas que previamente han sido tratadas en la coagulación y sedimentación, y son menos efectivos en retener sólidos muy pequeños que los filtros lentos de arena. En uso, la cantidad de agua que pasa a través de cada filtro cada hora va disminuyendo debido a que los espacios en la arena van bloqueándose por los sólidos retenidos. La limpieza de los filtros variará dependiendo del tamaño y diseño de los mismos, se puede realizar su limpieza varias veces al día o cada pocos días inyectando aire a través de la capa de arena para restregar y liberar el material de los granos de arena, y entonces lavar los sólidos con agua limpia en flujo inverso.

Inmediatamente después del lavado en flujo inverso puede incrementarse el riesgo de que microorganismos patógenos contaminen el filtro. Puede costar hasta 20 minutos el alcanzar su ritmo óptimo de funcionamiento en términos de calidad de agua. El agua utilizada para el lavado a flujo inverso no debe de reciclarse a través de la planta.

En contraste, los filtros lentos de arena tienen una capa de arena de cuarzo mucho más fina (0.5-2.0 m de profundidad) sobrepuesta a una capa de arena gruesa (1.0-2.0 m) de profundidad que físicamente eliminan los sólidos finos. Sin embargo, estos filtros, además de filtrado físico, también proporcionan un cierto grado de tratamiento biológico. Los 2 mm superiores de arena contienen una mezcla de algas y bacterias nitrificantes (capa autotrófica). Aquí se eliminan nitrógeno y el fósforo y se libera oxígeno. Debajo de esta capa autotrófica está una capa más gruesa de arena, hasta 300mm, la cuál está colonizada por bacterias (capa heterotrófica) y otros microorganismos que eliminan del agua el coloide residual y la materia orgánica soluble.

El tratamiento de aguas en los filtros de arena es por tanto una combinación de actividad física y biológica, con bacterias patógenas, sabor y olor (debido a las algas y compuestos orgánicos) eliminados en gran medida.

La calidad de agua obtenida es mejor, a diferencia de aquella de los filtros rápidos de arena donde se puede requerir un tratamiento posterior.

Su desventaja radica en que son laboriosos y operacionalmente caros, además de que no pueden limpiarse mediante flujo inverso. Dependiendo de su diseño y tamaño, debe reponerse la arena que se ha eliminado en los procesos de limpieza para mantener la profundidad de arena requerida.

#### **4.3 CARBON ACTIVADO**

En las aguas superficiales y en los recursos de aguas subterráneas se encuentran concentraciones trazas de compuestos orgánicos sintéticos, especialmente pesticidas y disolventes industriales. El carbón activado se utiliza para eliminar estos materiales y compuestos orgánicos complejos responsables de los problemas de olor y sabor.

El carbón activado funciona por adsorción de la molécula orgánica dentro de una estructura porosa. El material está continuamente adsorbiéndose hasta que el carbón activado se satura y su capacidad de adsorber más moléculas se agota. Se suministra generalmente en polvo o grano, éste último puede regenerarse por calentamiento. Aunque es más caro, el granular se le utiliza cuando se necesita permanentemente carbón activado debido a la significativa concentración de compuestos orgánicos en el agua.

El granular se utiliza en un lecho permanente como los filtros de arena que incorporan el lavado con flujo inverso.

Su principal uso es para el tratamiento de aguas :

-Separación, para agua potable, de contaminantes orgánicos, biológicos, dentro de un margen concreto. Eliminación de propiedades organolépticas molestas, color, olor, sabor.

-Tratamiento de acabado posterior a la cloración de aguas potables; instalación en los puntos de consumo de filtros de desactivación catalítica del cloro libre residual.

-En abastecimientos de aguas subterráneas, a veces se presenta una contaminación especial debida a aceites minerales, el carbón activado las separa con facilidad.

#### **4.4 DESINFECCION POR METODOS FÍSICOS Y QUÍMICOS ( ozono, radiación ultravioleta, cloración).**

El agua puede desinfectarse mediante métodos físicos y químicos ( ozono, radiación ultravioleta y cloración). De los tres métodos de desinfección, la cloración es el más empleado.

El **ozono** tiene unas propiedades de oxidación muy potentes y tiende a utilizarse donde el agua natural contiene materiales que podrían combinarse con el cloro para generar olores y sabores desagradables. Se le utiliza en conjunto con carbón activado, puede eliminar todas las bacterias en dosis de 1 ppm cada 10 minutos, y también puede reducir el color, sabor y olor. Además de ser más caro que la cloración y de que debe ser producido *in situ*, a falta de acción residual de desinfección en tuberías de distribución es la principal desventaja.

La **radiación ultravioleta** se emite con lámparas especiales y es efectiva para matar todos los microorganismos siempre y cuando el tiempo de exposición sea el adecuado. La radiación ultravioleta es energía electromagnética en el rango de 250-265 nm. Para ser efectiva esta energía debe alcanzar los ácidos nucleicos de los microorganismos más grandes para inducir cambios estructurales que impedirán su multiplicación. Las lámparas están encerradas en cámaras de reacción de acero inoxidable.

El **cloro** es fácil de añadir al agua, tiene una alta solubilidad (7000 mg/L) y es más barato. El cloro reacciona con el agua para formar ácido hipocloroso HOCl y ácido clorhídrico HCl:



En disolución diluida esta reacción es muy rápida y normalmente está completa en un segundo. El ácido hipocloroso es un ácido débil que se disocia fácilmente en el ión hipoclorito (OCl<sup>-</sup>)

Ambos, el ácido hipocloroso y el ión hipoclorito actúan como desinfectantes, aunque el ácido hipocloroso es alrededor de 80 veces más efectivo que el ión hipoclorito. Se establece un equilibrio químico (balance) entre las dos formas, aunque la disociación se detiene cuando el pH decrece (es más ácido). En la práctica, alrededor de pH 9 el 100% del cloro está en la forma clorito, alrededor del 50% a pH 7.5 y a pH 5 o menor todo está presente como ácido hipocloroso. La desinfección es por tanto mucho más efectiva a un pH ácido.

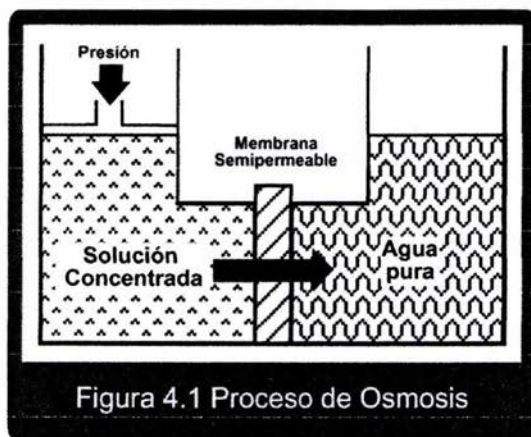
El cloro no es tan oxidante como el ozono, además de eso, la temperatura y el pH afectan su capacidad desinfectante, ya que decrece a temperaturas menores y en aguas más alcalinas. Muchas sustancias se combinarán con el cloro, como agentes reductores y compuestos orgánicos insaturados. Estos compuestos emplearán una inmediata demanda de cloro que deberá satisfacerse antes de que el cloro llegue a estar disponible para la desinfección.

#### 4.5 OSMOSIS INVERSA

El principio de la ósmosis es conocido por los físico-químicos desde hace muchos años. Si se coloca agua pura en un recipiente y en otro compartimento del mismo se coloca una

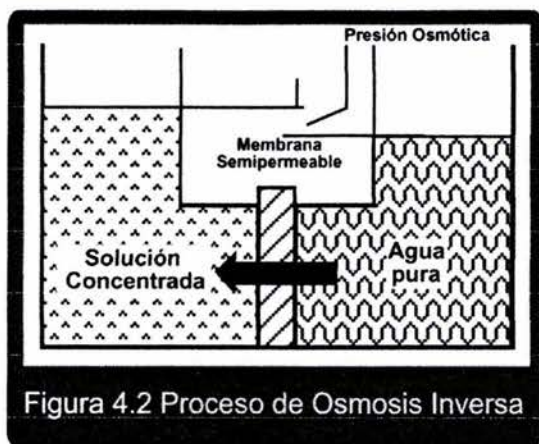
solución de sales, separándolas una membrana semipermeable, se produce una presión que hace que el agua pura se difunda a través de la membrana y diluya la solución.

Este fenómeno se conoce como ósmosis y la presión así creada se le llama presión osmótica. La Figura 4.1 ilustra una célula osmótica en la cual el agua forzada por la presión osmótica fluye a través de la membrana y diluye la solución concentrada en el otro lado.



Cuando se logra equilibrio en la célula, la altura de la solución concentrada con respecto del nivel de agua pura en el otro lado de la membrana, es igual a la presión osmótica creada por el fenómeno de ósmosis.

El proceso de ósmosis es un proceso reversible, por el cual si se actúa con una presión externa mayor que la presión osmótica natural, producida por la diferente concentración de las dos soluciones de los compartimentos, el flujo del agua a través de la membrana semi-permeable es invertido, produciéndose un aumento de volumen de agua pura. Debido a que las sales disueltas no pasan a través de la membrana, esta solución se hace cada vez mas concentrada en relación a la solución original. El mecanismo del proceso de **ósmosis inversa** se indica en la Figura 4.2 .



El acetato de celulosa se emplea en la fabricación de membranas semipermeables para la purificación de agua mediante esta técnica. Este polímero posee grupos funcionales que pueden formar uniones hidrógeno con el agua u otras sustancias, como el alcohol.

Las moléculas de agua que ingresan al polímero son transportadas de un sitio de unión a otro bajo presión. Debido a la capa delgada de agua pura firmemente adsorbida a la superficie de la membrana, las sales en gran medida son repelidas desde la superficie, y los iones de valencia más alta son repelidos en mayor grado, lo que determina una separación de iones de agua.

Las moléculas orgánicas son rechazadas mediante un mecanismo de filtro relacionado con su tamaño y configuración. Las moléculas orgánicas pequeñas con peso molécula menor a 200, atraviesan la membrana. Dado que existen pocas moléculas orgánicas con un peso molecular menor a 200 en la fuente de suministro municipal de agua, el proceso de ósmosis invertida suele ser suficiente para la remoción de material orgánico. Los virus y las bacterias mayores a 100 angstroms son rechazados siempre y cuando no existan alteraciones en la membrana.

Mediante esta técnica se espera lograr la preparación de agua con una cantidad mínima o nula de bacterias. La selección del equipo de tratamiento de agua depende de la calidad de agua que se va a evaluar, la calidad del agua requerida y su finalidad farmacéutica específica. A menudo se utilizan dos o más métodos para la producción del agua deseada, por ejemplo, filtración y destilación o filtración, ósmosis inversa e intercambio iónico.



#### 4.6 DEIONIZACION (Intercambio iónico)

Esta técnica, fundamentalmente consiste en el intercambio iónico entre el agua y resinas sintéticas orgánicas las cuáles sustituyen aniones y cationes presentes en el agua por iones hidroxilo o hidronio. Esto se realiza por medio de camas aniónicas y catiónicas o camas mixtas que incluyen a los dos tipos.

Los procedimientos de **intercambio iónico** (deionización, desmineralización) eliminan la mayoría de las impurezas en forma eficiente y económica. Un compuesto de intercambio catiónico, el  $H_2R$ , convierte a los bicarbonatos, sulfatos y cloruros en sus respectivos ácidos, por ejemplo :



El ácido carbónico se descompone en dióxido de carbono ( el cuál se elimina por aireación en el descarbonador) y agua. El intercambiador aniónico puede contener una resina débil o fuertemente básica. Estas resinas adsorben ácidos sulfúrico, clorhídrico y nítrico. Las reacciones químicas pueden consistir en una adsorción completa con otro anión.



Los agentes regeneradores más comunes para las resinas de intercambio iónico son el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio al 50%. La regeneración de las resinas puede realizarse después de cada 200,000 L, dependiendo de la calidad del agua de alimentación. Las columnas de resinas retienen fosfatos y restos orgánicos. Solas o combinadas, estas sustancias pueden servir como medios de cultivo para microorganismos.

Por ejemplo, las pseudomonas pueden eliminarse parcialmente mediante recarga, pero una solución de formaldehído al 0.25% destruye la mayoría de las bacterias. La columna debe lavarse cuidadosamente y luego evaluarse para comprobar la ausencia de aldehído (con un reactivo de Schiff) antes de utilizarla para generar agua deionizada.

La capacidad de cada unidad deionizadora depende del tipo de instalación y diseño, pero es posible procesar hasta 56.8 L/min. En la figura 4. 3 se muestra en manera de diagrama, un equipo deionizador.

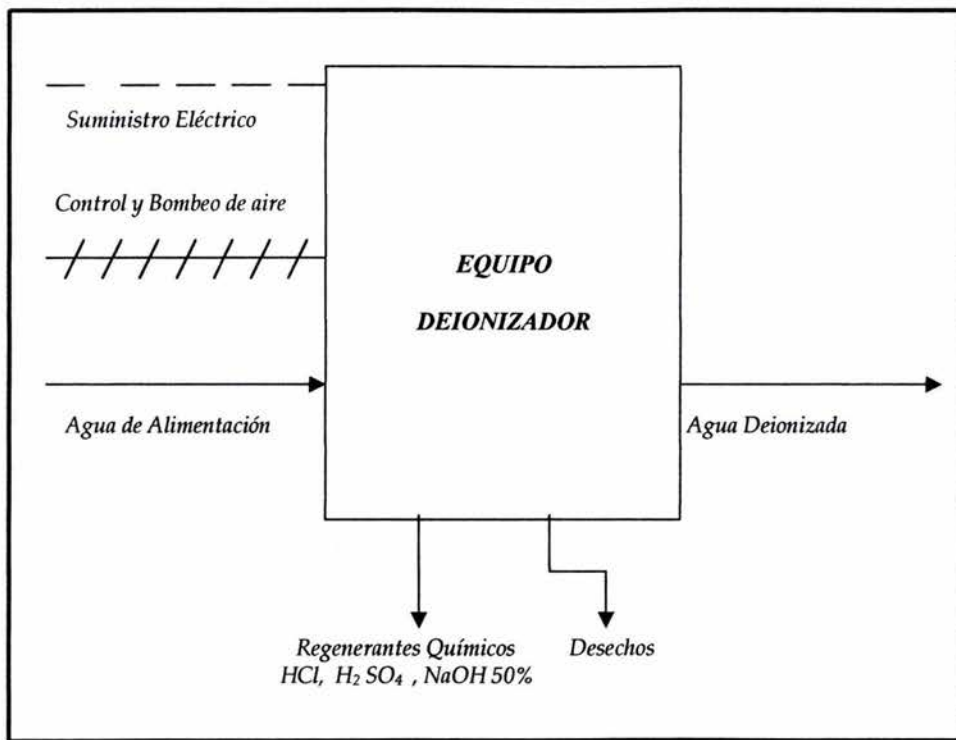


FIGURA 4.3 Representación en diagrama de un Equipo Deionizador.

## 4.7 DESTILACION

Es el método más empleado y aceptado para producir agua de alta pureza para propósitos farmacéuticos. Si una unidad de destilación es diseñada, construida y operada adecuadamente, debe dar una calidad de agua estéril y libre de pirógenos.

Es también, el método más seguro, pero a su vez, el más caro para el tratamiento de agua, envuelve altos costos para su operación y mantenimiento, razón por la cual no podría ser el mejor método de producción de agua para otros propósitos que no sean para aplicaciones críticas.

El método consiste en elevar la temperatura del agua entrante en una línea de alimentación hasta su temperatura de ebullición para que de esta manera el vapor generado pase por un separador, una subsecuente condensación por enfriamiento genera agua pura. Las impurezas generadas quedan atrás en el evaporador.

En general, un destilador convencional es un hervidor (evaporador) que contiene agua de alimentación (destilando), una fuente de calor para evaporar el agua en el evaporador, un espacio superior sobre el nivel del destilando, con superficies condensadoras para el reflujo del vapor, con lo que se retornan las impurezas no volátiles antes de que se condense vapor de agua caliente, y un condensador para eliminar el calor de vaporización, con lo que se convierte el vapor de agua en un destilado líquido.

Las características de construcción específicas de un destilador y las especificaciones del proceso afectan de manera pronunciada la calidad del destilado obtenido. Debemos considerar varios factores para su selección, como los siguientes:

- a) La calidad del agua de alimentación afecta la calidad del destilado. Controlar la calidad del agua es esencial para satisfacer las especificaciones requeridas del destilado.
- b) Las dimensiones del evaporador afectan la eficacia. Debe tener el tamaño suficiente como para proveer una baja velocidad del vapor, con lo que se reduce la conducción del destilando como una película sobre burbujas de vapor o como gotitas separadas.
- c) Las superficies condensadoras determinan la efectividad de reflujo. Deben diseñarse de modo que retiren con eficacia el arrastre a una velocidad óptima del vapor, recogiendo y retornando las gotitas más pesadas contaminadas con el destilando.
- d) La redisolución de impurezas volátiles en el destilado reduce su pureza. Por tanto, deben separarse con eficacia del vapor de agua caliente y eliminarse por aspiración hacia el drenaje o por escape hacia la atmósfera.

- e) Puede producirse la contaminación del vapor y del destilado por las partes metálicas del destilador. Los estándares actuales para destiladores de alta pureza exigen que todas las partes contactadas por el vapor o el destilado se construyan con metal revestido de estaño puro, acero inoxidable 304 o 316.

Existen tres métodos principales para la obtención de agua de alta pureza : destilación de efecto único, multiefecto y por compresión de vapor.

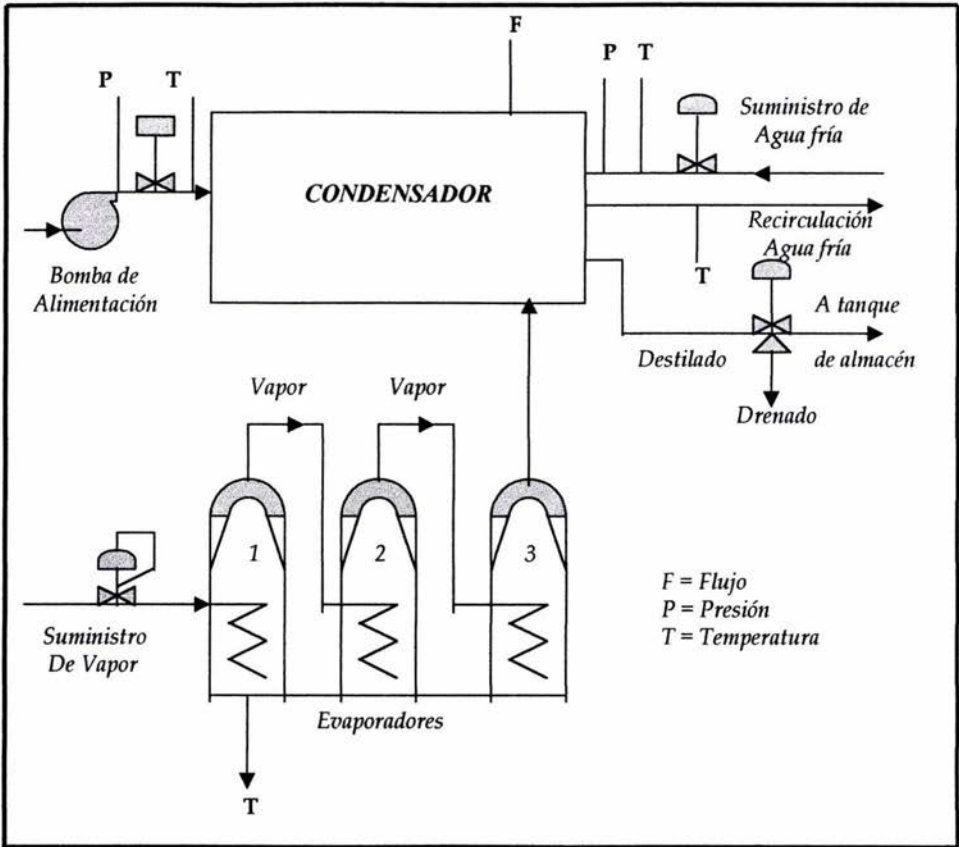
El primero de ellos consiste simplemente en un contenedor de evaporación, un separador y un condensador (intercambiador de calor), en este tipo de unidades el agua es evaporada y condensada en una sola etapa.

En la destilación multietapas se emplean dos o más evaporadores en serie, en ellos el calor latente en el vapor destilado de un efecto o etapa vaporiza el agua en la siguiente etapa (Figura 4.4) .

En la destilación por compresión de vapor se recupera el calor latente en el evaporador y se usa un compresor, para comprimir el vapor, para de este modo elevar la temperatura y presión y poder emplearlo como fuente de calor para el evaporador.

Una ventaja del uso de la destilación, es que el agua pasa por un cambio de fase a una temperatura mayor a 100° C bajo condiciones normales de presión. Esto ayuda a matar cualquier microorganismo viviente y a preservar las condiciones sanitarias del sistema.

Un cambio de fase deja atrás todas las impurezas químicas y físicas, dejando solamente vapor de agua. Después de que el vapor se condensó a agua líquida, ésta se mantiene a presiones mayores que el agua de menor pureza, minimizando, con esto la posibilidad de que el agua de mayor pureza se contamine.



**Figura 4. 4. Esquema de un Destilador de Efecto Múltiple.** En el primero se usa vapor proveniente de una fuente externa, para generar vapor bajo presión a partir de agua de alimentación; éste se usa como fuente de energía para impulsar el segundo efecto. El vapor usado para impulsar el segundo efecto se condensa mientras entrega su calor de vaporización y forma un destilado. El proceso continúa hasta el último efecto, cuando el vapor está a presión atmosférica y debe condensarse en un intercambiador de calor (condensador).

En la siguiente tabla (Tabla 4.1), se muestra de manera resumida, el fundamento, ventajas y desventajas de cada uno de los métodos de purificación de agua.

METODO	FUNDAMENTO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
ABLANDAMIENTO	La materia inorgánica soluble se elimina por precipitación o intercambio iónico mediante resinas intercambiadoras de iones.	Elimina la dureza del agua mediante intercambio iónico. Convierte las sales solubles en otras insolubles. Eliminación total de sustancias inorgánicas como sarro, Mg y Ca. Es regenerable.	No elimina sustancias orgánicas. Requiere de elevadas temperaturas para remover sílica. Solo aplicable para potabilización de aguas.
FILTRACION	Consiste en la separación de una mezcla al hacerla atravesar por una membrana filtrante de manera que las partículas cuyo tamaño exceda el tamaño de poro (0.22 micras), quedarán retenidas, en tanto que las de menor tamaño discurrirán a través de la membrana.	Retención de grandes cantidades de bacterias y partículas mayores a 0.22 micras. Requiere inversión mínima.	Los filtros deben limpiarse intermitentemente. No retiene sales ni sustancias pirogénicas. Alto riesgo de contaminación del filtro.
ULTRAFILTRACION	Este método, emplea membranas con tamaño de poro de 0.001-0.01 micrómetros. El agua fluye de manera tangencial a través de las membranas que son herméticas y retienen macromoléculas en su superficie.	Puede remover partículas y bacterias mayores que el tamaño de poro. Retiene pirógenos.	No retiene sales inorgánicas disueltas.
CARBON ACTIVADO	Funciona por adsorción de sustancias orgánicas dentro de una estructura porosa. El material está continuamente adsorbiéndose.	Separa compuestos orgánicos, aceites minerales, residuos de pesticidas dentro de un margen correcto. Eliminación de características organolépticas del agua, color, olor, sabor, turbiedad. Elimina cantidades remanentes de cloro.	El carbón activado se satura de manera que su capacidad de adsorción disminuye. No retiene pirógenos.
OZONIZACION	Oxida totalmente sustancias orgánicas e inorgánicas.	Requiere dosis mínimas de 1 ppm para eliminar sustancias como color, sabor y olor. Elimina sustancias orgánicas que podrían interactuar con el cloro para formar cloraminas y otras sustancias tóxicas.	Costo elevado. Debe ser producido in situ.

Tabla 4.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE PURIFICACIÓN DE AGUA MÁS EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

<b>METODO</b>	<b>FUNDAMENTO</b>	<b>VENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
<b>RADIACION U.V.</b>	Método físico el cual alcanza los ácidos nucleicos de los microorganismos induciendo cambios estructurales que impiden su multiplicación.	Eliminación total de bacterias y microorganismos.	El tiempo de exposición debe ser efectiva para eliminar bacterias y microorganismos. Monitoreo continuo del funcionamiento de lámparas.
<b>CLORACION</b>	Forma ácido hipocloroso al contacto con el agua, actuando como un potente desinfectante.	Elimina microorganismos en un margen considerable.	Su acción desinfectante se ve afectada por la temperatura. Es solo efectivo a pH ácido.
<b>OSMOSIS INVERSA</b>	En este método el agua se somete a presiones superiores a la osmótica, atraviesa la membrana y las impurezas quedan atrás, obteniendo agua de alta pureza.	Retiene material orgánico y sales inorgánicas con efectividad, microorganismos y pirógenos. Se obtiene agua de alta pureza. El mantenimiento es mínimo.	Alto consumo de agua. Regeneración limitada de las membranas. La calidad de agua afecta la funcionalidad de las membranas.
<b>DEIONIZACION</b>	Consiste en el intercambio iónico entre el agua y resinas las cuáles sustituyen aniones y cationes presentes en el agua por iones hidroxilo o hidronio. Se realiza por medio de camas aniónicas y catiónicas o camas mixtas.	Elimina la mayoría de las impurezas en forma eficiente y económica. Las resinas son regenerables. Retiene fosfatos y sales inorgánicas disueltas.	No retiene pirógenos ni bacterias. Alto riesgo de contaminación microbiana en las camas de intercambio iónico.
<b>DESTILACION</b>	El agua se lleva a ebullición, el cuál pasará a su fase vapor y que posteriormente será condensado y almacenado en un tanque de almacenamiento, dejando atrás los contaminantes remanentes en el agua de alimentación.	Es el método más seguro y aceptado para obtener agua de alta pureza. Elimina pirógenos y bacterias. Se puede obtener agua estéril.	Inversión inicial elevada. Posibilidad de que algunas partículas sean arrastradas en el condensado. La calidad del agua de alimentación afecta la calidad del destilado.

Tabla 4.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE PURIFICACIÓN DE AGUA MÁS EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

## **SEGUNDA PARTE**



## **5. PROGRAMA DE MONITOREO DEL SISTEMA DE AGUA EN UNA PLANTA FARMACEUTICA.**

### **5.1 ¿PARA QUE SE ESTABLECE UN PROGRAMA DE MONITOREO?**

Antes de establecer el objetivo de un programa de monitoreo, es importante tener en cuenta que éste es un instrumento planeado y diseñado para:

- Dar alcance y cumplir los requerimientos necesarios establecidos por cada empresa.
- Evaluar el desempeño del sistema para asegurar su correcto funcionamiento.
- Identificar y dar seguimiento de las fuentes de contaminación durante el sistema en operación.
- Análisis de métodos preventivos (acciones correctivas y límites de acción) cuando algún punto esté fuera de especificaciones.
- Posibles soluciones al problema.
- Identificar fuentes de error en el funcionamiento y operación del sistema en uso.
- Satisfacer a las normas establecidas por el gobierno en donde se opere.
- Aseguramiento de la calidad del producto.
- Optimización de recursos, materia prima, sistema y costos.

### **5.2 ¿PORQUÉ MONITOREAR? (Objetivo)**

Un programa de monitoreo es aquel que describe en que punto de un sistema tomar la muestra, su frecuencia, estándares de calidad y las determinaciones analíticas a realizar siguiendo procedimientos normalizados de operación (PNO's) de mantenimiento, limpieza y sanitización. Una característica muy importante de un programa de monitoreo es generar evidencia de que el sistema se comporta de manera consistente y que su desempeño no se ve afectado de manera negativa por factores externos.

Un procedimiento de muestreo debe ser escrito de manera legible y detallada, y después debe ser seguido paso a paso. El método de obtención de la muestra debe ser consistente a lo largo del sistema. En un sistema de purificación de agua, la posición de las válvulas de muestreo deben presentarse en los planos del sistema y se recomienda instalarlas antes y después de cada unidad de purificación, incluyendo los tanques de almacenamiento.

El siguiente programa de monitoreo del sistema de agua en una Planta Farmacéutica, provee la metodología operacional que se utiliza para la colección e informe de calidad del agua (Agua potable, Agua purificada, Agua por destilación baja en endotoxinas APDBE) y los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos a determinar para la red de agua.

El programa de monitoreo que se propone, tiene como objetivo cumplir con los requisitos del departamento de Garantía de Calidad y los requerimientos farmacopéicos que aplica para "Agua para uso farmacéutico".

El programa está apoyado en procedimientos detallados para el análisis, manejo de muestras y formatos de reporte de resultados.

El programa de monitoreo para el sistema de agua tiene las siguientes características:

- Se desarrolla sobre bases científicas en el área farmacéutica.
- Se estructura en base al cumplimiento de requerimientos mínimos nacionales.
- Armoniza el marco nacional vigente con estándares internacionales.

### **5.3 IMPORTANCIA DEL AGUA COMO SISTEMA CRITICO.**

Como hemos mencionado anteriormente, el agua es el componente de la mayoría de las formas farmacéuticas, se le utiliza como materia prima en la fabricación de medicamentos, o como vehículo.

Por esta razón, es importante seguir paso a paso y detalladamente un programa de monitoreo sobre el sistema de agua, el cuál nos permita decir que el agua que se esta empleando, cumple las especificaciones farmacopéicas y que en caso de cumplirlas, podrá ser evidencia de que nuestro sistema de purificación está operando dentro de los límites establecidos por el laboratorio.

De acuerdo a la política de cada laboratorio, se establecen límites de acción y límites de corrección, los cuáles permitirán al sistema , operar dentro de márgenes establecidos, con el fin de asegurar la calidad del producto. Un error, por parte del analista, inspector o cualquiera de las áreas que se encuentren involucradas, llevará posteriormente a una investigación exhaustiva de la fuente de error, un posible reanálisis o la inspección física del sistema de purificación, implicando pérdidas económicas, al suspender de manera indefinida el proceso de manufactura.

A continuación, se describen las consecuencias que podría llevar un mal seguimiento de un programa de monitoreo, así como el impacto en una planta farmacéutica y la salud del consumidor si se llegase a aprobar un lote de agua mal analizado:

-El agua estéril puede serlo en el momento de su producción, pero puede perder esta propiedad si se le conserva de forma inapropiada, para conservarla estéril, es necesario que el agua esté a una temperatura aproximada a los 80 °C de manera constante con el fin de evitar el crecimiento de microorganismos, además debe ser recirculada y no ser usada por un período mayor a 24 horas.

-Al aprobar un lote de agua con alto contenido de sólidos, causaría un efecto laxante en el consumidor, y se promovería la acumulación de sarro en las tuberías.

-Al aprobar un lote de agua con exceso de sulfatos, causaría un efecto purgante en el consumidor, además de corroer los drenajes, provocado el tiempo de retención de los desechos de la planta.

- Al aprobar un lote de agua con un alto índice de cloruros, aceleraría la corrosión de tuberías, y daría un sabor salino al agua.

-Un alto índice de pirógenos en agua para inyectables, provocaría reacciones fébriles e inflamatorias al llegar al torrente sanguíneo. Comúnmente, las aguas superficiales están contaminadas por las descargas residuales e industriales y en ellas se pueden encontrar coliformes, su presencia nos indica contaminación fecal.

#### 5.4 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA.

La Planta Farmacéutica que a continuación se describe, cuenta con todos los medios e instalaciones necesarias para operar y exportar sus medicamentos, además que tiene una preocupación muy grande por satisfacer los requerimientos mínimos establecidos por la legislación sanitaria.

Actualmente tiene en operación, un **Sistema de Purificación de Agua** (Figura 5.1) que se basa en los procesos de obtención de agua pura descrita en el capítulo 4, éstos son:

-Filtración :

- Una unidad de filtración por Arena.
- Una unidad de filtración por Carbón Activado granular.
- Cartuchos de filtración de 10 µm
- Cartuchos de filtración absoluta de 0.22 µm (inyectables)

-Una unidad de Intercambio Iónico:

-Columna Aniónica y Catiónica precedida por una unidad de Lecho Mixto.

-Una unidad de Radiación Ultravioleta.

-Un Destilador de Efecto Multietapas.

Para tener una descripción más detallada sobre la ubicación de las instalaciones de esta Planta Farmacéutica que llamaremos Laboratorios S.A de C.V, a continuación se presenta el croquis de sus instalaciones (Figura 5.2) para tener una visión más amplia sobre la ubicación de las áreas en donde se encuentran los puntos de uso de los cuáles se obtienen las muestras de agua.

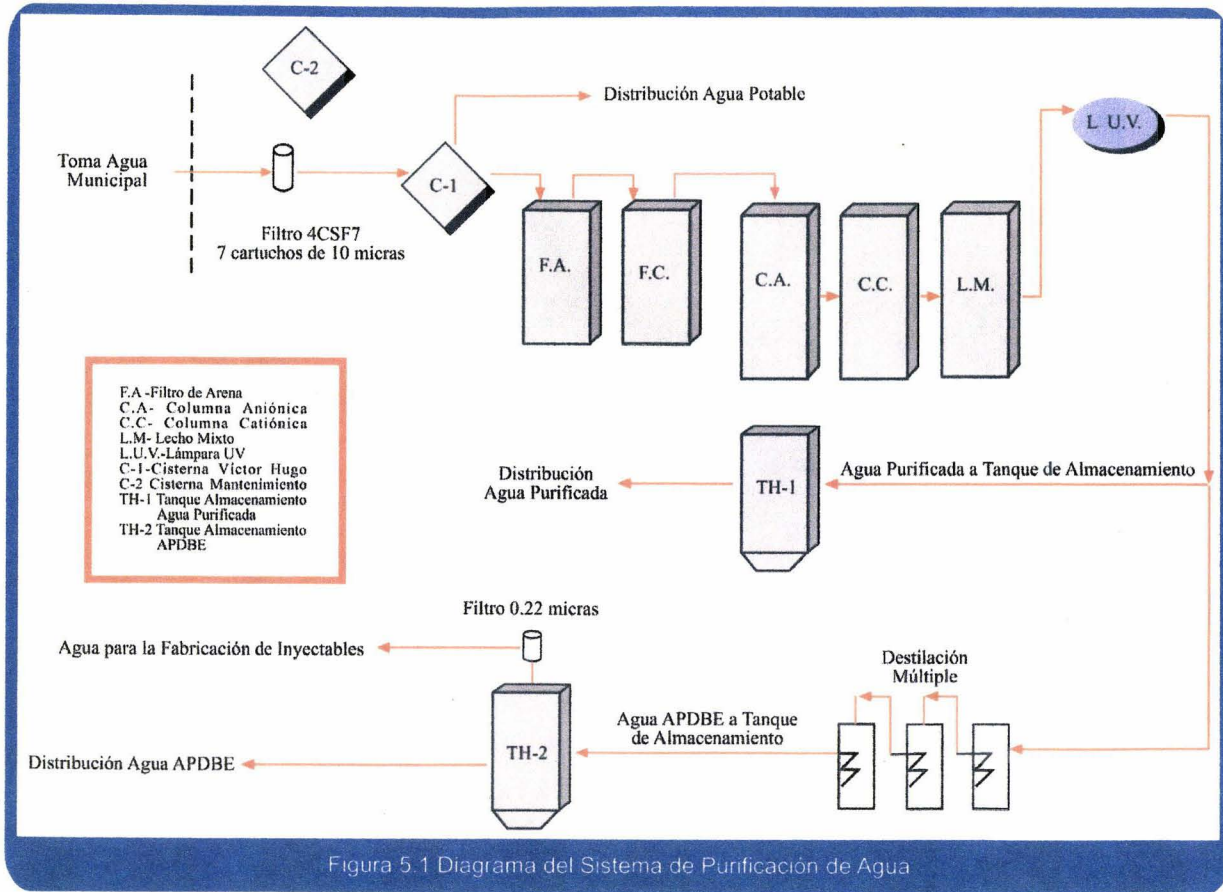
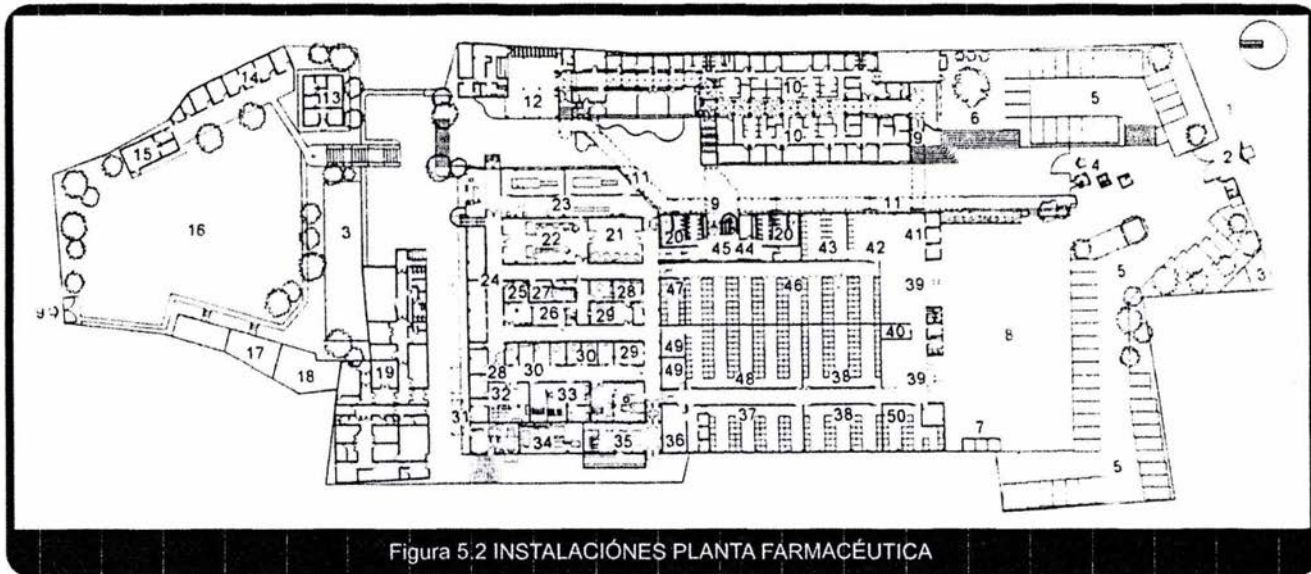


Figura 5.1 Diagrama del Sistema de Purificación de Agua

**Ubicación de áreas y departamentos :**

1	Calzada de Tlalpan	26	Esclusa Beta
2	Acceso General	27	Lavado de Ropa Beta
3	Subestación	28	Area Fabricación Beta
4	Caseta de Vigilancia Tlalpan	29	Lavado de Material y Equipo Beta
5	Estacionamiento	30	Esclusa Oncológicos
6	Plaza Principal	31	Vestidores Oncológicos
7	Cisterna C-2 Mantenimiento	32	Lavado de Ropa Oncológicos
8	Patio Mantenimiento	33	Area Fabricación Oncológicos
9	Caseta de Vigilancia Victor Hugo	34	Lavado Material Oncológicos
10	Area Administrativa	35	Autoclave Oncológicos
11	Pasillo Cubierto	36	Pesado y Surtido
12	Comedor	37	Fabricación Materia Prima
13	Bioterio	38	Material de Empaque
14	Archivo Muerto	39	Andén de Carga y Descarga
15	Cisterna C-1 Victor Hugo	40	Devoluciones
16	Jardín	41	Desperdicios
17	Sistema Purificador de Agua	42	Surtido
18	Area de Caldera	43	Muestra Médica
19	Garantía de Calidad Pharma	44	Enfermería
20	Sanitarios y Vestidores	45	Vestibulo
21	Líquidos	46	Almacén Producto Terminado
22	Acondicionamiento Líquidos	47	Cuarto de Estabilidad
23	Sólidos	48	Almacén Materia Prima
24	Microbiología	49	Validación
25	Control de Calidad Beta-Lactámicos	50	Cuarentena de Materia Prima

**UBICACIÓN DE ÁREAS Y DEPARTAMENTOS**



## **5.5 PROGRAMA DE MONITOREO DEL SISTEMA DE AGUA EN UNA PLANTA FARMACEUTICA.**

Para realizar el programa de monitoreo del Sistema de Agua en una Planta Farmacéutica, es necesario, en primera instancia, desarrollar y seguir paso a paso los siguientes procedimientos normalizados de operación y la metodología descrita, al término de su seguimiento en el orden en como aparecen, se determina si el agua puede usarse o no en la fabricación de medicamentos.

*1 -Procedimiento de Operación del Sistema Purificador de Agua para la Obtención de Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación Baja en Endotoxinas "APDBE".*

CÓDIGO: 3.PRO.04.023-01

*2 -Procedimiento de Lavado y Esterilización de Material de Vidrio para Análisis Físicoquímico y Microbiológico del Agua.*

CÓDIGO: 5.GC.04.023-08

*3 -Procedimiento de Muestreo de Agua Potable, Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación Baja en Endotoxinas APDBE.*

CÓDIGO : 7.GC.04.023-11

*4 -Procedimiento Normalizado de Operación para Análisis Físicoquímico de Agua Potable.*

CÓDIGO : 1.221

*5 -Procedimiento Normalizado de Operación para Análisis de Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación Baja en Endotoxinas.*

CÓDIGO :1605048500

*6 -Método General de Análisis Bacteriológico del Agua MMG-17.*

CÓDIGO : 2.MG.CC03



LABORATORIOS S.A DE C.V                      PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN			
TÍTULO : PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DEL SISTEMA PURIFICADOR DE AGUA PARA OBTENCIÓN DE AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS (APDBE)			F. EMISIÓN: JULIO 2003
CLASIFICACIÓN: GENERAL			F. REVISIÓN: JULIO 2005
DEPARTAMENTO : PRODUCCIÓN			F. APLICACIÓN: JULIO 2003
ACTIVIDAD: OPERACIÓN SISTEMA PURIFICADOR DE AGUA			F. VIGENCIA: JULIO 2005
ELABORÓ:			CÓDIGO: 3.PRO.04.023-01
REVISÓ:			HOJA 1/3
AUTORIZACIÓN:			Vo. Bo.
JEFE DE PRODUCCIÓN	GTE. DE PRODUCCIÓN	DIR. OPERACIONES	RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, DOCUMENTACIÓN</b>			
<p><b>1. OBJETIVO</b></p> <p>1.1 Describir la operación del Sistema Purificador de Agua .</p> <p><b>2. ALCANCE</b></p> <p>2.1 Este procedimiento aplica para el personal de las áreas de Producción (técnicos) y Garantía de Calidad (Q. Analista).</p> <p><b>3. RESPONSABILIDAD</b></p> <p>3.1 Es responsabilidad de todo el personal involucrado en la operación del sistema conocer y dar seguimiento a este procedimiento.</p> <p><b>4. PROCEDIMIENTO</b></p> <p><b>4.1 PROCESO DE DESMINERALIZACIÓN PARA OBTENER AGUA PURIFICADA:</b></p> <p>4.1.1 Verificar que la válvula (A) este abierta para que el Agua Potable pueda pasar al Filtro de Arena (FA). Abrir válvula (B).</p> <p>4.1.2 Verificar que las válvulas del Filtro de Arena (FA) y Filtro de Carbón (FC) se encuentran en posición de servicio para permitir el paso del Agua Suavizada hacia el Intercambiador Iónico (Lecho Mixto)</p> <p>4.1.3 Verificar que las válvulas (101) y (1) del Lecho Mixto estén abiertas y que las válvulas (RS1) y (RA1) estén cerradas</p> <p>4.1.4 Verificar que la Conductividad en el conductímetro sea menor a 1.3 microsiemens, si es mayor a esta lectura, enjuagar las resinas por 30 minutos y verificar la Conductividad nuevamente.</p> <p>Si la lectura es mayor a 1.3 microsiemens realizar otro enjuague. Sólo se podrá hacer como máximo dos enjuages. Si continúa una lectura mayor al limite establecido, detener el sistema y comenzar la Regeneración de Resinas</p> <p><b>4.2 PROCESO DE ACUMULACION DE AGUA PURIFICADA:</b></p> <p>4.2.1 Mantener en posición de servicio la válvula del Tanque (TH-1) para iniciar la recolección de Agua.</p> <p>Esta operación se deberá efectuar un día antes y conservarla en recirculación a una temperatura de 70 a 80 °C registrando la fecha y hora de inicio, así como la fecha y hora de término en la bitácora de registro PUR-001-APDBE.</p>			

LABORATORIOS S.A DE C.V                      PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN			
TÍTULO : <b>PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DEL SISTEMA PURIFICADOR DE AGUA PARA OBTENCIÓN DE AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS (APDBE)</b>			F. EMISIÓN: JULIO 2003
			F. REVISIÓN: JULIO 2005
CLASIFICACIÓN: <b>GENERAL</b>			F. APLICACIÓN: JULIO 2003
DEPARTAMENTO : <b>PRODUCCIÓN</b>			F. VIGENCIA: JULIO 2005
ACTIVIDAD: <b>OPERACIÓN SISTEMA PURIFICADOR DE AGUA</b>			CÓDIGO: 3.PRO.04.023-01
ELABORÓ:			HOJA 2/3
	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
JEFE DE PRODUCCIÓN	GTE. DE PRODUCCIÓN	DIR. OPERACIONES	RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, DOCUMENTACIÓN</b>			
4.2.2 Tomar muestras para control Químico y Microbiológico de los puntos de uso Q/M D01, Q/M D02, Q/M D03, Q/M D04 y Q/M D04 C/F			
4.2.3 Elaborar la solicitud de análisis correspondiente y dar aviso al inspector de calidad para su muestreo en los puntos de uso indicados. En este momento se deberá asignar No. De Control al Agua Purificada para cada punto de uso mismo que hará las veces de número de lote de la misma.			
4.2.3 Si el agua de las muestras de los puntos de uso no cumpliera con la especificación de Conductividad la cual debe ser menor a 1.3 microsiemens, de manera inmediata detener el sistema y drenar toda el agua acumulada en el tanque de Agua Purificada (TH-1) y retirar el banco de Resistencias para inspección física del mismo, si se encuentra este deteriorado, reemplazarlo de manera inmediata.			
<b>4.3 PROCESO DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA POR DESTILACION ("APDBE")</b>			
4.3.1 Abrir las válvulas (VCD03) y (VCI04) manteniendo cerradas las válvulas (VCI03), (C01) y (C02).			
4.3.2 Prender la bomba del tanque de Agua Desionizada. Observar en la mirilla de nivel que el destilador está lleno.			
4.3.3 Prender la bomba del sistema de enfriamiento y el ventilador de la torre de enfriamiento. Al prender la bomba,asegurar que se haya abierto la válvula solenoide de paso de vapor hacia el destilador.			
4.3.4 Accionar a la posición de encendido los dos interruptores (cola de rata) ubicados en el tablero de control del destilador de manera que la válvula solenoide permita el paso del vapor al interior del destilador e iniciar la destilación.			
4.3.5 Antes de iniciar la acumulación de "APDBE" en el tanque de Almacenamiento de Agua destilada, drenar el sistema durante 10 minutos por la válvula VC101.			
<b>4.4 PROCESO DE ACUMULACION DE AGUA PURIFICADA POR DESTILACION "APDBE"</b>			
4.4.1 Destilar y recolectar en el tanque de Agua Destilada (TH-2) la cantada de agua "APDBE" necesaria que se vaya a utilizar. Esta operación se deberá efectuar un día antes y conservarla a una temperatura de 70 a 80 °C registrando la fecha y hora de inicio, asi como la fecha y hora de término en la bitácora de registro PUR-001-APDBE.			
4.4.2 Una vez recolectada la cantidad suficiente mantenerla en recirculación para evitar crecimiento bacteriano.			
4.4.3 Tomar muestra para Control Químico y Microbiológico de los puntos : Q/M I02, Q/MI03, Q/M I04, Q/M I05, Q/M I06, Q/M I07 y Q/M I08.			

LABORATORIOS S.A DE C.V				PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN			
TITULO : PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DEL SISTEMA PURIFICADOR DE				F. EMISIÓN: JULIO 2003			
AGUA PARA OBTENCIÓN DE AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR				F. REVISIÓN: JULIO 2005			
DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS (APDBE)				F. APLICACIÓN: JULIO 2003			
CLASIFICACIÓN: GENERAL				F. VIGENCIA: JULIO 2005			
DEPARTAMENTO : PRODUCCIÓN				CÓDIGO: 3.PRO.04.023-01			
ACTIVIDAD: OPERACIÓN SISTEMA PURIFICADOR DE AGUA				HOJA 3/3			
ELABORÓ:		REVISÓ:		AUTORIZACIÓN:		Vo. Bo.	
JEFE DE PRODUCCIÓN		GTE. DE PRODUCCIÓN		DIR. OPERACIONES		RESPONSABLE SANITARIO	
<b>DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, DOCUMENTACIÓN</b>							
<p>4.4.4 Elaborar la solicitud de análisis correspondiente y dar aviso al inspector de garantía de Calidad para su muestreo en los puntos indicados. En este momento se deberá asignar No. De Control al "APDBE" por cada punto de uso mismos que hará las veces de No. De Lote dela misma.</p> <p>4.5 El agua que se muestrea en la fecha solo podrá ser utilizada en un período no mayor a 24 horas para operaciones de llenado o lavado, en caso de que la misma no sea utilizada o de que exista cualquier remanente, deberá ser recirculada siguiendo con lo que indique el procedimeinto 2. PR.02.051 para su sanitización.</p> <p><b>5. HISTÓRICO DE CAMBIOS.</b></p> <p>5.1 Se actualiza el procedimiento incluyendo la válvula 101 de Lecho Mixto.</p> <p><b>6. BIBLIOGRAFÍA</b></p> <p>*SSA, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima edición, 2000, Tomo I</p> <p>*Manual de Operación del Sistema de Destilación PKW Mod. PJYWATER 2500.</p>							

LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TITULO : <b>PROCEDIMIENTO DE LAVADO Y ESTERILIZACIÓN DE MATERIAL DE VIDRIO PARA ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO DE AGUA.</b>		F. EMISIÓN: JUNIO 1997	
CLASIFICACIÓN: GENERAL		F. REVISIÓN: OCTUBRE 2003	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2003	
ACTIVIDAD: LAVADO Y ESTERILIZACIÓN		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2005	
ELABORÓ:		CÓDIGO: 5.GC.04.023-08	
REVISÓ:		HOJA 1/1	
AUTORIZACIÓN:		Vo. Bo.	
QUÍMICO DE VALIDACIÓN	JEFE DE ASEG. DE CALIDAD Y VALIDACIÓN	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GTÍA DE CALIDAD Y RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
<b>1. OBJETIVO</b>			
1.1 Describir el procedimiento de lavado y esterilización de material de vidrio empleado para el análisis fisicoquímico y microbiológico de muestras de agua.			
<b>2. ALCANCE</b>			
2.1 Este procedimiento aplica para el área de Garantía de Calidad.			
<b>3. RESPONSABILIDAD</b>			
3.1 Es responsabilidad del personal involucrado en el lavado de material (técnico) cumplir este procedimiento.			
<b>4. PROCEDIMIENTO</b>			
4.1 Lavado :			
4.1.1 Para la limpieza del material se deberán usar soluciones alcalinas tales como hidróxido de potasio en alcohol o detergentes sintéticos como el extran alcalino.*			
4.1.2 Realizar el lavado de material con las soluciones indicadas usando guantes y permitir el contacto con el material por no más de 10 minutos. Posteriormente, enjuagar el material abundantemente con agua corriente y después realizar un segundo enjuague con agua destilada. Secar el material en estufa a una temperatura de 105 °C.			
4.2 Esterilización en Autoclave:			
4.2.1 Seguir las instrucciones del fabricante para la operación del autoclave.			
4.2.1 Esterilizar el material de vidrio a 273 °F (121 °C) a 15 PSI por un periodo de 20 minutos.**			
* = Debido a que este tipo de soluciones son muy reactivas, se deberán manejar con las medidas de precaución establecidas por cada departamento y asimismo, se deberán conservar en envases de plástico.			
** = Se deberán colocar cintas testigo en el material sometido a esterilización para tener la seguridad de que el material alcanzó dicha temperatura y presión en el autoclave.			
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b>			
*SSA, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima edición, 2000, Tomo I			

## **5.6 TECNICA DE MUESTREO (Condiciones generales a tomar en cuenta al momento del muestreo)**

-Identificar inmediata y claramente las muestras. En la mayoría de los casos es mejor emplear un número consecutivo y de ser posible una clave para indicar el estudio al que pertenecen dichas muestras ( por ejemplo, Q/M 47, químico y microbiológico toma 47).

- Las muestras se deberán tomar en los sitios de mayor turbulencia, o después de ésta, lo cual asegura homogeneidad en el cuerpo de agua.

-Evitar tomar muestras en sitios muy cercanos a la pared o superficie del cuerpo de agua, por ejemplo; en tanques de almacenamiento y cisternas se sumerge el vástago muestreador en forma vertical dirigido aproximadamente hacia el centro del seno del líquido.

-No deben de recogerse depósitos o materiales de las paredes o superficies de agua; así como tampoco es recomendable tomar partículas grandes o no usuales.

-Aunque los recipientes de muestreo deberán ser enjuagados con agua destilada en el laboratorio, se recomienda que se empleen los mismos recipientes para muestreo de agua potable, purificada y agua baja en endotoxinas con el fin de evitar contaminación por residuos.

-Estos procedimientos se complementan con el PNO que se propone más adelante en donde se establece el tipo de envase, volumen de muestra y su preservación .

Para muestras con análisis Bacteriológico:

Para la recolección de este tipo de muestras, se recomienda utilizar un vástago de acero inoxidable, de diferente longitud y con guía para abrir y cerrar manualmente el frasco de vidrio a cualquier profundidad.

El recipiente se coloca a presión en las abrazaderas del vástago ( sin abrir el frasco), asegurándose que quede completamente fijo el recipiente y evitar la pérdida del mismo.

Se retira el capuchón de papel de aluminio del frasco sujetando con las uñas superiores del vástago el tapón, atornillando las uñas para asegurar el abrir y cerrar el frasco sin dificultad alguna. El frasco no debe cerrarse ni abrirse antes de introducirlo al cuerpo de agua e incluso al cerrarlo no se deberá volver abrir.

Se introduce en forma vertical el vástago hasta tapar completamente el frasco, aproximadamente 3 cm de profundidad entre la superficie del agua y el tapón del frasco, se jala la guía hacia arriba para abrir, calculando el llenar las  $\frac{3}{4}$  partes del recipiente, bajar nuevamente la guía, cerrando el frasco, se retira el vástago en forma vertical, por último se retira el frasco del vástago colocándose el capuchón de papel de aluminio.

LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TITULO :		F. EMISIÓN: JUNIO 1995	
PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE AGUA POTABLE, AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS		F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002	
CLASIFICACIÓN: GENERAL		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004	
ACTIVIDAD: MUESTREO, CONTROL E IDENTIFICACIÓN		CÓDIGO : 7.GC.04.023-11	
ELABORÓ:		HOJA 1/5	
REVISÓ:		Vo. Bo.	
AUTORIZACIÓN:			
QUÍMICO DE VALIDACIÓN	JEFE DE ASEG. DE CALIDAD Y VALIDACIÓN	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD Y RESPONSABLE SANITARIO
DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, GARANTÍA DE CALIDAD			
<b>1. OBJETIVO</b>			
1.1 Describir el procedimiento para el muestreo de diferentes tipos de agua: Agua Potable, Agua Purificada y Agua Purificada por destilación Baja en Endotoxinas.			
<b>2. ALCANCE</b>			
2.1 Este procedimiento aplica para las tomas de agua presentes en las áreas de Betalactámicos, Farma y Oncológicos, así como las áreas a donde existan tomas de Agua Potable.			
<b>3. RESPONSABILIDAD</b>			
3.1 Es responsabilidad de todo el personal involucrado (inspector, operador y químicos analistas) cumplir este procedimiento.			
<b>4. PROCEDIMIENTO</b>			
4.1 El material que se ocupe para análisis químico deberá estar completamente limpio y seco de acuerdo al procedimiento 5.GC.04.023-08			
4.2 El material que se ocupa para análisis microbiológico deberá estar esterilizado según el procedimiento 5.GC.04.023-08			
4.3 Identificación; las tomas de muestras están numeradas de acuerdo al siguiente listado:			
*Las aguas purificadas tendrán las claves : D01, D02, D03 D04 y D04 C/f			
*Las aguas destiladas bajas en endotoxinas tendrán las claves : I02, I03, I04, I05, I06, I07 e I08			
*Las aguas potables tendrán los números 7, 8 31-49 anteponiendo QM (Q= Análisis Químico, M= Análisis Microbiológico)			
4.4 Toma de las muestras			
4.4.1 Hacer una inspección visual del estado de los tanques, tuberías, mangueras, salidas etc.			
4.4.2 Revisar bitácoras de sanitización.			
4.4.3 Realizar el muestreo de agua potable, agua purificada y agua purificada por destilación baja en endotoxinas			
4.4.4 En las tomas 7 (filtro de arena) y 8 (filtro de carbón) realizar el muestreo estando el sistema en operación normal.			

LABORATORIOS S.A DE C.V				PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN			
TITULO :				F. EMISIÓN: JUNIO 1995			
PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE AGUA POTABLE, AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS				F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002			
CLASIFICACIÓN: GENERAL				F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002			
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD				F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004			
ACTIVIDAD: MUESTREO, CONTROL E IDENTIFICACIÓN				CÓDIGO : 7.GC.04.023-11			
ELABORÓ:				HOJA 2/5			
REVISÓ:		AUTORIZACIÓN:		Vo. Bo.			
QUÍMICO DE VALIDACIÓN		JEFE DE ASEG. DE CALIDAD Y VALIDACIÓN		GTE. GARANTÍA DE CALIDAD		DIR. GARANTÍA DE CALIDAD Y RESPONSABLE SANITARIO	
DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, GARANTÍA DE CALIDAD							
<p>4.4.5 La persona encargada de hacer el muestreo de agua, deberá lavarse las manos previamente con agua y jabón así como sanitizarse las manos con alcohol al 70 %, la persona que coloque la espiga, deberá usar guantes estériles. Localizar la toma a muestrear, abrir la llave de salida y dejar xcorrer el agua por un espacio aproximado de dos minutos. Para el análisis químico retirar con precaución el tapón del frasco y tomar aproximadamente 500 mL enjuagando dos veces . Para el análisis microbiológico retirar con cuidado el papel aluminio del matraz estéril y tomar 250 mL teniendo precaución de no tocar los bordes del matraz con los dedos.</p> <p><b>Toma de Agua Potable :</b></p> <p>Localizar la toma, abrir la llave, dejar drenar agua por dos minutos, enjuagar dos veces el frasco y tomar 500 mL de muestra para análisis químico, en un matraz estéril se toma otra muestra de 250 mL para microbiología, retirando con precaución el papel aluminio sin tocar el borde con los dedos.</p> <p><b>Muestreo de cisternas :</b></p> <p>Localizar la cisterna (C-1 ó C-2), abrirla e introducir el muestreador de líquidos perfectamente limpio, tomar muestra y enjuagar dos veces, volver a tomar muestra para depositarla en frascos y matraces estériles. Tomar 1 L para análisis químico y 250 mL para análisis microbiológico.</p> <p><b>NOTA 1 :</b> Para las aguas potables de cisternas y de comedor se hace el análisis químico completo los Lunes, y de Martes a Viernes solo se determina cloro libre a las cisternas. Cuando en el análisis microbiológico haya resultados fuera de especificación, se procederá al análisis diario después de efectuada la acción correctiva con el propósito de evaluar, para luego continuar con el mismo sistema de muestreo.</p> <p><b>NOTA 2:</b> En las posiciones I02, I03, I04, I05, I06, I07 e I08 de agua purificada por destilación baja en endotoxinas que se utiliza en el lavado del equipo de llenado y frasco de inyectables, se realizarán pruebas de pirógenos por LAL solicitada por el departamento correspondiente. El análisis se solicitará por medio de una boleta de solicitud de análisis, y el encargado de muestrear el agua será quien tome la muestra.</p> <p>El encargado de tomar la muestra deberá de ir con cubrebocas, zapatos de seguridad, cubrepele y guantes. La muestra deberá ser de 250 mL para el análisis.</p>							

LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TÍTULO :		F. EMISIÓN: JUNIO 1995	
PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE AGUA POTABLE, AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS		F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002	
CLASIFICACIÓN: GENERAL		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004	
ACTIVIDAD: MUESTREO, CONTROL E IDENTIFICACIÓN		CÓDIGO : 7.GC.04.023-11	
ELABORÓ:		AUTORIZACIÓN:	
REVISÓ:		Vo. Bo.	
QUÍMICO DE VALIDACIÓN		GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	
JEFE DE ASEG. DE CALIDAD Y VALIDACIÓN		DIR. GARANTÍA DE CALIDAD Y RESPONSABLE SANITARIO	
DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, GARANTÍA DE CALIDAD			

EL MUESTREO SE HARÁ EN LAS TOMAS Y EN LOS DÍAS QUE A CONTINUACIÓN SE MUESTRA:

AGUA PURIFICADA (DEIONIZADA)

TOMA	AREA	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES
D01	Sólidos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
D02	Beta Lavado de Ropa	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
D03	Fabricación Materia Prima	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
D04**	Líquidos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M

AGUA PURIFICADA POR DESTILACION BAJA EN ENDOTOXINAS

I02	Lavadora de Frasco de Anti-bióticos (Beta-Lactámicos)	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
I03	Lavadora de Frasco Cozulli (Oncológicos)	Q/M	***	***	***	***
I04	Aislador (Oncológicos)	Q/M	***	***	***	***
I05	Autoclave (Oncológicos)	Q/M	*	*	*	*
I06	Lavadora de Frasco Steriline (Oncológicos)	Q/M	***	***	***	***
I07	Autoclave (Beta-Lactámicos)	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
I08	Tarja (Beta-Lactámicos)	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M

\* = Cuando se solicita ( se hace análisis Q/M ) Q= Químico M = Microbiológico

Para las aguas purificadas por destilación baja en endotoxinas, producción deberá solicitar el análisis de pirógenos.

\*\* = esta agua se analizará microbiológicamente antes y después del filtro.

\*\*\* = Cuando se requiera para fabricación.



LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TITULO :		F. EMISIÓN: JUNIO 1995	
PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE AGUA POTABLE, AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS		F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002	
CLASIFICACIÓN: GENERAL		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004	
ACTIVIDAD: MUESTREO, CONTROL E IDENTIFICACIÓN		CÓDIGO : 7.GC.04.023-11	
ELABORÓ:		HOJA 4/5	
REVISÓ:		Vo. Bo.	
AUTORIZACIÓN:		DIR. GARANTÍA DE CALIDAD Y RESPONSABLE SANITARIO	
QUÍMICO DE VALIDACIÓN	JEFE DE ASEG. DE CALIDAD Y VALIDACIÓN	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	
DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, GARANTÍA DE CALIDAD			

EL MUESTREO SE HARÁ EN LAS TOMAS Y EN LOS DÍAS QUE A CONTINUACIÓN SE MUESTRA

AGUA POTABLE						
TOMA	AREA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES
Q/M 7	Filtro de Arena	*	*	*	*	*
Q/M 8	Filtro de Carbón	M	M	M	M	M
Q/M 31	Caseta Vigilancia Victor Hugo	M	-	-	-	-
Q/M 32	Cisterna C-1 Victor Hugo	Q/M	Cl	Cl	Cl	Cl
Q/M 34	Cisterna C-2 Patio Mantenimiento	Q/M	Cl*	Cl*	Cl*	Cl*
Q/M 35	Comedor	Q/M	M	M	M	M
Q/M 36	Almacén Materia Prima	M	-	-	-	-
Q/M 39	Fabricación Materia Prima	M	-	-	-	-
Q/M 40	Bioterio	M	-	-	-	-
Q/M 42	Lavado de Ropa Oncológicos	M*	*-	*-	*-	*-
Q/M 43	Líquidos	M	-	-	-	-
Q/M 44	Sólidos	M	-	-	-	-
Q/M 45	Beta-Lactámicos Lavado de Ropa	M	-	-	-	-
Q/M 47	Control de Calidad Beta-Lactámicos	M	-	-	-	-
Q/M 49	Lavado de Material Oncológicos	Q/M	-	-	-	-
V-47	Patio Mantenimiento	Q/M	M	M	M	M

\* = Cuando se solicita (se hace análisis Q/M ) Q = Químico M = Microbiológico.

Para las aguas purificadas por destilación baja en endotoxinas, producción deberá solicitar el análisis de pirógenos.

Cl = Análisis de cloro libre.

<b>LABORATORIOS S.A DE C.V                      PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN</b>			
TITULO : <b>PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE AGUA POTABLE, AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS</b>			F. EMISIÓN: JUNIO 1995
CLASIFICACIÓN: <b>GENERAL</b>			F. REVISION: OCTUBRE 2002
DEPARTAMENTO : <b>GARANTÍA DE CALIDAD</b>			F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002
ACTIVIDAD: <b>MUESTREO, CONTROL E IDENTIFICACIÓN</b>			F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004
ELABORÓ:			CÓDIGO : 7.GC.04.023-11
REVISÓ:			HOJA 5/5
AUTORIZACIÓN:			Vo. Bo.
QUÍMICO DE VALIDACIÓN	JEFE DE ASEG. DE CALIDAD Y VALIDACIÓN	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD Y RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: PRODUCCIÓN, GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
<b>5. ALMACÉN, MANEJO DE MUESTRAS Y PRECAUCIONES.</b>			
5.1 Las muestras de Agua Potable, Agua Purificada y Agua por destilación baja en endotoxinas (APDBE) se deberán coleccionar en envases de vidrio perfectamente limpio y seco para análisis fisicoquímico , y esterilizado para análisis microbiológico ( seguir proc. 5.GC.04.023-08 ).			
5.2 El tiempo límite de uso deberá ser menor a 24 horas a partir de la hora de muestreo.			
5.3 Evitar la exposición prolongada a la luz solar y transportarlas en cajas adecuadas para evitar pérdidas de muestra por movimiento, en caso de no ser analizadas inmediatamente, mantenerlas en refrigeración aproximadamente a 4 °C.			
5.4 Para evitar los cambios producidos por la proliferación de organismos, la muestra se deberá mantener en la oscuridad ( envolver con papel aluminio)			
5.5 Enviar las muestras al departamento de Garantía de Calidad para su análisis fisicoquímico y microbiológico.			

## **6. METODOLOGÍA EMPLEADA PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS Y MICROBIOLÓGICOS PARA AGUA POTABLE, AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACION BAJA EN ENDOTOXINAS (APDBE).**

### **6.1 INTRODUCCION**

Cabe mencionar que hasta ahora hemos descrito el método de obtención de Agua y el procedimiento de muestreo, sin embargo, el siguiente paso del monitoreo tiene como objetivo el evaluar el agua para determinar si puede emplearse en la fabricación de medicamentos y para ello, es necesario satisfacer los requerimientos farmacopéicos que aplica para "Agua para uso farmacéutico" y otros requisitos reglamentarios que aplica para Agua Potable según la NOM-127-SSA1-1994 mencionada en el capítulo 3.

Antes de desarrollar la metodología empleada para la determinación de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, unos de los requerimientos farmacopéicos que aplica para Agua Purificada y Agua Purificada por Destilación Baja en Endotoxinas, es la determinación de TOC (Total Organic Carbon) o Carbono Orgánico Total, para ello es necesario hacer una descripción general sobre este método de análisis que se ha implementado en los últimos años en la Industria farmacéutica y que además sustituye otros parámetros a determinar.

### **6.2 Carbono Orgánico Total (TOC).**

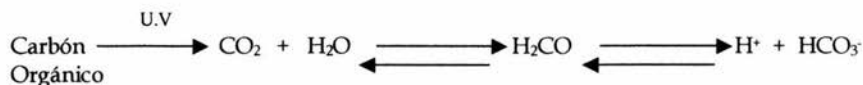
#### Generalidades:

En Junio de 1996, el Subcomité de Agua y Parenterales y la Convención de la USP, votaron para cambiar las viejas monografías para el agua. Estos cambios especificaron tanto las características de la calidad del agua como los métodos analíticos. Llegaron a la conclusión de que el Carbono Orgánico Total (TOC) es un sustituto de la prueba química húmeda de Sustancias Oxidables. En Mayo de 1998 se implementó la prueba TOC como requerimiento del agua para inyectables y agua purificada y apareció publicado en el Octavo Suplemento de la USP 23 y en la FEUM en su Séptima Edición.

La FEUM en su Séptima Edición, cita que las pruebas de Conductividad y TOC en Agua Purificada y Agua para uso su uso en Parenterales pueden sustituir las pruebas de: cloruros, sulfatos, calcio, amonio, dióxido de carbono, nitratos y sólidos totales.

El TOC es una medida indirecta de las moléculas orgánicas presentes en agua farmacéutica, determinadas como carbón. Sin importar las tecnologías, éstas deben compartir el principio de TOC; que es oxidar completamente las moléculas orgánicas hasta dióxido de carbono.

Reacción elemental:



Las diferentes tecnologías analíticas utilizadas para medir TOC, comparten el objetivo de oxidar completamente la materia orgánica en una muestra, hasta CO<sub>2</sub>; midiendo sus niveles y expresando la cantidad en concentración de carbono. Todas las técnicas analíticas, deben discriminar entre el carbono inorgánico (IC) y el orgánico (OC), es decir, entre el CO<sub>2</sub> y bicarbonato disueltos y el CO<sub>2</sub> generado por la oxidación de moléculas orgánicas en la muestra. Existen dos enfoques generales para medir el TOC; uno lo determina restando el IC del Carbono Total medido (TC), el que a su vez es la suma del Carbono Orgánico (OC) y el IC:

$$\text{TOC} = \text{TC} - \text{IC}$$

En el otro enfoque, primero se purga el IC de la muestra antes de que se realice cualquier medida de carbón. Sin embargo, en este paso también se purga algo del carbono orgánico que puede ser reatrapado, oxidado hasta CO<sub>2</sub> y cuantificado como Carbono Orgánico Purgable (POC). La materia orgánica remanente en la muestra también es oxidada hasta CO<sub>2</sub> y cuantificada como Carbono Orgánico No Purgable (NPOC); de esta manera, el TOC es la suma del POC y el NPOC:

$$\text{TOC} = \text{POC} + \text{NPOC}$$

En aguas farmacéuticas, la cantidad de POC es insignificante y puede ser descartado. Entonces para propósitos de metodología, NPOC es equivalente a TOC. Como estándares, la FEUM establece la 1,4 -Benzoquinona y Sacarosa y como agua control se usa agua de alta pureza con no más de 0.25 mg/L de TOC.

La metodología para determinar los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos se realiza de acuerdo al siguiente procedimiento y según se establece en la FEUM, y se llevará a cabo todos los días que la planta esté en operación de manufactura.

### **6.3 ESTRATEGIA DE INSPECCIÓN**

Ya que por lo general no se obtienen los resultados de las pruebas microbiológicas de un sistema de agua hasta después de fabricado el producto medicinal, se debería examinar los resultados que exceden los límites con relación al producto medicinal formulado con tal agua. La consideración en cuanto al procesamiento adicional o la liberación de tal producto dependerá del contaminante específico, el proceso y el uso final del producto.

Por lo general tales situaciones se evalúan caso por caso. Para tales situaciones es buena práctica incluir un informe de investigación con la lógica de liberación/rechazo discutidos en el informe de la empresa. Aunque las pruebas microbiológicas del producto final proveen cierta información, no se debería depender de ellas como la única justificación para la liberación del producto medicinal. Se deberá reconocer las limitaciones de los muestreos y las pruebas microbiológicas.

Los fabricantes también deberán tener documentación o registros de mantenimiento para los equipos. También se deberá examinar estos registros para poder evaluar los problemas con el sistema y los equipos.

Además de examinar los resultados de las pruebas, los datos del resumen, los informes de investigación y otros datos, se deberá examinar el plano del sistema mientras se realiza la inspección física real. Para hacer un análisis exhaustivo de las fuentes de error o de contaminación, es necesario un plano preciso del sistema .

#### **6.3.1 FRECUENCIA DE ANÁLISIS**

La frecuencia de análisis fisicoquímico y microbiológico, deberá estar dada mediante un procedimiento calendarizado en el cuál se deberá indicar los puntos de uso a muestrear y las pruebas que se llevarán a cabo, y la frecuencia de análisis estará dada de acuerdo a las necesidades de fabricación establecidas por la empresa ( Tabla 6.1) .

Aquí como ejemplo, en el programa de monitoreo que se propone, el análisis de cloro libre en agua potable, se realiza de Lunes a Viernes, debido a que con ésto podemos asegurar que si el agua está dentro de especificaciones (1.0-4.0 p.p.m. de cloro libre), los resultados microbiológicos estarán dentro de los límites especificados, y el análisis de microorganismos objetables darán negativo al realizar el análisis.

De la misma manera, se monitorean los Filtros de Carbón de Lunes a Viernes para evaluar la carga microbiana y con esto, saber si las columnas deben ser regeneradas o identificar posibles fuentes de contaminación antes de usar el lote de agua para la fabricación de medicamentos.

Con excepción del departamento de Oncológicos que opera los días Lunes, cuando se solicite la fabricación de lotes en otro día, se deberán realizar las pruebas según se establece en el calendario para Agua Purificada por Destilación baja en Endotoxinas.

TOMA	TIPO DE AGUA	AREA	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES
D01	Purificada	Sólidos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
D02	Purificada	Beta lactamicos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
D03	Purificada	Fab. Mat. Prima	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
D04	Purificada	Líquidos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
D04 C/F	Purificada	Líquidos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
I02	Baja en endotoxinas	Beta lactamicos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
I03	Baja en endotoxinas	Oncológicos	Q/M	-	-	-	-
I04	Baja en endotoxinas	Oncológicos	Q/M	-	-	-	-
I05	Baja en endotoxinas	Oncológicos	Q/M	-	-	-	-
I06	Baja en endotoxinas	Oncológicos	Q/M	-	-	-	-
I07	Baja en endotoxinas	Beta lactamicos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
I08	Baja en endotoxinas	Beta lactamicos	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M	Q/M
Q/M 7	Potable	Filtro Arena	*	*	*	*	*
Q/M 8	Potable	Filtro Carbón	M	M	M	M	M
Q/M 31	Potable	Caseta Vig.	M	-	-	-	-
Q/M 32	Potable	Cisterna C-1	Q/M	Cl	Cl	Cl	Cl
Q/M 34	Potable	Cisterna C-2	Q/M	Cl	Cl	Cl	Cl
Q/M 35	Potable	Comedor	Q/M	M	M	M	M
Q/M 36	Potable	Almacén M.P.	M	-	-	-	-
Q/M 39	Potable	Fab Mat Prima	M	-	-	-	-
Q/M 40	Potable	Bioterio	M	-	-	-	-
Q/M 42	Potable	Oncológicos	M	-	-	-	-
Q/M 43	Potable	Líquidos	M	-	-	-	-
Q/M 44	Potable	Beta lactamicos	M	-	-	-	-
Q/M 45	Potable	Beta lactamicos	M	-	-	-	-
Q/M 47	Potable	C.C. Beta	M	-	-	-	-
Q/M 49	Potable	Oncológicos	Q/M	-	-	-	-
V-47	Potable	Mantenimiento	Q/M	Q/M	M	M	M

Tabla 6.1 FRECUENCIA DE ANÁLISIS

\* Cuando se solicite (monitoreo de filtros de arena)

### 6.3.2 LÍMITES FISICOQUÍMICOS

Cuando algún punto cae fuera de especificaciones en el análisis fisicoquímico, antes de proceder a un reanálisis del mismo lote, siempre deberá realizarse una investigación de laboratorio, extendida al muestreo para determinar si se tiene alguna causa asignable que invalide el resultado.

Cuando se confirma que el resultado está fuera de especificaciones, se procederá a tomar acciones correctivas, informar al jefe de departamento de Control de Calidad e investigar las posibles fuentes de error, funcionamiento del equipo, instrumentos, etc, así como investigar el impacto potencial que podría tener sobre el producto (s) y finalmente una relación de los productos involucrados y la decisión de aprobado o rechazado con las correspondientes firmas de Gerentes de Producción, Garantía de Calidad y responsable Sanitario.

Es importante tener en cuenta que dichas acciones correctivas no sustituya, sino sea parte del sistema general de Buenas Prácticas de Manufactura.

### 6.3.3 LÍMITES MICROBIANOS

#### Sistemas de agua de inyección

En cuanto a los resultados microbiológicos para el Agua de Inyección, se espera que sean estériles. Ya que con frecuencia se realiza el muestreo en áreas no estériles y no verdaderamente asépticas, a veces puede haber recuentos de bajo nivel debido a errores de muestreo. La política es que menos de 10 CFU/100 mL es un límite de acción aceptable.

Ninguno de los límites para el agua es un límite . Todos los límites son límites de acción. Cuando se exceden los límites de acción la empresa deberá investigar la causa del problema, tomar medidas para corregir el problema y evaluar el impacto de la contaminación microbiana en los productos fabricados con el agua, así como documentar los resultados de su investigación.

En cuanto al tamaño de las muestras, se prefieren 100-300 mL al hacer un muestreo de sistemas de Agua de Inyección. Los volúmenes de muestreo menores de 100 mL son inaceptables.

La verdadera preocupación en el Agua de Inyección es la presencia de endotoxinas. Ya que el Agua de Inyección puede aprobar la prueba de endotoxinas de LAL y sin embargo desaprobado el susodicho límite de acción microbiana, es importante monitorear los sistemas de Agua de Inyección tanto por endotoxinas como por microorganismos.

### Sistemas de agua purificada

La política establecida es que cualquier límite de acción superior a 100 CFU/mL para un sistema de agua purificada es inaceptable.

El propósito de establecer todo límite o nivel de acción es asegurar que el sistema de agua esté bajo control. Todo límite de acción establecido dependerá del sistema de agua purificada general y el procesamiento adicional del producto acabado, así como su uso.



LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TÍTULO : <b>AGUA POTABLE</b>		F. EMISIÓN: SEPT- 1994	
		F. REVISION: OCTUBRE 2002	
		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002	
CLASIFICACIÓN: <b>MATERIA PRIMA</b>		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004	
DEPARTAMENTO : <b>GARANTÍA DE CALIDAD</b>		CÓDIGO : 1.221	
ACTIVIDAD: <b>ANÁLISIS</b>		<b>HOJA 1/5</b>	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
JEFE GARANTIA CALIDAD	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD	RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
<b>1. OBJETIVO</b>			
1.1 Describir el procedimiento para el análisis fisicoquímico de Agua Potable.			
<b>2. ALCANCE</b>			
1.1 Este procedimiento aplica en el análisis de muestras tomadas en los puntos establecidos del sistema y al personal del departamento de Garantía de Calidad .			
<b>3. RESPONSABILIDAD</b>			
3.1 Es responsabilidad del personal de Garantía de Calidad (químico analista) cumplir este procedimiento.			
<b>4. PROCEDIMIENTO</b>			
<b>4.1 DESCRIPCIÓN</b>			
El aspecto visual de la muestra deberá ser claro incoloro e inodoro.			
<b>4.2 pH</b> <span style="float: right;"><b>6-8 a 25 °C.</b></span>			
Realizar la determinación de pH a 25 °C. *			
Ajustar el aparato según el fabricante, o en su defecto, proceder según MGA 0701 de la FEUM 7a Ed.			
*Las muestras deberán estar herméticamente tapadas, ya que el CO <sub>2</sub> del aire se disuelve fácilmente en el agua y el pH puede variar.			
<b>4.3 CLORUROS</b> <span style="float: right;"><b>Máximo 250 ppm</b></span>			
Fundamento : El cloruro de plata Ag Cl, precipita cuantitativamente primero, al terminarse los cloruros, el AgNO <sub>3</sub> reacciona con el cromato de potasio K <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> formando un precipitado rojo ladrillo de Ag <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> :			
Na <sup>+</sup> ]		K <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	Na <sup>+</sup> ]
K <sup>+</sup> ]	Cl <sup>-</sup> + AgNO <sub>3</sub>	----->	AgCl + K <sup>+</sup> ] NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Ca <sup>++</sup> ]			(ppdo blanco) Ca <sup>+</sup> ]
Mg <sup>++</sup> ]			Mg <sup>+</sup> ]

LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TITULO :  <b>AGUA POTABLE</b>		F. EMISIÓN: SEPT- 1994	
		F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002	
		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002	
CLASIFICACIÓN: <b>MATERIA PRIMA</b>		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004	
DEPARTAMENTO : <b>GARANTÍA DE CALIDAD</b>		CÓDIGO : 1.221	
ACTIVIDAD: <b>ANÁLISIS</b>		<b>HOJA 2/5</b>	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
JEFE GARANTIA CALIDAD	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD	RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
$2\text{AgNO}_3 + \text{K}_2\text{CrO}_4 \text{ -----} \rightarrow \text{Ag}_2\text{CrO}_4 + 2\text{KNO}_3$ ( rojo- ladrillo)			
<p>El pH óptimo para llevar a cabo el análisis de cloruros es de 7 a 10 , ya que cuando tenemos valores de pH mayores a 10, el ión <math>\text{Ag}^+</math> precipita en forma de <math>\text{Ag}(\text{OH})</math>; cuando la muestra tiene un pH menor que 7.0, el cromato de potasio se oxida a dicromato, afectando el viraje del indicador.</p>			
<p>Procedimiento :</p>			
<p>Medir 50 mL de muestra y llevar a volumen a 100 mL con agua destilada. Se puede titular directamente las muestras con un pH en el ámbito 7-10.*</p>			
<p>Las muestras que no se encuentren en éstos, se ajustan con solución de ácido sulfúrico 1N ó hidróxido de sodio 1N. Se agregan 1.0 mL del indicador cromato de potasio y se procede a la titulación con solución valorada de nitrato de plata 0.1 N hasta un vire amarillo rojizo.</p>			
<p>Se titula un blanco , de 0,2 a 0,3 mL es el gasto usual en el testigo.</p>			
<p>Cálculos:</p>			
$\text{mg / L cloruro} = \frac{(V - B) N X 35.455 x 1000}{M}$			
<p>Donde :</p>			
<p>V= Volumen de nitrato de plata para titular la muestra.</p>			
<p>B= Volumen nitrato de plata para titular el blanco.</p>			
<p>N= Normalidad del titulante nitrato de plata.</p>			
<p>M= mL de la muestra empleada</p>			
<p>* Las interferencias más comunes son el: color y el pH.</p>			
<b>4.4 SULFATOS :</b>		<b>Máximo 250 ppm</b>	
<p>Fundamento : La muestra es tratada con cloruro de bario, en medio ácido, formándose un precipitado blanco de sulfato de bario, produciendo valores de turbidez estables.</p>			

LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TITULO :  <b>AGUA POTABLE</b>		F. EMISIÓN: SEPT- 1994	
		F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002	
		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002	
CLASIFICACIÓN: MATERIA PRIMA		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO : 1.221	
ACTIVIDAD: ANÁLISIS		HOJA 3/5	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
JEFE GARANTIA CALIDAD	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD	RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
	Na <sup>+</sup> ]		Na <sup>+</sup> ]
	K <sup>+</sup> ]	H <sup>+</sup>	K <sup>+</sup> ]
	Ca <sup>++</sup> ] SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> + BaCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O -----> BaSO <sub>4</sub> +	Ca <sup>++</sup> ] Cl <sup>-</sup>	
	Mg <sup>++</sup> ]		Mg <sup>++</sup> ]
Procedimiento :			
En un tubo Nessler se adiciona 1 mL de HCl 3 N y 3 mL de cloruro de bario al 12 % se agregan 5 mL de muestra y se afora con agua destilada.*			
En cuatro tubos de Nessler se adiciona 1 mL de HCl 3 N y 3 mL de cloruro de bario al 12%. Se agrega a cada uno 0.05 mL, 0.10mL, 0.15 mL y 0.20 mL de estándar de ácido sulfúrico 0.02 N y se afora con agua desmineralizada a 50 mL (cada 0.1 mL de estándar equivale a 2 ppm).			
El cálculo final de ppm de sulfatos se multiplica por el factor de dilución.			
* En este método, las principales interferencias son los sólidos suspendidos y trazas de sílice presentes, las cuáles pueden ser eliminadas por filtración antes del análisis de sulfatos.			
<b>4.5 CALCIO</b>		<b>Máximo 300 ppm</b>	
Fundamento : Cuando se añade a una muestra de agua, EDTA, los iones de ca y Mg que contiene el agua, se combinan con el EDTA . Se puede determinar el Ca en forma directa, añadiendo NaOH para elevar el pH de la muestra entre 12 - 13 para que el Mg precipite como hidróxido y no interfiera, se usa además indicador murexida que se combine con el Ca.			
En el análisis de Ca, la muestra es tratada con NaOH 1N para obtener un pH de 12-13, para precipitar el magnesio a su hidróxido. Enseguida se agrega el indicador murexida que forma un complejo color rosa con el ion Ca y se procede a titular con solución de EDTA hasta la aparición de un complejo color púrpura.			
Reacciones:			
	Ca <sup>+2</sup> + Mg <sup>+2</sup> + NaOH (1N) ----->	Mg (OH) <sub>2</sub> + Ca <sup>+2</sup>	
	Ca <sup>+2</sup> + Murexida ----->	[Murexida- Ca <sup>++</sup> ] (color rosa)	
	[Murexida - Ca <sup>++</sup> ] + EDTA ----->	[ EDTA - Ca <sup>+2</sup> ] + Murexida	(color púrpura)
Procedimiento:			
Se usa una muestra de 100.0 mL, se agregan 2.0 mL de solución ed NaOH 1N o un volumen suficiente para llevar la muestra entre 12-13, se mezclan y se agregan 0.1g de murexida (indicador, 20g murexida/100 g de NaCl).			

LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TÍTULO : <b>AGUA POTABLE</b>		F. EMISIÓN: SEPT- 1994	
		F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002	
		F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002	
CLASIFICACIÓN: <b>MATERIA PRIMA</b>		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004	
DEPARTAMENTO : <b>GARANTÍA DE CALIDAD</b>		CÓDIGO : 1.221	
ACTIVIDAD: <b>ANÁLISIS</b>		<b>HOJA 4/5</b>	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
JEFE GARANTIA CALIDAD	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD	RESPONSABLE SANITARIO
<b>DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
<p>Se titula con EDTA 0.05 M lentamente y con agitación continua, cuando está el vire, se asegura agregando una o dos gotas más de titulante y no se debe observar ningún cambio de color (vire de rosa a lila).</p> <p>Cálculos : <math display="block">\text{mg / L de CaCO} = \frac{\text{mL gastados} \times 5.004 \times 1000}{100 \times 0.05}</math></p> <p>M = molaridad EDTA</p> <p><b>4.6 AMONIACO</b> <span style="float: right;"><b>Máximo 0.5 ppm</b></span></p> <p>Procedimiento:</p> <p>A 50 mL de muestra agregue 1 mL de reactivo de Nessler y compare el color producido con el de un control que contenga 50 microgramos/ 100 mL de amoniaco en agua destilada, y al que se le ha adicionado también 1 mL de reactivo de Nesler. El color de la muestra no debe ser más oscuro que el del control.</p> <p><b>4.7 METALES PESADOS</b></p> <p>Procedimiento :</p> <p>A 40 mL de muestra ajuste con ácido acético 1 N a pH 3-4 (usando papel indicador de intervalo corto), agregue 10 mL de ácido sulfídrico S.R. El color no es más oscuro que el producido en 40 mL de muestra con la misma cantidad de ácido acético 1 N.</p> <p><b>4.8 SUSTANCIAS OXIDABLES</b></p> <p>Procedimiento:</p> <p>A 100 mL de muestra agregar 10 mL de solución de ácido sulfúrico 2 N y calentar a ebullición. Agregue 0.1 mL de solución 0.1 N de permanganato de potasio y hervir por 10 minutos. El color no debe desaparecer por completo.</p> <p><b>4.9 SÓLIDOS TOTALES</b> <span style="float: right;"><b>Máximo 1000 ppm</b></span></p> <p>Procedimiento :</p> <p>Transferir 100 mL de agua a un vaso de precipitado de 150 mL (previamente tarado) y evaporar a sequedad en una parrilla. Secar el residuo a 105 °C por 15 minutos, enfriar el vaso en un desecador y pesar. Calcular la cantidad de sólidos totales por diferencia de peso.</p>			

**LABORATORIOS S.A DE C.V**      **PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN**

TÍTULO : **AGUA POTABLE**      F. EMISIÓN: SEPT- 1994  
F. REVISIÓN: OCTUBRE 2002  
F. APLICACIÓN: OCTUBRE 2002

CLASIFICACIÓN: **MATERIA PRIMA**      F. VIGENCIA: OCTUBRE 2004

DEPARTAMENTO : **GARANTÍA DE CALIDAD**      CÓDIGO : 1.221

ACTIVIDAD: **ANÁLISIS**      **HOJA 5/5**

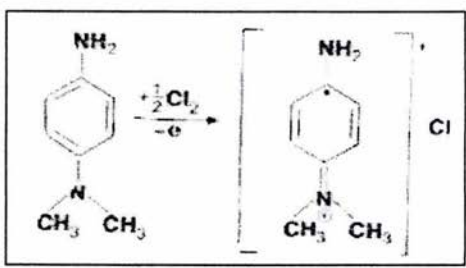
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
JEFE GARANTIA CALIDAD	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD	RESPONSABLE SANITARIO

**DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD**

**4.10 CLORO LIBRE**      **1.0 - 4.0 ppm**

Fundamento: La dialquil-p-fenilendiamina es oxidada en presencia de cloro, ácido hipocloroso e iones hipoclorito para dar un producto de reacción violeta rojizo (semiquinoide) cuya intensidad de color es medida semicuantitativamente mediante el comparador Microquant.

Reacción:



Procedimiento:

Realizar la lectura de cloro libre con el kit Microquant y seguir el procedimiento del fabricante.\*

Rango de detección: 0.25 - 15 mg/L (ppm)

\* El agitar muy fuerte el vial puede generar burbujas, es necesario eliminarlas girando el vial o dando golpes pequeños. Antes de tomar lectura, espere a que los sólidos suspendidos que pueda tener la muestra sedimenten.

**5. HISTÓRICO DE CAMBIOS**

Se incluyeron las tomas 42 y 49 del área de oncológicos y la toma V-47 el patio de mantenimiento.

**6. BIBLIOGRAFIA**

Cooper, Roscher, Slifker : J:am . "Water Works Assoc. 74, 362 (1982)

MERCK, "Instructivo de uso Microquant 1.14826.0001" Determinación de cloro libre.

SSA. "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos" , Séptima edición, 2000, Tomo I.

<b>LABORATORIOS S.A DE C.V                      PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN</b>			
<b>TÍTULO : AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS ("APDBE")</b>			F. EMISIÓN: SEPT- 2001
			F. REVISION: 00
			F. APLICACIÓN: SEPT -2001
<b>CLASIFICACIÓN: MATERIA PRIMA</b>			F. VIGENCIA: OCTUBRE 2005
<b>DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD</b>			CÓDIGO :1605048500
<b>ACTIVIDAD: ANÁLISIS</b>			<b>HOJA 1/5</b>
<b>ELABORÓ:</b>	<b>REVISÓ:</b>	<b>AUTORIZACIÓN:</b>	<b>Vo. Bo.</b>
<b>JEFE GARANTIA CALIDAD</b>	<b>GTE. GARANTÍA DE CALIDAD</b>	<b>DIR. GARANTÍA DE CALIDAD</b>	<b>RESPONSABLE SANITARIO</b>
<b>DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
<b>1. OBJETIVO</b>			
1.1 Describir el procedimiento para el análisis fisicoquímico de Agua Purificada y Agua Purificada por destilación baja en Endotoxinas (APDBE).			
<b>2. ALCANCE</b>			
2.1 Este procedimiento aplica en el análisis de muestras tomadas en los puntos establecidos del sistema y al personal del departamento de Garantía de Calidad.			
<b>3. RESPONSABILIDAD</b>			
3.1 Es responsabilidad del personal de Garantía de Calidad (químico analista) cumplir este procedimiento.			
<b>4. PROCEDIMIENTO</b>			
<b>4.1 DESCRIPCIÓN</b>			
El aspecto visual de la muestra deberá ser claro incoloro e inodoro.			
<b>4.2 pH</b> <span style="float: right;"><b>5 - 7 a 25 °C.</b></span>			
Realizar la determinación de pH a 25 °C. *			
Ajustar el aparato según el fabricante, o en su defecto, proceder según MGA 0701 de la FEUM 7a Ed.			
*Las muestras deberán estar herméticamente tapadas, ya que el CO <sub>2</sub> del aire se disuelve fácilmente en el agua y el pH puede variar.			
La medición se ve afectada si el electrodo no está limpio y seco, ya que se reduce la superficie de contacto con la muestra.			
<b>4.3 SUSTANCIAS OXIDABLES</b>			
Procedimiento:			
A 100 mL de muestra agregar 10 mL de solución de ácido sulfúrico 2 N y calentar a ebullición. Agregue 0.1 mL de solución 0.1 N de permanganato de potasio y hervir por 10 minutos. El color no debe desaparecer por completo.			

LABORATORIOS S.A DE C.V				PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN			
TITULO : AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS ("APDBE")				F. EMISIÓN: SEPT- 2001			
				F. REVISION: 00			
				F. APLICACIÓN: SEPT -2001			
CLASIFICACIÓN: MATERIA PRIMA				F. VIGENCIA: OCTUBRE 2005			
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD				CÓDIGO :1605048500			
ACTIVIDAD: ANÁLISIS				HOJA 2/5			
ELABORÓ:		REVISÓ:		AUTORIZACIÓN:		Vo. Bo.	
JEFE GARANTIA CALIDAD		GTE. GARANTÍA DE CALIDAD		DIR. GARANTÍA DE CALIDAD		RESPONSABLE SANITARIO	
DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD							
<b>4.4 CONDUCTIVIDAD</b>				<b>Menor a 1.3 uS / cm a 25 ° C.</b>			
Fundamento:							
<p>El Agua Purificada, prácticamente no conduce la corriente eléctrica, sin embargo el agua con sales disueltas conduce la corriente eléctrica. Los iones cargados positiva y negativamente son los conductores, y la cantidad conducida dependerá del número de iones presentes y de su movilidad.</p> <p>La conductividad eléctrica se define como la capacidad que tienen las sales inorgánicas en solución para conducir la corriente eléctrica. En la mayoría de las soluciones acuosas, entre mayor sea la cantidad de sales disueltas, mayor será la conductividad. Un aumento en la temperatura, disminuye la viscosidad del agua y permite que los iones se muevan más rápidamente, conduciendo más electricidad.</p>							
Procedimiento :							
<p>Etapas 1. Determinar la conductividad de la muestra utilizando un conductímetro con lecturas no compensadas por temperatura. Localizar el límite de conductividad en la tabla 1, el valor correspondiente de temperatura no debe ser mayor que el determinado experimentalmente.</p> <p>Si el valor de conductividad determinado experimentalmente no es mayor que el de la tabla 1, el agua cumple con los requisitos de conductividad. Si el valor es mayor, continuar con la etapa 2.</p> <p>Etapas 2. Transferir 100 mL a un recipiente y agitar. Mantener el agua a 25 °C +/- 1°C, agitar la muestra y observar periódicamente la conductividad. Registrar la conductividad cuando no haya cambio mayor a 0.1 uS / cm en un lapso de 5 min. Si el valor de conductividad no es mayor que 2.1 uS, el agua cumple con las especificaciones. En caso contrario, pasar a la etapa 3.</p> <p>Etapas 3. Realizar la prueba antes de que transcurran 5 minutos de haber realizado la determinación de la etapa 2. Mantener la temperatura a 25 °C +/- 1 °C, adicionar una solución saturada de cloruro de potasio a la misma muestra de agua y determinar el pH, localizar en la tabla 2 el límite de conductividad correspondiente al valor de pH determinado.</p> <p>Si el valor de conductividad medido en la Etapa 2 no es mayor que el límite de conductividad leído en la Tabla de requisitos de conductividad y pH, para el correspondiente valor de pH determinado, el agua cumple los requisitos de la prueba de conductividad.</p> <p>Si el valor de conductividad medido es mayor que el encontrado en la tabla 2 o el valor de pH determinado experimentalmente está fuera del intervalo de 5.0-7.0 el agua no cumple los requisitos de la prueba de conductividad.</p>							

LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TITULO : AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS ("APDBE")		F. EMISION: SEPT- 2001	
		F. REVISION: 00	
CLASIFICACIÓN: MATERIA PRIMA		F. APLICACIÓN: SEPT -2001	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2005	
ACTIVIDAD: ANÁLISIS		CÓDIGO : 1605048500	
ELABORÓ:		HOJA 3/5	
JEFE GARANTIA CALIDAD	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD	RESPONSABLE SANITARIO
DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD			

**Requisitos de Conductividad y temperatura. (Etapa 1) para conductímetros no compensados por temperatura**

Temperatura ( ° C)	Requisito de Conductividad S / cm
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

**TABLA 1**



LABORATORIOS S.A DE C.V		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	
TITULO : AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS ("APDBE")		F. EMISIÓN: SEPT- 2001	
		F. REVISIÓN: 00	
		F. APLICACIÓN: SEPT -2001	
CLASIFICACIÓN: MATERIA PRIMA		F. VIGENCIA: OCTUBRE 2005	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO :1605048500	
ACTIVIDAD: ANÁLISIS		HOJA 4/5	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
JEFE GARANTIA CALIDAD	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD	DIR. GARANTÍA DE CALIDAD	RESPONSABLE SANITARIO
DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD			

**Requisitos de Conductividad y pH. Etapa 3. Para muestras equilibradas atmosféricamente y por temperatura**

pH	Requisito de conductividad
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

**TABLA 2**

**4.5 CARBONO ORGÁNICO TOTAL (TOC) No más de 0.5 ppm**

Principio: Oxidación total de toda sustancia orgánica a dióxido de carbono. Diagrama 1.

Se utilizará el Analizador TOC Phoenix 8000 marca Tekmar Dorhmann siguiendo las instrucciones del fabricante. Consultar (PNO 06.PRTOC09731)

Etapas de operación del Analizador TOC Phoenix 8000:

Etapas 1. La muestra y el ácido fosfórico al 20% son inyectados a la cámara purgante de IC, en donde se mezclan y se acidifica la muestra, oxidando las especies inorgánicas.

<b>LABORATORIOS S.A DE C.V                      PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN</b>			
<b>TITULO : AGUA PURIFICADA Y AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS ("APDBE")</b>			<b>F. EMISIÓN: SEPT- 2001</b>
			<b>F. REVISION: 00</b>
			<b>F. APLICACIÓN: SEPT -2001</b>
<b>CLASIFICACIÓN: MATERIA PRIMA</b>			<b>F. VIGENCIA: OCTUBRE 2005</b>
<b>DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD</b>			<b>CÓDIGO :1605048500</b>
<b>ACTIVIDAD: ANÁLISIS</b>			<b>HOJA 5/5</b>
<b>ELABORÓ:</b>	<b>REVISÓ:</b>	<b>AUTORIZACIÓN:</b>	<b>Vo. Bo.</b>
<b>JEFE GARANTIA CALIDAD</b>	<b>GTE. GARANTÍA DE CALIDAD</b>	<b>DIR. GARANTÍA DE CALIDAD</b>	<b>RESPONSABLE SANITARIO</b>
<b>DISTRIBUCIÓN: GARANTÍA DE CALIDAD</b>			
<p>Etapa 2. El gas acarreador (nitrógeno) es enviado a la cámara IC para purgar el IC presente en la muestra. La muestra ya purgada de IC , es transportada al reactor de UV.</p> <p>Etapa3 . El persulfato es enviado al reactor de UV creando condiciones altamente oxidantes para convertir el carbono orgánico a CO<sub>2</sub> . El gas acarreador es arrastrado a lo largo del reactor de UV para acarrear el CO<sub>2</sub> obtenido.</p> <p>Etapa 4. El CO<sub>2</sub> es enviado a un removedor de halógenos (cloro) y finalmente es transportado al NDIR (detector de infrarrojos no dispersivo) el cual lineariza la señal y es enviada a la PC. Las áreas de los picos (proporcionales a las concentraciones de carbono) son medidas por la unidad de procesamiento de datos.</p> <p>Reporte de resultados : Se realizarán lecturas por triplicado para cada muestra y el resultado que se reporta, deberá ser la media aritmética. Reportar en la bitácora 4GC-TOC-002 y anexar hojas de resultados en el certificado de resultados correspondiente.</p> <p>Muestreo y almacenamiento: El material deberá lavarse y enjuagarse con agua de alta pureza (puede ser APDBE) con no más de 0.25 mg/L de TOC. Las muestras deben colectarse y almacenarse en frascos de vidrio y que cierren herméticamente, procurando el mínimo espacio entre el nivel del agua y la tapa. Realizar la prueba a la brevedad posible y las muestras que no puedan analizarse inmediatamente, deberán protegerse de la luz para evitar la descomposición u oxidación.</p>			
<b>5. HISTORICO DE CAMBIOS</b>			
Se incluye el análisis fisicoquímico de la toma D04 C/F del área de Líquidos.			
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>			
SSA. "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos" , Séptima edición, 2000, Tomo I.			
Tekmar-Dorhmann, " Manual de Operación TOC Analyzer Phoenix 8000"			

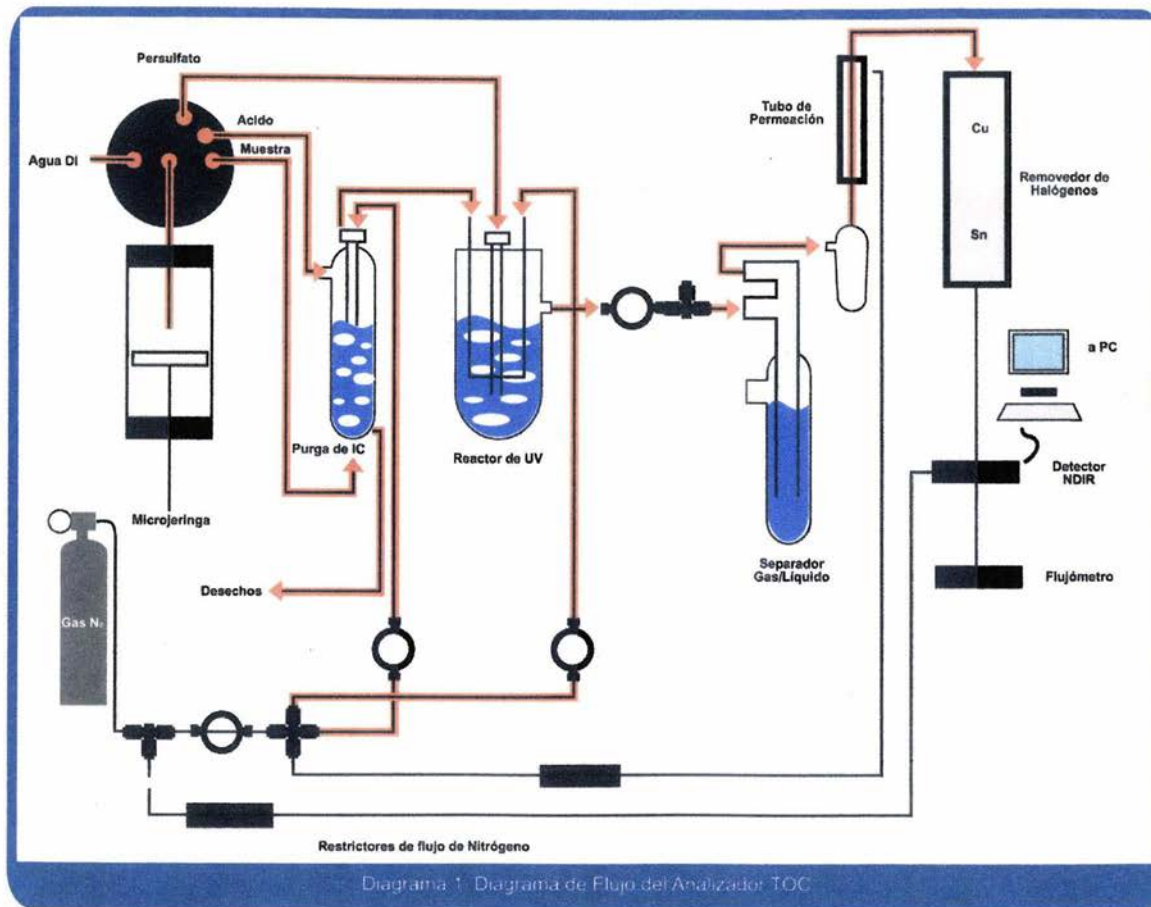


Diagrama 1: Diagrama de Flujo del Analizador TOC

#### **6.4.4 Control Microbiológico del Agua Empleada como Aditivo.**

El Agua Purificada y el Agua para la Fabricación de Inyectables representan materiales empleados como aditivos, mientras que las demás, representan preparados farmacéuticos. El control microbiológico de esta agua debe visualizarse no solamente como un atributo de calidad en el producto final, más bien como una característica de todo el sistema desde su purificación, su almacenamiento, hasta su distribución; generalmente es más fácil mantener en todo el sistema la pureza química, que mantener consistentemente los criterios de calidad microbiológica.

Para obtener un resultado de Límites Microbianos para Agua para uso Farmacéutico empleando las técnicas usuales, se requiere de al menos 48 horas, y para entonces si el agua que se empleó para fabricación de medicamentos no cumple con la calidad microbiana, se tendría que rechazar el lote; por esta razón se exige que los atributos de calidad microbiana sean asegurados en forma rutinaria en todo el sistema de purificación, almacenamiento y distribución.

Para obtener un alto nivel de seguridad del cumplimiento consistente de la calidad microbiana, se debe validar todo el sistema de obtención de agua que abarque desde la definición de los atributos de calidad del agua de alimentación hasta la calidad del agua requerida, con base en estas definiciones se debe establecer el tipo de equipo, los parámetros de operación y los controles, y así calificar la instalación y operación para confirmar que todo el proceso es reproducible.

Una vez que se tiene lo anteriormente mencionado, se establece el programa de monitoreo, sanitización y mantenimiento para establecer los límites de Alerta y Acción, los que son distintos a los parámetros de proceso y a las especificaciones del producto; estos niveles de Alerta indican que proceso empieza a salirse de sus niveles normales de operación, lo que requiere una investigación y no necesariamente una acción, y los niveles de Acción indican que el proceso se ha salido de sus niveles normales de operación en donde se ha asegurado la calidad microbiana del producto.

Por esta razón, se requiere la vigilancia de la calidad microbiana durante todo el sistema de obtención de agua, los valores de los Límites Microbianos, dependen del tipo de monitoreo y de la metodología usada, generalmente se considera que los niveles de acción sean:

- Agua Potable no más de 500 UFC / mL, ausencia de coliformes y otros patógenos.
- Agua Purificada no más de 100 UFC / mL, ausencia de patógenos.
- Agua para la Fabricación de Inyectables no más de 10 UFC / mL, no más de 0.25 UE / mL y ausencia de patógenos.

LABORATORIOS S.A DE C.V		MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS							
MÉTODO GENERAL MICROBIOLÓGICO MMG-17		F. EMISIÓN: JUNIO 2003							
TÍTULO :  ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO DE AGUA		F. REVISION: NOVIEMBRE 2003							
		F. APLICACIÓN: SEPT -2001							
		REV No. 01							
CLASIFICACIÓN: CONTROLES DE PROCESO		F. VIGENCIA : NOVIEMBRE 2005							
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO : 2.MG.CC03							
ACTIVIDAD: MICROBIOLOGÍA		HOJA 1/4							
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.						
TEC. MICROBIOLOGÍA	JEFE GARANTÍA DE CALIDAD FARMA	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD/BPM	DIR. GARANTIA CALIDAD RESPONSABLE SANITARIO						
<p><b>1. OBJETIVO :</b>            Evaluar la calidad microbiológica del agua empleada en producción a través de la determinación de la cuenta total, así como la presencia y nivel de microorganismos objetables.</p> <p><b>2. ALCANCE :</b>            Este método aplica en el análisis de muestras tomadas en los puntos establecidos del sistema. Comprende desde la toma de muestra, determinación de la cuenta total de mesófilos aerobios, determinación de la presencia de Coliformes, Pseudomonas aeruginosa en agua purificada para fabricación de inyectables, potable y purificada destilada baja en endotoxinas.</p> <p><b>3. FUNDAMENTO :</b>            Las técnicas que se describen en esta metodología, están encaminadas a detectar la posibilidad de una contaminación reciente por aguas residuales, desechos humanos o materia animal, que pudieran llevar consigo gérmenes patógenos. El objetivo principal es la verificación de la calidad del agua, ya sea destilada para la fabricación de inyectables, APDBE, agua purificada y potable, que se emplea durante un proceso o en la fabricación de los productos, ya que no siempre es posible en la práctica, la determinación de los gérmenes patógenos, la medida de control más efectiva es demostrar el riesgo potencial, por lo que se recurre al empleo de organismos indicadores de contaminación fecal, la prueba de mayor validez para estos fines es la determinación de bacterias del grupo coliforme.</p> <p>La determinación de organismos coliformes por medio del sustrato cromogénico, fundamenta en el uso de sustratos cromogénicos hidrolizables para la detección de enzimas de bacterias coliformes. Cuando se utiliza esta técnica, el grupo se define como todas las bacterias que poseen la enzima B-D-galactosidasa y capaces de romper el sustrato cromogénico, dando como resultado una liberación del cromógeno.</p> <p>El grupo Pseudomonas comprende gram (-), generalmente oxidada (+), que oxidan pero no fermentan los carbohidratos, de crecimiento termofílico pudiendo crecer a 42 °C. El aislamiento de Pseudomonas aeruginosa se lleva a cabo a través de la filtración por membrana de una cantidad de muestra, la membrana es colocada en medios selectivos como Agar Cetrimida (Ace), después del periodo de incubación las placas son examinadas en busca de colonias típicas procediéndose a su identificación.</p>									
<p><b>4. FRECUENCIA</b></p> <p>4.1 Determinaciones: Cuenta Total, Pseudomonas aeruginosa, coliformes.</p>									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Frecuencia</th> <th>Posiciones</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diariamente</td> <td>8,D01,D02,D03,D04,D04C/F 35,V-47</td> </tr> <tr> <td>Semanalmente</td> <td>7,31,32,34,36,38,39,40,42, 44,45,47,48,102,104,105,106</td> </tr> </tbody> </table>		Frecuencia	Posiciones	Diariamente	8,D01,D02,D03,D04,D04C/F 35,V-47	Semanalmente	7,31,32,34,36,38,39,40,42, 44,45,47,48,102,104,105,106
Frecuencia	Posiciones								
Diariamente	8,D01,D02,D03,D04,D04C/F 35,V-47								
Semanalmente	7,31,32,34,36,38,39,40,42, 44,45,47,48,102,104,105,106								

LABORATORIOS S.A DE C.V		MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS	
MÉTODO GENERAL MICROBIOLÓGICO MMG-17		F. EMISIÓN: JUNIO 2003	
TÍTULO :  ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO DE AGUA		F. REVISIÓN: NOVIEMBRE 2003	
		F. APLICACIÓN: SEPT -2001	
		REV No. 01	
CLASIFICACIÓN: CONTROLES DE PROCESO		F. VIGENCIA : NOVIEMBRE 2005	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO : 2.MG.CC03	
ACTIVIDAD: MICROBIOLOGÍA		HOJA 2/4	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
TEC. MICROBIOLOGÍA	JEFE GARANTÍA DE CALIDAD FARMA	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD/BPM	DIR. GARANTIA CALIDAD RESPONSABLE SANITARIO
<b>5. MATERIAL :</b>			
Asa de platino o nicromel		Cajas Petri estériles	
Gasas estériles		Lámpara de UV	
Incubadoras (35 +/- 2°C y 40 +/- 2°C)		Sistema de filtración (maniful)	
Reactivos para Tinción de Gram		Unidades de filtración estériles	
Matraz erlenmeyer 250 mL apirogénicos.		Pinzas estériles	
Mechero		Membranas de 0.45 micras	
Pipetas graduadas 10 mL		Guantes para cirujano	
<b>6. SOLUCIONES, REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO:</b>			
Solución de Tiosulfato de sodio al 10 % estéril. reactivo para prueba de oxidasa Reactivos de gram Reactivo Colilert			
6.1 MEDIOS DE CULTIVO: Agar para Métodos Estándar (AME), Agar fundido (AME) o TSA.			
Los medios de cultivo y soluciones deben cumplir con lo establecido en MMG-14, MMG-34 y MMG-36.			
<b>7. PROCEDIMIENTO.</b>			
7.1 DETERMINACION DE LA CUENTA TOTAL (Mesófilos aerobios)			
<b>Agua purificada y/o potable.</b> Transferir 1 mL de muestra a cada una de 2 cajas petri estériles desechables. Para agua potable se deberá agregar 0.1 mL de tiosulfato de sodio estéril por cada 100 mL de muestra, con el fin de eliminar la capacidad bacteriostática del cloro o sales cuaternarias de amonio. Adicionar a las cajas de 10 a 15 mL de AME estéril. Incubar a 35 °C por 48 horas. Reportar en UFC/mL.			
<b>APDBE.</b> Transferir 5 mL de muestra a cada una de 2 cajas petri desechables estériles, agregar de 10 a 15 mL de AME estéril. Incubar a 35 °C por 48 horas. Reportar en UFC/ mL, dividiendo el total de colonias entre 5.			
<b>Agua para fabricación de inyectables.</b> Filtrar 10 mL de muestra a través de una membrana de 0.45 micras, sembrar la membrana en AME e incubar a 35 °C por 48 horas. Reportar en UFC/100 mL.			
7.2 INTERPRETACION DE RESULTADOS.			
Después del periodo de incubación reportar según se indique, obteniendo el promedio de las dos cajas. La prueba es válida si el testigo negativo se mantuvo sin crecimiento.			

LABORATORIOS S.A DE C.V		MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS	
MÉTODO GENERAL MICROBIOLÓGICO MMG-17		F. EMISIÓN: JUNIO 2003	
TÍTULO :  ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO DE AGUA		F. REVISIÓN: NOVIEMBRE 2003	
		F. APLICACIÓN: SEPT -2001	
		REV No. 01	
CLASIFICACIÓN: CONTROLES DE PROCESO		F. VIGENCIA : NOVIEMBRE 2005	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO : 2.MG.CC03	
ACTIVIDAD: MICROBIOLOGÍA		HOJA 3/4	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
TEC. MICROBIOLOGÍA	JEFE GARANTÍA DE CALIDAD FARMA	GTE. GARANTÍA DE CALIDAD/BPM	DIR. GARANTIA CALIDAD RESPONSABLE SANITARIO
7.3 DETERMINACIÓN DE COLIFORMES, POR EL MÉTODO DEL SUSTRATO CROMOGENICO (COLILERT)			
<p>Desprender la tira y golpear para cerciorarse de que el polvo se encuentra en el fondo del paquete. Abrir un paquete doblando la parte superior sobre la línea de corte. Agregar el reactivo a la muestra de agua en un recipiente estéril. Cierre y selle el recipiente asépticamente. Agitar. Incubar 24 horas a 35 °C. Leer los resultados con el comparador vertido en un recipiente idéntico.</p> <p>Si no se observa color amarillo, significa que la prueba es negativa, en caso contrario, la prueba es positiva.</p>			
<b>8. DETERMINACIÓN DE PSEUDOMONA</b>			
Filtrar en condiciones asépticas , 100 mL de la muestra a través de una membrana estéril de 0.45 micras. Retirar la membrana y sembrar en una placa de Ace. Incubar 48 horas a 40 °C.			
8.1 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.			
Después del período de incubación, revisar las placas en busca de Pseudomonas aeruginosa y florescens tienen la particularidad de presentar un color amarillo verdoso que da fluorescencia a la luz UV, otras especies no presentan esta característica. Si existe crecimiento en las placas, confirmar la presencia sembrando por estria cruzada en Ace y TSA. Incubar a 40°C por 3 días (como máximo).			
Observar las colonias a simple vista y con luz UV, compararlas con la descrita en la tabla 1. Si la morfología colonial de la tabla corresponde a la obtenida en los medios Ace, efectuar la prueba de oxidasa e indol.			
Si es necesario, confirmar la presencia de Pseudomonas aeruginosa con pruebas bioquímicas adicionales.			
<b>9. ENDOTOXINAS BACTERIANAS</b>			
Aplica para Agua purificada por destilación baja en endotoxinas y agua para la fabricación de inyectables (I03,I04,I05 e I06), solicitada por el departamento de Oncológicos, teniendo un límite de 0.25 UE /mL.			
TABLA 1			
<b>MEDIO DE CULTIVO</b>	<b>MORFOLOGÍA COLONIAL</b>	<b>MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA</b>	<b>PRUEBA DE OXIDASA</b>
Agar cetrimida (Ace)	Colonias verdes azulosas con luz UV, se observan de color verdoso fluorescente	Bacilos gram-negativos	Positiva

LABORATORIOS S.A DE C.V		MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS	
MÉTODO GENERAL MICROBIOLÓGICO MMG-17		F. EMISIÓN: JUNIO 2003	
TÍTULO : ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO DE AGUA		F. REVISIÓN: NOVIEMBRE 2003	
		F. APLICACIÓN: SEPT -2001	
		REV No. 01	
CLASIFICACIÓN: CONTROLES DE PROCESO		F. VIGENCIA : NOVIEMBRE 2005	
DEPARTAMENTO : GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO : 2.MG.CC03	
ACTIVIDAD: MICROBIOLOGÍA		HOJA 4/4	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZACIÓN:	Vo. Bo.
TEC. MICROBIOLOGÍA	JEFE GTIA CALIDAD FARMA	JEFE GARANTÍA DE CALIDAD FARMA	DIR. GARANTIA CALIDAD RESPONSABLE SANITARIO

### 10. LÍMITES

Tipo de Agua	Cuenta Total		Ps aeruginosa	Coliformes	Endotoxinas Bacterianas
	L. Alerta	A. Correctiva			
Potable	100-200 UFC/mL	Más de 200 UFC/mL	Ausentes	Ausencia	No aplica
APDBE	10 UFC/mL	Más de 10 UFC/mL	Ausentes	Ausencia	0.25 UE/ mL
Purificada (deionizada)	70-100 UFC/ mL	Más de 100 UFC/mL	Ausentes	Ausencia	No aplica
Para Fabricación de Inyectables		Más de 10 UFC/100 mL	Ausentes	Ausencia	0.25 UE/ mL

### 11. RESULTADOS

Reportar los resultados en el reporte correspondiente a la semana de análisis (Anexo 1). Cuando se detecten desviaciones a los límites establecidos, enviar un reporte de desviación (Anexo2) al responsable del sistema el cual debe de estar enterado de los resultados de los análisis efectuados a las muestras de sistema de agua de planta productiva.

En este reporte de desviación se deberá incluir por parte del encargado del sistema de agua y autorizado por Gte. De Aseg. de Calidad /BPM , la posible fuente de contaminación, acción correctiva para prevenir que se repita, así como comentarios sobre el impacto potencial que podría tener sobre el producto (s) el microorganismo y finalmente una relación de los productos involucrados y la decisión de aprobado o rechazado con las correspondientes firmas.

NOTA: Cuando se encuentre un resultado en alerta se colorea en color amarillo, cuando el resultado sea correctivo se subraya naranja.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-2000

SSA. "Manual de procedimientos de laboratorio para análisis microbiológico de agua, 1987, pp. 15-17

SSA. "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima edición, 2000, Tomo 1



Una vez realizado el análisis fisicoquímico y microbiológico del Agua Purificada, se deberán reportar los resultados obtenidos en las bitácoras de registro el cuál indique el PNO, además de llenar los siguientes certificados de resultados y la solicitud de análisis que corresponda al punto de uso.

Las solicitudes y certificados deberán ser entregadas al Jefe del Area de Garantía de Calidad, quien deberá dar el VoBo del análisis correspondiente y notificar al Departamento de Microbiología para continuar con las pruebas bacteriológicas.

**El Programa de Monitoreo de Agua termina** cuando se entregan los respectivos certificados de resultados y se notifica a los departamentos involucrados, que el agua puede emplearse en la manufactura de medicamentos.

LABORATORIOS S.A. de C.V.				
SOLICITUD DE ANALISIS				
Departamento : Inyectables _____ Antibióticos _____ Líquidos _____ Sólidos <input checked="" type="checkbox"/>			FECHA	HORA
Producto :		Proceso:		
		Q/M 44 SOLIDOS		
No. de Lote : 2540		Tamaño : 1000 L		
TIPO DE ANÁLISIS				
1. Trazas		<input type="radio"/>		
2. Químico		<input checked="" type="radio"/>		
3. Físico		<input type="radio"/>		
4. Microbiológico		<input type="radio"/>		
5. Otros : _____				
Muestreado por :		Tamaño/ muestra	Analizado por :	
		1000 mL		
FECHA	HORA		FECHA	HORA
Resultados : Agua Potable Punto de uso Q/M 44 Sólidos : Aprobado				
No. Control : 2110				
Vo. Bo. Control de Calidad :				
Enterado Producción :			FECHA	HORA

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**ESPECIFICACIÓN DE MATERIA PRIMA**  
**GARANTÍA DE CALIDAD**

DESCRIPCIÓN : AGUA POTABLE	PROC. No. 1.221	ESP. No. A-221
CÓDIGO : S/C	F. EMISIÓN: SEP-01	REVISIÓN No. 07
	F. REVISIÓN: OCT 03	

PRUEBA	MÉTODO	REQUERIMIENTOS
Descripción	1.221	Líquido claro incoloro e inodoro
pH	1.221	6 a 8
Cloruros	1.221	Máx 250 p.p.m.
Sulfatos	1.221	Máx 250 p.p.m.
Calcio	1.221	Máx 300 p.p.m.
Amoniaco	1.221	Cualquier coloración amarilla producida inmediatamente no debe ser mayor a 0.5 p.p.m.
Metales pesados	1.221	No debe ser más oscuro que el tubo de comparación
Sustancias oxidables	1.221	El color no desaparece completamente
Cloro libre	1.221	1.0-4.0 p.p.m.
Sólidos totales	1.221	Máx 1000 p.p.m.
Análisis bacteriológico	MMG-17	
Cuenta total		No más de 200 UFC/mL
Pseudomonas aeruginosa		Ausencia
Coliformes totales		Ausencia

DESCRIPCIÓN EXTRA : N/A

REANÁLISIS: N/A

REFERENCIA : FEUM 7a Ed. Pág 449

Vo. Bo.

\_\_\_\_\_  
**RESPONSABLE SANITARIO**  
**DIR. GARANTÍA DE CALIDAD**

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**CERTIFICADO DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA**  
**GARANTÍA DE CALIDAD**

DESCRIPCIÓN : AGUA POTABLE REVISIÓN No. 07 FOLIO: \_\_\_\_\_

F. EMISION: SEP-01 PROC. No. 1.221 ESP. No. A-221  
 F. REVISIÓN: OCT 03 CÓDIGO : S/C

Posición: 7 8 31 32 34 35 36 39 40 42 43 44 45 47 49 V-47

Control: \_\_\_\_\_ F. INICIO Q: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_

PRUEBA	MÉTODO	REQUERIMIENTOS	RESULTADOS
Descripción	1.221	Líquido claro incoloro e inodoro	
pH	1.221	6 a 8	
Cloruros	1.221	Máx 250 p.p.m.	
Sulfatos	1.221	Máx 250 p.p.m.	
Calcio	1.221	Máx 300 p.p.m.	
Amoniaco	1.221	Cualquier coloración amarilla producida inmediatamente no debe ser mayor a 0.5 p.p.m.	
Metales pesados	1.221	No debe ser más oscuro que el tubo de comparación	
Sustancias oxidables	1.221	El color no desaparece completamente	
Cloro libre	1.221	1.0-4.0 p.p.m.	
Sólidos totales	1.221	Máx 1000 p.p.m.	
Análisis bacteriológico	MMG-17		
Cuenta total		No más de 200 UFC/mL	
Pseudomonas aeruginosa		Ausencia	
Coliformes totales		Ausencia	

ANALISTA: Q: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_

AUTORIZADO POR: Q: \_\_\_\_\_ HORAS PBA: Q: \_\_\_\_\_ F. TERMINO: Q: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_ M: \_\_\_\_\_

DISPOSICIÓN: Q: \_\_\_\_\_ Vo. Bo.  
 M: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_ RESPONSABLE SANITARIO  
 DIR. GARANTÍA DE CALIDAD

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**REPORTE DE CÁLCULOS**  
**AGUA POTABLE**

**DESCRIPCION : AGUA POTABLE**      **REVISION No. 07**      **FOLIO:**

F. EMISION: SEP-01      PROC. No. 1.221      ESP. No. A-221  
 F. REVISIÓN: OCT 03           CÓDIGO : S/C

HOJA 1/4  
 Posición:    7    8    31    32    34    35    36    39    40    42    43    44    45    47    49    V-47

Control:    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —

FECHA \_\_\_\_\_      HORA INICIO: \_\_\_\_\_      ANALIZO \_\_\_\_\_

DETERMINACION pH      TERMINO: \_\_\_\_\_

Posición:    7    8    31    32    34    35    36    39    40    42    43    44    45    47    49    V-47

pH:    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —    —

**CLORUROS**

$mg/L \text{ cloruros} = \frac{(V-B) N * 35.455 * 1000}{50}$

POSICIÓN:

		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	7	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	8	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	31	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	32	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	34	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	35	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	36	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	39	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	40	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	42	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	43	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____
	44	50	
		$mg/L \text{ cloruros: } ( \quad - \quad ) * ( \quad ) * 35.455 * 1000$	_____

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**REPORTE DE CÁLCULOS**  
**AGUA POTABLE**

FOLIO \_\_\_\_\_

HOJA 2/4

**CLORUROS**

POSICIÓN:

45	mg/L cloruros: ( - )*( )* 35.455*1000	50	=	
47	mg/L cloruros: ( - )*( )* 35.455*1000	50	=	
49	mg/L cloruros: ( - )*( )* 35.455*1000	50	=	
V-47	mg/L cloruros: ( - )*( )* 35.455*1000	50	=	

**SULFATOS**

POSICIÓN:	p.p.m.		F.D.		p.p.m. SULFATOS
7	_____	X	_____	=	_____
8	_____	X	_____	=	_____
31	_____	X	_____	=	_____
32	_____	X	_____	=	_____
34	_____	X	_____	=	_____
35	_____	X	_____	=	_____
36	_____	X	_____	=	_____
39	_____	X	_____	=	_____
40	_____	X	_____	=	_____
42	_____	X	_____	=	_____
43	_____	X	_____	=	_____
44	_____	X	_____	=	_____
45	_____	X	_____	=	_____
47	_____	X	_____	=	_____
49	_____	X	_____	=	_____
V-47	_____	X	_____	=	_____

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**REPORTE DE CÁLCULOS**  
**AGUA POTABLE**

FOLIO \_\_\_\_\_

HOJA 3/4

**CALCIO**

$$\text{mg/L} = \frac{(\text{mL gastados}) * 5.004 * \text{Mx} * 1000}{100 * 0.05}$$

POSICIÓN:

7	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
8	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
31	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
32	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
34	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
35	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
36	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
39	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
40	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
42	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
43	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
44	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
45	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
47	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
49	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____
V-47	$\text{mg/L} = \frac{(\quad) * 5.004 * (\quad) * 1000}{100 * 0.05}$	_____

REPORTE DE CÁLCULOS

AGUA POTABLE

COLOR LIBRE

POSICIÓN:

p.p.m.

31	_____
32	_____
33	_____
34	_____
35	_____
36	_____
38	_____
39	_____
42	_____
43	_____
44	_____
45	_____
46	_____
47	_____
48	_____
49	_____
V-47	_____

SOLIDOS TOTALES

POSICIÓN:

P1-P2\*1000= mg sólidos totales

	(P1)	-	(P2)	* 1000 =	_____
7	_____	-	_____	* 1000 =	_____
8	_____	-	_____	* 1000 =	_____
31	_____	-	_____	* 1000 =	_____
32	_____	-	_____	* 1000 =	_____
34	_____	-	_____	* 1000 =	_____
35	_____	-	_____	* 1000 =	_____
36	_____	-	_____	* 1000 =	_____
39	_____	-	_____	* 1000 =	_____
40	_____	-	_____	* 1000 =	_____
42	_____	-	_____	* 1000 =	_____
43	_____	-	_____	* 1000 =	_____
44	_____	-	_____	* 1000 =	_____
45	_____	-	_____	* 1000 =	_____
47	_____	-	_____	* 1000 =	_____
49	_____	-	_____	* 1000 =	_____
V-47	_____	-	_____	* 1000 =	_____

REPORTE MICROBIOLÓGICO

F. INICIO \_\_\_\_\_  
TÉRMINO \_\_\_\_\_

Reporte No \_\_\_\_\_

ANALIZÓ \_\_\_\_\_



**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA**  
**AGUA PURIFICADA**

DESCRIPCIÓN: AGUA PURIFICADA  
 F. EMISIÓN: SEP-01  
 F. REVISIÓN: MAY- 03

REVISIÓN No. 00  
 PROC. No. F1.222

FOLIO: \_\_\_\_\_  
 ESP. No. FA-222  
 CÓDIGO : 1605048500  
 HOJA 1/2

POSICIÓN:    D01                      D02                      D03                      D04                      D04 C/F

CONTROL \_\_\_\_\_

PRUEBA	MÉTODO	REQUERIMIENTOS	RESULTADOS
Descripción	F1.222	Líquido transparente incoloro e inodoro.	
pH	F1.222	5 a 7	
Sustancias Oxidables	F1.222	El color no desaparece completamente.	
Carbono Orgánico Total (COT)	5.GC.02.9	No más de 0.5 p.p.m.	
Conductividad	F1.222	Máximo 1.3 u S / cm a 25 °C.	
Análisis Bacteriológico	MMG-17		
Cuenta Total		No más de 100 UFC / mL	
Pseudomonas aeruginosa		Ausencia	
Coliformes Totales		Ausencia	

ANALISTA: Q: \_\_\_\_\_ HORAS PBA. Q: \_\_\_\_\_ F. INICIO. Q: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_ F. TÉRMINO Q: \_\_\_\_\_

AUTORIZÓ: Q: \_\_\_\_\_ HORAS PBA. M: \_\_\_\_\_ F. INICIO. M: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_ F. TÉRMINO M: \_\_\_\_\_

DISPOSICIÓN: Q: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Vo. Bo.

RESPONSABLE SANITARIO  
 DIR. GARANTÍA DE CALIDAD

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**REPORTE DE RESULTADOS**  
**GARANTÍA DE CALIDAD**

HOJA 2/2

FOLIO \_\_\_\_\_

POSICIÓN:    D01                    D02                    D03                    D04                    D04 C/F

CONTROL: \_\_\_\_\_

**DETERMINACIÓN DE pH**

POSICIÓN:    D01                    D02                    D03                    D04                    D04 C/F

pH a 25 °C : \_\_\_\_\_

**DETERMINACIÓN DE CONDUCTIVIDAD**

POSICIÓN:    D01                    D02                    D03                    D04                    D04 C/F

Conductividad : \_\_\_\_\_

**DETERMINACIÓN DE COT (p.p.m.)**

POSICIÓN:    D01                    D02                    D03                    D04                    D04 C/F

COT : \_\_\_\_\_

ANALISTA Q: \_\_\_\_\_

F. INICIO: \_\_\_\_\_

F. TÉRMINO: \_\_\_\_\_

**REPORTE MICROBIOLÓGICO**

Reporte No \_\_\_\_\_

ANALISTA M: \_\_\_\_\_

F. INICIO: \_\_\_\_\_

F. TÉRMINO: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES \_\_\_\_\_

AUTORIZADO POR \_\_\_\_\_

Vo. Bo.

\_\_\_\_\_  
RESPONSABLE SANITARIO  
DIR. GARANTÍA DE CALIDAD

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA**  
**AGUA PURIFICADA POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS**

DESCRIPCIÓN: AGUA PURIFICADA REVISIÓN No. 00 FOLIO: \_\_\_\_\_  
**POR DESTILACIÓN BAJA EN ENDOTOXINAS (APDBE)**

F. EMISIÓN: SEP-01 PROC. No. F1.223 CÓDIGO : S/N  
 F. REVISIÓN: MAY- 03 ESP. No. FA-222 HOJA 1/2

POSICIÓN: I02 I03 I04 I05 I06 I07 I08

CONTROL: \_\_\_\_\_

PRUEBA	MÉTODO	REQUERIMIENTOS	RESULTADOS
Descripción	F1.223	Líquido transparente incoloro e inodoro.	
pH	F1.223	5 a 7	
Sustancias Oxidables	F1.223	El color no desaparece completamente.	
Carbono Orgánico Total (COT)	5.GC.02.9	No más de 0.5 p.p.m.	
Conductividad	F1.222	Máximo 1.3 u S / cm a 25 °C.	
Análisis Bacteriológico	MMG-17		
Cuenta Total		No más de 10 UFC / mL	
Pseudomonas aeruginosa		Ausencia	
Coliformes Totales		Ausencia	
Endotoxinas Bacterianas		No más de 0.25 UE / mL	

ANALISTA: Q: \_\_\_\_\_ HORAS PBA. Q: \_\_\_\_\_ F. INICIO Q: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_ F. TÉRMINO Q: \_\_\_\_\_

AUTORIZÓ: Q: \_\_\_\_\_ HORAS PBA. M: \_\_\_\_\_ F. INICIO M: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_ F. TÉRMINO M: \_\_\_\_\_

DISPOSICIÓN: Q: \_\_\_\_\_  
 M: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Vo. Bo.

\_\_\_\_\_  
 RESPONSABLE SANITARIO  
 DIR. GARANTÍA DE CALIDAD

**LABORATORIOS S.A DE C.V**  
**REPORTE DE RESULTADOS**  
**GARANTÍA DE CALIDAD**

HOJA 2/2

FOLIO \_\_\_\_\_

POSICIÓN: I02      I03      I04      I05      I06      I07      I08

CONTROL: \_\_\_\_\_

**DETERMINACIÓN DE pH**

POSICIÓN: I02      I03      I04      I05      I06      I07      I08

pH a 25 °C: \_\_\_\_\_

**DETERMINACIÓN DE CONDUCTIVIDAD**

POSICIÓN: I02      I03      I04      I05      I06      I07      I08

Conductividad: \_\_\_\_\_

**DETERMINACIÓN DE COT (p.p.m.)**

POSICIÓN: I02      I03      I04      I05      I06      I07      I08

COT: \_\_\_\_\_

ANALISTA Q: \_\_\_\_\_

F. INICIO: \_\_\_\_\_

F. TÉRMINO: \_\_\_\_\_

**REPORTE MICROBIOLÓGICO**

Reporte No \_\_\_\_\_

ANALISTA M: \_\_\_\_\_

F. INICIO: \_\_\_\_\_

F. TÉRMINO: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

AUTORIZADO POR \_\_\_\_\_

Vo. Bo.

\_\_\_\_\_  
RESPONSABLE SANITARIO  
DIR. GARANTÍA DE CALIDAD

## **7. CONCLUSIONES.**

Los objetivos planteados antes del desarrollo del presente trabajo, fueron cubiertos en forma detallada, describiendo como opera un programa de monitoreo apoyado en el desarrollo de procedimientos normalizados de operación y metodologías que aplican en la industria farmacéutica.

Se hizo énfasis en la importancia del agua como sistema crítico en la fabricación de medicamentos, exponiendo las posibles consecuencias en el ser humano si existiese un error en alguna de las etapas del monitoreo del sistema.

Un programa de monitoreo del sistema de agua es un apoyo útil en la industria farmacéutica debido a que permite dar un seguimineto continuo de la calidad del agua que se está utilizando, además genera evidencia de que el sistema está operando dentro de las especificaciones establecidas por la empresa y asegura la calidad del agua para su empleo en la fabricación de medicamentos.

### **7.1 COMENTARIO FINAL .**

Para que un Programa de Monitoreo pueda operar adecuadamente, existen otros factores importantes que deben ser considerados, entre ellos, debemos tener en cuenta que todo método empleado para el tratamiento y purificación del agua sea diseñado, certificado y validado antes de iniciar su operación y controlado adecuadamente durante su proceso, de manera que se garantice la obtención de agua con la calidad tanto física como química y microbiológica deseada.

Además, será necesario contar con personal calificado de acuerdo a la función que vaya a realizar, durante el análisis fisicoquímico y microbiológico también se deberá contar con instrumentos calibrados y equipos validados.

## **8. BIBLIOGRAFÍA.**

ASTM, American Society for Testing and Materials, Annual Book of Standards, 1994, Métodos ASTM D : 1067-92, 1126-92, 1125-91, 1293-84.

Bailarón Pérez L. , Gestión de Recursos Hídricos, España, Ed. Ediciones UPC, 2000, 1a Edición, pp. 91, 111, 187-189.

Brassington, Alumbramiento de Aguas, España, Ed Acribia S.A., 1998, 2a Edición, pp. 112-120.

Carleton J. Frederick, Agaloco P. James, Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, USA, Ed. Marcel Dekker Inc, 1994, s. ed., Vol 1, pp.216-230.

Edward E. Johnson, El Agua Subterránea y los Pozos, EUA, Ed. Division UOP, 1975, 1a edición, pp. 14-25.

FEUM, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos , México DF, SSA, 2000, Tomo 1 pp. 310-311, 332-334, 449-455.

García Garrido J. , Agua para la Industria , España, Ed. Servicios de Publicaciones, 1988, 1a edición, pp.(6-1)-(6-3), (11-1)-(11-5).

Grandics Peter, "Pyrogens in Parenteral Pharmaceuticals", Pharmaceutical Technology, USA, Vol 24, Number 4, 26-32, April 2000

Gray N.F., Calidad del Agua Potable, España, Ed. Acribia S.A, 1999, 1a edición, pp. 49-65, 106-115.

Guide to Inspections of High Purity Water Systems, reference material for investigators and other FDA personnel.

Helman, Farmacotecnia Teórica y Práctica, México DF, Ed Continental, 1981, 1a edición, Tomo V, pp. 1364-1375.

Lesor L. Manual de Purificación del Agua, México DF, Ed Trillas, 1998, 1a edición, pp. 20-21.

Manual para Técnicos e Inspectores de Saneamiento [ en línea ]. California: The Polytechnic University of Pomona.

< <http://www.info.ccss.sa.cr/germed/gestamb/lectura2.htm> > [ F. Consulta: Enero 2004]

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-127-SSA1-1994, Salud Ambiental, Agua para uso y consumo humano-límites permisibles de calidad y tratamientos al que debe someterse el agua para su potabilización.

Paul H. David, "Electrodeionization in Pharmaceutical Water Treatment" Pharmaceutical Technology, USA, Vol 26, Number 7, 36-42, July 2002.

Pérez Carmona, El Agua, Colombia, Ed Escala, 1988, 2a edición, pp. 19-21.

Plazola, Enciclopedia de Arquitectura, México DF, Ed. Plazola Editores, 1998, s ed., pp. 510.

Remington, Farmacía, Argentina, Ed Panamericana, 2003, 2a edición, Tomo 1, pp. 842-909-911.

Secretaría de Recursos Hidráulicos, Prevención y Control de la Contaminación de Aguas México DF, 1978, 3a edición, pp.1-13, 136-138.

Tekmar-Dorhmann, User Manual TOC Analyzer Phoenix 2000, pp. (5-1) – (5-9).

USP 25 /NF 18, The U.S., Pharmacopoeia Convention Inc, 2002, pp. 1976-1977.

USP Water and Parenterals Subcommittee, "Updating Requirements for Pharmaceutical Grades of Water", Pharmaceutical Technology, USA, Vol 22, Number 10, 46-54, October 1998.