

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE DISEÑO DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA PURIFICADA USP
PARA LA FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

TRABAJO DE GRADO
MODALIDAD TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR:
MARIO ENRIQUE ANAYA PINEDA
MELVIN ANTONIO DE LA CRUZ ALVARADO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2024

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LICENCIADO PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZALEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRRECCIÓN DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL (AD-HONOREM)

MAESTRA KATIA LISSETTE MARTÍNEZ DE PALACIOS

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORES DE AREA DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICOS, VETERINARIA
Y PRODUCTOS AFINES.

LICENCIADA ARIANA LISSETTE GARCÍA DE VENTURA

LICENCIADO MOISÉS ATONALT GUERRA AVILÉS

DOCENTE ASESOR

INGENIERO SERGIO ARMANDO MARAVILLA MIRANDA

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres por su inquebrantable apoyo y estímulo. A mi amada esposa Valeria, tu presencia, comprensión y constante aliento han sido mi fuente de fortaleza durante todos estos años.

A mi compañero de tesis Melvin por su iniciativa, dedicación e invaluable aportes. El resultado de este trabajo no hubiera sido posible sin él.

Finalmente, pero no menos importante mi gratitud a Dios, cuya guía y gracia nunca han faltado para poder culminar algo que no hubiera podido hacer en mis propias fuerzas, poniendo a la gente idónea en nuestro camino desde nuestro asesor de tesis, jurado, junta directiva y todas las personas que nos han apoyado en este trayecto de años.

Mario Enrique Anaya Pineda

AGRADECIMIENTOS

“Porque el Señor da la sabiduría; conocimiento y ciencia brotan de sus labios”. **Proverbios 2:6**

Agradezco sobre todo a Dios por darme sabiduría, entendimiento, fortaleza y por permitirme tener una familia que me apoyara en cada etapa de mi vida y darme palabra de aliento para seguir y culminar una meta personal.

Agradezco a mi esposa MIMI que ha sido compañera y confidente, TE AMO.

Agradezco a nuestro asesor Ing. Sergio Armando Maravilla por apoyarnos a lo largo de esta investigación y a nuestro jurado que fueron parte de mi formación académica.

Finalmente agradezco ser parte de las generaciones que han sido gestadas con conocimiento dentro del vientre de la Minerva, ¡HACIA LA LIBERTAD POR LA CULTURA!

Melvin Antonio de la Cruz Alvarado

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, a todos los catedráticos, laboratoristas, y personal administrativo que nos apoyaron en el objetivo de este trabajo y conforman esta distinguida institución por su apoyo y dedicación a la formación de profesionales comprometidos con el avance científico y el bienestar de la sociedad.

A los futuros estudiantes que se beneficiarán de esta tesis, les dedico este trabajo con la esperanza de que trascienda estas páginas para verla convertida en una realidad. Que esta investigación sirva como punto de partida para la continua mejora de sistemas en nuestra facultad que últimamente enriquezcan nuestra carrera, vidas, industria y país.

Mario Enrique Anaya Pineda

INDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPÍTULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	14
CAPÍTULO II	
2.0 OBJETIVOS	17
CAPÍTULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	19
3.1 ANTECEDENTES DEL AGUA, REQUERIMIENTOS Y USOS	19
3.2 REQUERIMIENTOS GENERALES PARA SISTEMAS DE AGUA EN EL ÁREA FARMACÉUTICA	20
3.3 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL AGUA	21
3.4 APLICACIÓN DEL AGUA ESPECÍFICA PARA PROCESOS Y FORMAS FARMACÉUTICAS	23
3.5 MÉTODOS DE PURIFICACIÓN DE AGUA	24
3.6 SISTEMAS DE PURIFICACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA	27
3.7 CONSIDERACIONES OPERACIONALES	33
3.8 FUNDAMENTOS TEÓRICOS PARA EL DISEÑO DEL SISTEMA	37
3.9 OPERACIONES UNITARIAS EN UN SISTEMA DE TRATAMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AGUA PURIFICADA	43

3.10 INTERCAMBIO IÓNICO	46
3.11 LUZ ULTRAVIOLETA	54
3.12 OSMOSIS INVERSA	56
3.13 ELECTRODESIONIZACION	59
3.14 DIFERENTES GENERACIONES DE SISTEMAS DE TRATAMIENTOS DE AGUA PURIFICADA.	61
CAPÍTULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLÓGICO	64
CAPÍTULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	70
CAPÍTULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	86
CAPÍTULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	88
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXO	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°	Pág. N°
1. Filtro de profundidad	43
2. Filtro por Presión Vertical	44
3. Resina de intercambio iónico en ciclo sodio, en proceso de suavización del agua y durante el paso de regeneración de la capacidad de intercambio de la resina.	48
4. Tanque con resinas de intercambio iónico en ciclo sodio, para ablandamiento del agua, al intercambiar sodio por otros cationes, cuando fluye el agua y se pone en contacto con la resina.	49
5. Secuencia en la regeneración de la resina en ciclo sódico con una solución concentrada de salmuera.	52
6. Curva espectral de la energía para la acción germicida y la energía espectral de las lámparas UV de la presión baja y media.	55
7. Proceso de Ósmosis reversa.	56
8. Estructura de la membrana de arrollamiento en espiral.	58
9. Estructura de una pila de EDI,	59
10. Mecanismo de transporte de iones entre las diferentes cámaras.	60
11. Representación gráfica de resultados del consumo de agua aproximado por catedra en cada laboratorio y por ciclo académico.	75
12. Propuesta del sistema de tratamiento de agua purificada para la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador,	78
13. Propuesta del sistema de tratamiento de agua purificada parte posteríos, para la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.	79
14. Diagrama de tuberías e instrumentación (DTI) del sistema agua purificada.	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°	Pág. N°
1. Límites máximos permisibles de parámetros microbiológicos para agua de consumo humano.	38
2. Límites máximos permisibles de parámetros físico-químicos para agua de consumo humano.	39
3. Características de una resina catiónica típica.	54
4. Características de una resina aniónica típica.	54
5. Comparación de parámetros o atributos de calidad que se requiere la calidad de agua según diferentes bibliografías.	71
6. Resultado de cantidad de agua desmineralizada utilizada por laboratorio y por ciclo.	74

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

1. Distribución y elementos actuales del sistema de tratamiento de agua desmineralizada de la facultad de química y farmacia de la universidad de el salvador.
2. Formato comparativo de parámetros o atributos de calidad que requiere la calidad de agua según diferentes bibliografías.
3. Recopilación de documentos consultados para determinar los atributos críticos de calidad del agua purificada en el sistema de tratamiento
4. Encuesta dirigida a coordinadores y laboratoristas de la facultad de química y farmacia de la universidad de el salvador.
5. Tablas para la tabulación de datos
6. Tabulación de los datos obtenidos en las encuestas
7. Documentos consultados para la determinación del diseño del sistema de tratamiento de agua purificada
8. Reglamento técnico centroamericano RTCA 11.03.42:07. productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano, buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. < apartado 9 equipo, ítem 9.3 sistema de agua >
9. Costo aproximado del sistema de tratamiento propuesto
10. Requerimientos de usuario
11. Procedimiento estándar para realizar procedimientos de operación
12. Procedimiento de operación estándar del sistema de tratamiento y loop de agua
13. Procedimiento de operación estándar de sanitización del sistema de generación de agua purificada
14. Procedimiento de operación estándar de pasivación de acero inoxidable 316 L del sistema de loop de agua.

RESUMEN

La presente propuesta fue elaborada con el objetivo de modernizar el sistema de tratamiento de agua purificada para la facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, estableciendo los requisitos de calidad necesarios para su mejora, la demanda de agua a cubrir, el diseño y plan de mantenimiento del sistema.

Como primer resultado se estableció que la Farmacopea de los Estados Unidos de América N° 42 – NF 37, 2019 es la normativa idónea para establecer como fundamento para el diseño del sistema, por ser la normativa local y estándar para la mayoría de los laboratorios de control de calidad y producción de medicamentos a nivel nacional.

Después de definir los criterios y requisitos de diseño, se llevó a cabo una investigación de campo utilizando encuestas como herramienta metodológica para comprender la demanda actual de agua purificada en el laboratorio de la facultad. Esto permitió diseñar el sistema de acuerdo con el uso y las necesidades reales. Se determinó que, para satisfacer la demanda teórica máxima, se requeriría un tanque y una producción diaria de 500 litros de agua purificada.

Una vez determinada la demanda y el tamaño del sistema necesario, se desarrolló la propuesta de diseño de cada operación unitaria, junto con sus especificaciones, y se elaboró un plano isométrico del sistema teórico, mostrando su instalación en el área asignada para el tratamiento de agua purificada en el laboratorio de la facultad.

Finalmente, la propuesta concluye con un plan de mantenimiento detallado de cada operación unitaria que requiere limpieza o reemplazo de filtros de manera rutinaria, para poder garantizar el desempeño del sistema con el uso y el paso del tiempo.

CAPITULO I

1. INTRODUCCION

El agua en la industria farmacéutica es ampliamente utilizada como materia prima, ingrediente inactivo, vehículo y solvente en el procesamiento, formulación y manufactura de productos farmacéuticos. Se requieren diferentes calidades de agua, según sea la vía de administración de los productos farmacéuticos, como también en diferentes equipos, sin embargo el agua más utilizada en los laboratorios farmacéuticos es el Agua Purificada.

En El Salvador existen regulaciones que dictan los parámetros del diseño, instalación y pruebas de calidad que se deben realizar a un sistema de producción de agua para uso farmacéutico, establecidas en el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07 específicamente en el apartado 9 requisito 9.3 sistema de agua, en donde establece cuales son los requisitos de calidad del agua de suministro, la calidad de agua producto (agua purificada), sus monitoreo de los sistemas de suministro de agua, el mantenimiento, condiciones de almacenamiento y sus controles periódicos, es de considerar que este reglamento fue desarrollado a partir de regulaciones internacionales en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y los Informes 32 y 39 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Con el fin de garantizar que la Facultad de Química y Farmacia cuente con un sistema de tratamiento de agua que cumpla con las regulaciones vigentes, este trabajo de investigación inició delimitando los requisitos de los parámetros de calidad necesarios. Esto se llevó a cabo mediante una exhaustiva revisión bibliográfica, con el objetivo de asegurar que el agua cumpla con los estándares establecidos en el RTCA 11.03.42:07 y en los libros oficiales vigentes.

Posteriormente se realizó una investigación de campo a través de una encuesta a los coordinadores y laboratoristas de cátedras involucradas en el laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia, para obtener datos del consumo de agua que se utiliza para prácticas de laboratorio, investigación y otras actividades que requiera la facultad.

Finalmente se propuso una mejora del diseño del sistema de tratamiento de agua purificada para la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, Además, se incluyó un plan

detallado de mantenimiento preventivo para este sistema, así como procedimientos esenciales para su sanitización y pasivación.

CAPITULO II

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general: Elaborar una propuesta de diseño del sistema de tratamiento de agua purificada USP, para la Facultad de Química y Farmacia, de la Universidad de El Salvador.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Delimitar los requisitos de calidad que el sistema debe cumplir, mediante una investigación bibliográfica.
- 2.2.2. Establecer la demanda de agua purificada requerida mediante una encuesta dirigida a los coordinadores y laboratoristas de cada asignatura involucrada con laboratorios de la Facultad.
- 2.2.3. Proponer una mejora del diseño del sistema actual de purificación de agua de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- 2.2.4. Generar un plan de mantenimiento preventivo del sistema de purificación del agua calidad USP que incluya procedimientos detallados y un cronograma.

CAPITULO III

3. MARCO TEORICO

Para que el sistema de tratamiento de agua purificada de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador pueda ser mejorado para producir una calidad de agua que cumpla con los estándares del marco regulatorio actual del país, como es el Agua Purificada USP, primero se necesita conocer los parámetros de calidad que esta agua debe cumplir, así como el equipo necesario para su producción y la información necesaria para darle mantenimiento a dicho sistema.

Según la definición del Agua Purificada en la Farmacopea de los Estados Unidos de América, El Agua Purificada USP es agua obtenida mediante un proceso adecuado. Se prepara a partir de agua que cumple con el Reglamento Nacional Primario de Agua Potable de la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU., reglamentaciones para el agua potable de la Unión Europea o Japón, o con las Guías para la Calidad del Agua Potable de la OMS, y no contiene ninguna sustancia agregada.

El Agua Purificada USP disponible tanto en formas envasadas como a granel, está destinada al uso como ingrediente de preparaciones oficiales y en pruebas y valoraciones a menos que se especifique algo diferente.

Para conocer los antecedentes, requerimientos, y requisitos de parámetros de calidad para un sistema de purificación que pueda producir esta calidad de agua, debemos iniciar la investigación en el informe 39 de la Organización mundial de la salud en su anexo 3 de "**BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LA OMS: AGUA PARA USO FARMACÉUTICO**", el cual menciona lo siguiente:

3.1. Antecedentes del agua, requerimientos y usos. ⁽⁹⁾

El agua es la sustancia más ampliamente usada, como materia prima o material de partida en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos. Tiene propiedades químicas únicas gracias a su polaridad y sus enlaces de hidrógeno. Esto significa que es capaz de disolver, absorber, adsorber o suspender a diferentes componentes. Esto incluye contaminantes que pueden presentar peligro ya sea en sí mismos o por su reacción con sustancias previstas, resultando en peligrosos para la salud.

Se requieren diferentes calidades de agua, según sea la vía de administración de los productos farmacéuticos.

El control de calidad del agua a lo largo de los procesos de producción, almacenamiento, distribución, incluye la calidad microbiológica y química principalmente. A diferencia de otros productos o ingredientes, el agua es traída usualmente de un sistema disponible, y no está sujeto a pruebas para liberación del lote antes de su uso. Aseguramiento de la Calidad define cual es la expectativa disponible, lo cual es importante. Adicionalmente, ciertas pruebas microbiológicas requieren periodos de incubación y por eso los resultados probablemente retrasan el uso del agua. El control de calidad microbiológica para Agua Para Uso Farmacéutico (WPU) es una gran prioridad. Ciertos tipos de microorganismos pueden proliferar en los componentes para el tratamiento del agua y en los sistemas de almacenamiento y distribución. Es muy importante minimizar la contaminación microbiológica mediante limpiezas de rutina y tomando medidas adecuadas para prevenir la proliferación microbiana.

3.2. Requerimientos generales para sistemas de agua en el área farmacéutica. ⁽⁹⁾

Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua, en el área farmacéutica deben ser diseñados, instalados, puestos en arranque (*commissioned*), validados y mantenidos para asegurar la producción confiable de una calidad de agua apropiada. No deben ser operados por encima de la capacidad para la que fueron diseñados. El agua debe ser producida, almacenada y distribuida de tal manera que se prevenga la contaminación inaceptable ya sea química, física o microbiológica (Ejemplo: con polvo y suciedad).

El uso de los sistemas luego de la instalación, arranque (*commissioning*), validación y cualquier trabajo de mantenimiento o modificación no planeada debe ser aprobado por el departamento de Aseguramiento de Calidad (QA). Si ya existe aprobación para tareas programadas de mantenimiento preventivo, no necesitan ser aprobadas después de su implementación.

Debe monitorearse con frecuencia la calidad química, microbiológica y cuando corresponda la contaminación por endotoxinas de las fuentes de agua y agua tratadas. Se debe monitorear

también el desempeño de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución del agua. Se mantendrá registro de los resultados del monitoreo y cualquier acción tomada por tiempo adecuado suficiente.

Dónde la sanitización química de los sistemas de agua sea parte del programa de control de biocontaminación, es necesario seguir un procedimiento validado para asegurar que el agente sanitizante sea removido con efectividad.

3.3 Especificaciones de calidad del agua. ⁽⁹⁾

3.3.1 General.

Los requerimientos generales siguientes conciernen al agua procesada, almacenada y distribuida a granel. No abarcan especificaciones de agua formulada para la administración a pacientes. Las farmacopeas incluyen especificaciones para ambos tipos de agua, a granel y como forma farmacéutica.

En las farmacopeas nacionales e internacionales se describen los requerimientos farmacopeicos para WPU, así como los límites de diversos contaminantes. Las compañías que deseen proveer a múltiples mercados deben establecer especificaciones acordes a los requerimientos estrictos de cada una de las farmacopeas relevantes.

3.3.2 Agua potable.

El agua potable debe ser suministrada bajo una presión positiva continua y con un sistema de tuberías libre de defectos que puedan conducir a la contaminación del producto.

El agua potable no es modificada a excepción del tratamiento limitado que se le da al agua proveniente de una fuente o reservorio natural. Ejemplos de fuentes naturales son los manantiales, pozos, ríos, lagos, y el mar. La condición de su origen determinará el tratamiento requerido para hacerla segura para el consumo humano (potable). El tratamiento típico incluye ablandamiento, remoción de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano. El agua potable que deriva del sistema público comúnmente procede de la combinación de más de una de las fuentes naturales listadas antes. Es también común, para

las organizaciones de suministro público de agua, llevar a cabo pruebas y garantizar que el agua potable que se distribuye es de calidad confiable.

El agua de calidad potable es tratada en la “OMS, guías para agua potable”, en los estándares provenientes de la Organización Internacional de Estandarización (ISO) y otras agencias nacionales e internacionales. El agua potable debe cumplir con las regulaciones pertinentes, establecidas por las autoridades competentes.

3.3.3 Agua purificada.

El agua purificada (*PW*, por sus siglas en inglés), será preparada a partir de una fuente de agua potable con calidad mínima de suministro, debe cumplir las especificaciones de la farmacopea en cuanto a pureza química y microbiológica y debe protegerla de posible proliferación microbiana y re-contaminación.

3.3.4 Agua altamente purificada.

El agua altamente purificada (*HPW*, por sus siglas en inglés) debe prepararse a partir de agua potable al menos con calidad de suministro. *HPW* es una especificación única para agua, se encuentra solamente en la farmacopea europea. Este grado de agua debe tener el mismo estándar de calidad que el agua para inyección (*WFI*, por sus siglas en inglés) incluyendo el límite de endotoxinas; sin embargo, entre los métodos para su tratamiento no se considera la destilación como confiable. El agua altamente purificada (*HPW*) puede obtenerse por combinación de métodos tales como Osmosis inversa, ultrafiltración y desionización.

3.3.5 Agua para inyectables.

El agua para inyectables (*WFI*) debe ser preparada a partir de agua potable al menos con calidad de suministro. El agua para inyectables (*WFI*) no es agua estéril y no es una forma farmacéutica. Es un producto intermedio. Es la más alta calidad de agua para uso farmacéutico dado por la farmacopea.

Ciertas farmacopeas ponen limitaciones sobre las técnicas de purificación permitidas como parte de la especificación de agua para inyectables. La Farmacopea Internacional y la

Farmacopea Europea, por ejemplo, sólo permiten la destilación como último paso de purificación.

3.3.6 Otras calidades de agua.

Cuando un proceso específico requiera un grado especial de agua que no está clasificada por alguna farmacopea, debe ser especificado y satisfacer al menos los requerimientos del agua para uso farmacéutico (*WPU*, por sus siglas en inglés) para la forma farmacéutica o estadio del proceso.

3.4 Aplicación del agua específica para procesos y formas farmacéuticas. ⁽⁹⁾

La agencia reguladora de productos define los requerimientos de uso de los grados específicos de *WPU* para diferentes formas farmacéuticas o diferentes estadios durante el lavado, síntesis, fabricación o formulación.

El grado de agua usado debe tomar en cuenta el uso natural y previsto del producto intermedio o terminado y la fase del proceso de manufactura en el que el agua será utilizada.

Se debe usar *HPW* en la preparación de productos cuando sea necesario agua de gran calidad (ejemplo: Muy bajo en microorganismos y endotoxinas); esto siempre y cuando la fase del proceso o requerimiento del producto definido en alguna monografía de la farmacopea no lo limite a *WFI*.

El *WFI* debe usarse en preparaciones de uso inyectable como disolvente o diluyente de sustancias o preparaciones de administración parenteral, previo al uso; y como agua estéril para la preparación de inyectables. También se puede emplear como enjuague final después de la limpieza de los equipos y componentes que tienen contacto con los productos inyectables; así también como enjuague final del proceso de lavado para aquellos procesos en los que posteriormente no se aplicará despirogenización química ni térmica.

Cuando el vapor vaya a tener contacto con el producto inyectable, ya sea en su contenedor final, o con el equipo de preparación del producto, éste, una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones para agua de inyectables (*WFI*).

3.5 Métodos de purificación de agua. ⁽⁹⁾

3.5.1 Consideraciones generales.

Las especificaciones del agua para uso farmacéutico (*WPU*) que se encuentran compendiadas (ejemplo: en Farmacopeas) son generales y no normativos, como es permisible con los métodos de purificación de agua a diferencia del WFI.

El método de purificación de agua, o secuencia de pasos de purificación debe ser apropiado para las aplicaciones requeridas. Debe considerarse lo siguiente en la selección del método de tratamiento de agua.

- La especificación de calidad del agua.
- El rendimiento o eficiencia del sistema de purificación de agua.
- La calidad del suministro de agua y su variación en el tiempo (cambios estacionales).
- La fiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación.
- La disponibilidad del equipo de tratamiento de agua en el mercado.
- La posibilidad de sostener y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua.
- Los costos de operación.

Las especificaciones para el equipo de purificación de agua, sistemas de almacenamiento y distribución deben tener en cuenta lo siguiente:

- El riesgo de contaminación por filtraciones de materiales de contacto.
- El impacto adverso del contacto con materiales absorbentes
- Diseño sanitario o higiénico, donde sea requerido.
- Resistencia a la corrosión.
- Libre de fugas.
- Configuración que evite la proliferación de microorganismos.
- Tolerancia a los agentes de limpieza y sanitización (térmica y química).
- La capacidad del sistema y requerimientos de salida.
- La provisión de todos los instrumentos necesarios, pruebas y puntos de muestreo que permitan el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad y del sistema completo.

El diseño, configuración y distribución del equipo purificador de agua, y el sistema de almacenamiento y distribución, también deben tomar en cuenta las consideraciones físicas siguientes:

- El espacio disponible para la instalación.
- La carga estructural del edificio.
- La provisión de acceso adecuado para el mantenimiento.
- La aptitud para el manejo seguro de los químicos para regeneración y sanitización.

3.5.2 Producción de Agua Purificada

No hay métodos prescritos para la producción de agua purificada en las farmacopeas. Cualquier técnica de purificación de calidad apropiada o secuencia de técnicas se puede usar para preparar PW. Usualmente se usan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis reversa. También se puede usar destilación.

Debe considerarse lo siguiente para la configuración de un sistema de purificación de agua.

- La calidad del suministro y su variabilidad estacional;
- Las especificaciones de calidad de agua requerida;
- La secuencia de fases de purificación que se requiere;
- El consumo de energía;
- El alcance del pretratamiento requerido para salvaguardar la fase de purificación final;
- Desempeño, optimización, incluyendo rendimiento y eficiencia de cada fase del proceso de tratamiento.
- Puntos de muestreo apropiadamente localizados, diseñados de tal manera que eviten la contaminación potencial.
- En cada fase del proceso se debe proveer instrumentación apropiada para medir parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH, y carbono orgánico total.
- Los sistemas de agua purificada a temperatura ambiente son especialmente susceptibles de contaminación microbiana, particularmente cuando está estático durante los períodos

de baja demanda de agua o cuándo no hay demanda. Es esencial considerar los mecanismos de control microbiológico y sanitización. Se deben considerar las siguientes técnicas:

- Mantenimiento de un flujo continuo a través del equipo purificador de agua, en todo momento.
- Control de temperatura en el sistema, ya sea por ductos intercambiadores de calor o por placas de enfriamiento para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor recomendado: menor a 25°C)
- Desinfección ultravioleta del agua que se genera.
- Selección de componentes para tratamiento de agua que puedan ser sanitizados térmicamente.
- Aplicación de sanitización química (incluyendo agentes como ozono)

3.5.3 Producción de Agua Altamente Purificada

No hay métodos prescritos de para la producción de *HPW* en ninguna farmacopea principal, incluyendo la farmacopea europea. Cualquier técnica de purificación calificada apropiada o secuencia de técnica puede ser usada para preparar *HPW*. Usualmente se utilizan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis inversa

3.5.4 Producción de Agua Para Inyectables

Las farmacopeas prescriben o limitan la fase final del tratamiento de purificación para la producción de esta calidad de agua (*WFI*). La técnica preferida es la destilación, considerada una de las técnicas más robusta basada en el cambio de fases, y en algunos casos, con altas temperaturas de operación para el equipo del proceso.

Al diseñar un sistema de purificación de agua se debe considerar lo siguiente:

- La calidad del suministro de agua.
- Las especificaciones requeridas del agua.
- El tamaño óptimo del generador para permitir el ciclo de encendido y apagado.
- Las funciones de purga y vertido.

- Venteo de enfriamiento para evitar el ingreso de contaminantes.

3.6 Sistemas de purificación, almacenamiento y distribución de agua. ⁽⁹⁾

Esta sección se aplica a los sistemas de agua de uso farmacéutico para agua purificada (*PW*), agua altamente purificada (*HPW*) y agua para inyectables (*WFI*). La planta de almacenamiento y distribución de agua deben trabajar juntamente con la planta de purificación para asegurar la entrega consistente de esta en los puntos de uso, y asegurar una óptima operación del equipo purificador de agua.

3.6.1 General.

El almacenamiento y distribución se debe considerar como parte clave de todo el sistema, y debe ser diseñado para ser completamente integrado con los componentes del sistema de purificación de agua.

Una vez que el agua haya sido purificada usando un método apropiado, puede ser usado directamente o, más frecuentemente, será llevado al tanque de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso. El siguiente texto describe los requerimientos para los sistemas de almacenamiento y distribución.

Los sistemas de almacenamiento y distribución deben ser configurados a fin de prevenir la re-contaminación del agua después de su tratamiento y estar sujeto a monitoreo en línea y fuera de línea para asegurar que se mantienen las especificaciones apropiadas para el agua.

3.6.2 Materiales que entran en contacto con los sistemas de agua para uso farmacéutico.

Esta sección aplica a la generación de equipos para *PW*, *HPW* y *WFI*, y los sistemas asociados de almacenamiento y distribución.

El material que entra en contacto con el agua de uso farmacéutico (*WPU*), incluyendo, tuberías, válvulas, griferías, sellos, diafragmas e instrumentos, deben ser seleccionados para satisfacer los siguientes objetivos:

- *Compatibilidad.* Todos los materiales deben ser compatibles con la temperatura y químicos usados en y por el sistema.
- *Prevención de filtraciones.* Todos los materiales que entran en contacto con el WPU deben ser no filtrantes en el rango de la temperatura de trabajo.
- *Resistencia a la corrosión.* PW, HPW y WFI son altamente corrosivos. Para prevenir fallas y la contaminación del agua en el sistema, se debe seleccionar los materiales apropiados; el método de ensamble debe ser cuidadosamente controlado y todos los accesorios y componentes deben ser compatibles con las tuberías usadas. Las especificaciones sanitarias apropiadas para los materiales plásticos y acero inoxidable son aceptables para los sistemas de agua. Cuando se usa acero inoxidable, este debe ser de grado 316L.
- *Acabado Interno Liso.* Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible de contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biofilms cuando se emplea el sistema de almacenamiento y distribución en frío. Las superficies lisas internas ayudan a prevenir las rugosidades y grietas dentro del sistema de WPU. Frecuentemente las grietas son los sitios donde puede comenzar la corrosión. El acabado interno debe tener en promedio una superficie no mayor de 0.8 micrómetros de rugosidad, que significa rugosidad aritmética (Ra). Cuando se utiliza acero inoxidable, pueden emplearse técnicas mecánicas y eléctricas de pulido.
- *Ensamblaje.* Los materiales seleccionados deben ser capaces de ser fácilmente unidos por soldadura y de manera controlada. El control del proceso debe incluir como mínimo la calificación del operador, la documentación del ensamble en sí, los trabajos de prueba de las piezas, registro de todas las soldaduras y la inspección visual de las proporciones definidas de la soldadura.
- *Diseño de las bridas o uniones.* Donde las bridas o uniones se usen, estas deben tener un diseño higiénico o sanitario. Se deben llevar a cabo revisiones apropiadas para asegurar el sellado correcto y que estén correctamente ensamblados y ajustados.

- *Documentación.* Todos los componentes del sistema deben estar completamente documentados y respaldados por certificados de los materiales en original o copia certificada.
- *Materiales.* Entre los materiales más convenientes que se deben considerar como elementos sanitarios del sistema se incluye: acero inoxidable 316L, polipropileno, polivinilideno fluoruro (PVDF), y perfluoroalcoxi (PFA). Se puede usar otros materiales como polivinilcloruro no plastificado (uPVC) para los equipos de tratamiento diseñados para agua pura tales como intercambiadores de iones y ablandadores.

3.6.3. Sistemas de sanitización y control de biocarga.

El equipo de tratamiento de agua y sistema de almacenamiento y distribución usados para *PW*, *HPW*, y *WFI* debe poseer características tales que controlen la proliferación de microorganismos durante su uso normal, así mismo técnicas para sanitizar o esterilizar el sistema después de la intervención para mantenimiento o modificación. Las técnicas para emplear se deben considerar durante el diseño del sistema y probar su desempeño durante las actividades de arranque (*commissioning*) y calificación.

3.6.4 Requerimientos del tanque de almacenamiento.

El tanque de almacenamiento de agua usado en el sistema cumple un número de propósitos importantes. El diseño y tamaño del tanque debe tener en consideración lo siguiente:

3.6.5 Capacidad

La capacidad del tanque de almacenamiento se debe determinar basándose en los requerimientos siguientes:

- Si es necesario poseer una capacidad intermedia entre la tasa de generación estacionaria del equipo de tratamiento y la demanda potencialmente variable de los puntos de uso.
- El equipo de tratamiento de agua debe ser capaz de operar continuamente por períodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que ocurre cuando los ciclos de encendido y apagado del equipo son muy frecuentes.

- La capacidad debe ser suficiente para proveer capacidad de reserva temporal para casos de fallas en el equipo de tratamiento de agua o incapacidad de producir agua debido al ciclo de sanitización o regeneración. Para determinar el tamaño de tal capacidad de reserva, se debe considerar que otorgue agua suficiente para completar el proceso de un lote, una sesión de trabajo u otro periodo lógico de necesidad.

3.6.6 Consideraciones para el control de la contaminación.

Para el eficiente control de la contaminación se debe considerar lo siguiente:

- El espacio frontal (de aire) del tanque de almacenamiento es un área de riesgo donde las gotas de agua pueden estar en contacto con el aire a temperaturas favorables para la proliferación de microorganismos. El circuito de distribución de agua debe ser configurado para asegurar que este espacio frontal sea mojado efectivamente por un flujo de agua.
- Las boquillas dentro del tanque de almacenamiento deben configurarse de tal manera que eviten zonas donde se pueda albergar contaminación microbiológica.
- Los filtros de venteo son empotrados a los tanques de almacenamiento a fin de permitir la fluctuación del nivel de líquido interno. Los filtros deben retener a las bacterias, ser hidrofóbicos y configurados idealmente para realizar las pruebas de integridad *in-situ*. Las pruebas fuera de línea no están permitidas. Se debe considerar el uso de filtros de venteo climatizados para prevenir la condensación dentro de la base del filtro, lo que podría obstruir y en consecuencia permitir el crecimiento bacteriano que puede contaminar el tanque de almacenamiento.
- Cuando los tanques de almacenamiento poseen válvulas liberadoras de presión y otras válvulas de seguridad para protegerlos de una sobre presión, estos dispositivos deben tener un diseño sanitario. Las válvulas de seguridad deben poseer indicadores de ruptura para prevenir pérdidas accidentales del sistema.

3.6.7 Requerimientos de las tuberías para distribución de agua.

La distribución de PW, HPW y WFI debe ser completada usando un circuito de tuberías de distribución continua. Se debe controlar la proliferación de contaminantes dentro del circuito de distribución.

Generalmente no se usa filtración en el circuito de distribución ni en la salida de los puntos de uso. Tales filtros probablemente ocultaría la contaminación del sistema.

3.6.8 Control de Temperatura e intercambiadores de calor.

Cuando se emplean dentro del sistema intercambiadores de calor para calentar o enfriar el WPU, se deben tomar precauciones para prevenir que el calentamiento o el enfriamiento contamine el agua. Los tipos de intercambiador de calor más seguros son los de tubo en placa doble o de doble placa y se debe considerar la configuración de su armazón. Cuando no se usen estos, se puede considerar una propuesta alternativa a través de la cual el servicio se mantenga y monitoree a menor presión que la del WPU.

Donde se use intercambiadores de calor, estos deben colocarse en circuitos o sub-circuitos de circulación continúa dentro del sistema para evitar las paradas inaceptables.

Cuando se reduce la temperatura con propósitos de procesamiento. La reducción debe ocurrir sólo por el tiempo mínimo necesario. Durante la calificación del sistema se deben comprobar satisfactoriamente los ciclos de enfriamiento y su duración.

3.6.9. Bombas de Circulación.

Las bombas de circulación deben tener un diseño sanitario con sellos apropiados que prevengan la contaminación del sistema. Dónde se emplee bombas de apoyo estas debe ser configurado o manejadas de tal manera que eviten las zonas muertas dentro del sistema.

3.6.10. Técnicas para el control de la contaminación.

Las siguientes técnicas de control pueden ser usadas solas o más comúnmente en combinación:

- El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro del sistema de agua reduce la propensión a la formación de las bio-capas. El mantenimiento de la velocidad del diseño para un sistema específico debe probarse durante la calificación del sistema y se debe monitorear el mantenimiento de su desempeño satisfactorio. Durante la operación del sistema de distribución, es improbable que las fluctuaciones a corto plazo en el flujo de velocidad causen problemas de contaminación, siempre que no ocurra un cese de flujo, flujo reverso o pérdida de presión.
- El diseño del sistema debe asegurar la longitud más corta posible para las tuberías.
- Para sistemas a temperatura ambiente, las tuberías deben estar aisladas de los tubos calientes contiguos.
- Los indicadores de presión se deben separar del sistema de membranas.
- Se deben usar válvulas de diafragma de modelo sanitario.
- Las tuberías deben estar en caída de tal manera que permitan el drenaje.

El crecimiento de microorganismos se puede inhibir con:

- Fuentes de radiación ultravioleta dentro de las tuberías
- Mantenimiento del sistema a altas temperaturas (temperatura recomendada entre 70° y 80° C).
- Sanitización periódica del sistema usando agua caliente (temperatura recomendada mayor de 70° C)
- Esterilizando o sanitizando el sistema periódicamente usando agua súper caliente o vapor limpio.
- Sanitización química de rutina usando ozono u otros agentes químicos apropiados. Cuando se use la sanitización química es esencial comprobar la completa remoción del agente químico antes de utilizar el agua.

3.7 Consideraciones operacionales. ⁽⁹⁾

3.7.1 “Start-up” y “commissioning” de los sistemas de agua.

Para una validación exitosa de los sistemas de agua, un precursor esencial es un arranque (*commissioning*) planeado, bien definido, exitoso y bien documentado. El arranque debe incluir el ajuste de trabajo, el armado del sistema, la regulación y registro de desempeño de todos los parámetros del sistema. Si se pretende usar o referir los datos del arranque dentro del trabajo de validación, entonces la calidad de este trabajo y los datos asociados deben ser proporcionales con los requerimientos del plan de validación.

3.7.2 Calificación.

Los sistemas WPU, PW, HPW y WFI son considerados de impacto directo, son sistemas de calidad crítica que deben ser calificados.

La calificación debe cumplir con la revisión de diseño o calificación de diseño (DQ, por sus siglas en inglés), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional.

Esta guía no define los requerimientos estándar para las fases convencionales de DQ, IQ y OQ de una validación, pero se concentra en el enfoque particular de PQ que deben usar los sistemas de agua para uso farmacéutico (WPU) para demostrar su desempeño sistemático y confiable. Se debe emplear un enfoque de tres fases con el objetivo de demostrar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio durante un periodo de tiempo prolongado.

Fase 1. Un período de prueba de 2 a 4 semanas se debe emplear para el monitoreo intensivo del sistema. Durante este período, el sistema debe operar continuamente sin fallas o desviaciones en su desempeño. Debe incluirse lo siguiente para la realización de las pruebas:

- Realizar las pruebas químicas o microbiológicas de acuerdo con un plan definido.
- Muestrear el ingreso de suministro de agua diariamente para verificar su calidad.
- Muestrear después de cada fase del proceso de purificación, diariamente.
- Muestrear en cada punto de uso y otros puntos de muestreo definidos, diariamente.

- Desarrollar rangos apropiados de operación.
- Desarrollar y finalizar procedimientos de operación, mantenimiento, limpieza y sanitización.
- Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida.
- Usar y perfeccionar los procedimientos de operación estándar (SOPs, por sus siglas en inglés) de operación, mantenimiento, sanitización e identificación de problemas.
- Verificar alertas provisionales y niveles de acción.
- Desarrollar y perfeccionar los procedimientos para las fallas de prueba.

Fase 2. Se debe emplear un período adicional de 2 a 4 semanas para llevar a cabo un monitoreo aún más intensivo mientras se emplea todos los perfeccionamientos realizados a los *SOPs* después de la satisfacción completa de la fase 1. El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que el de la fase 1. Durante esta fase se puede usar el agua para propósitos de fabricación. El enfoque debe también:

- Demostrar que la operación concuerda dentro de los rangos establecidos
- Demostrar que la producción y la entrega de agua concuerdan con la cantidad y calidad requerida cuando el sistema es operado de acuerdo con los *SOPs*.

Fase 3. Generalmente la fase tres se realiza por un año después del término satisfactorio de la fase 2. El agua se puede usar para propósitos de fabricación durante esta fase y tiene los siguientes objetivos:

- Demostrar un desempeño confiable y duradero.
- Asegurar la evaluación de las variaciones estacionales.
- Los lugares de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas deben reducirse a un patrón de rutina normal basado en procedimientos establecidos dados en las fases 1 y 2.

3.7.3 Sistema de monitoreo continuo.

Después de completar la fase 3 del programa de calificación para el sistema de WPU, se debe emprender una revisión del sistema. Luego de esta revisión, basados en los resultados de la fase tres, se debe establecer un plan de monitoreo de rutina.

El monitoreo puede incluir una combinación de instrumentos en línea, para el monitoreo de parámetros como presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total; y los ensayos realizados en muestras fuera de la línea para los atributos físicos, químicos y microbiológicos. Las muestras fuera de línea se deben tomar de los puntos de uso y puntos específicos de muestreo. Las muestras en los puntos de usos se deben obtener de la misma forma en que se hace para su utilización normal.

Se deben llevar a cabo ensayos para asegurar que se satisface con las exigencias de la farmacopea seleccionada, estas pruebas deben incluir, según sea apropiado: determinación de la conductividad, potencial de hidrógeno (pH), metales pesados, nitratos, carbono orgánico total, recuento bacteriano total, presencia de patógenos específicos y endotoxinas.

Los datos obtenidos del monitoreo se deben someter a análisis de tendencias.

3.7.4 Mantenimiento de los sistemas de agua.

Los sistemas de agua para uso farmacéutico deben mantenerse según un programa de mantenimiento documentado y controlado que tome en cuenta lo siguiente:

- Frecuencia definida para los elementos del sistema.
- El programa de calibración.
- Procedimientos (SOPs) para tareas específicas.
- Control de repuestos aprobados.
- Establecer instrucciones y planes de mantenimiento claros.
- Revisión y aprobación de los sistemas para uso una vez terminado el trabajo.
- Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento.

3.7.5 Revisión del sistema.

Los sistemas de agua para uso farmacéutico (*PW*, *HPW*, y *WFI*) deben ser revisados en intervalos regulares apropiados. El equipo de revisión debe comprometer a representantes de ingeniería, aseguramiento de calidad, operaciones y mantenimiento. La revisión debe considerar asuntos como:

- Cambios hechos desde la última revisión.
- Desempeño del sistema.
- Confiabilidad.
- Tendencias de calidad.
- Fallas, ocurrencias
- Investigaciones.
- Resultados de monitoreo fuera de especificación.
- Cambios en la instalación.
- Documentación actualizada de la instalación.
- Diario de registros.
- Estado del listado actual de procedimientos (SOPs).

3.7.6 Inspección de los sistemas de agua.

De tanto en tanto los sistemas de agua para uso farmacéutico (*PW*, *HPW* y *WFI*) son materia probable de inspección regulatoria. Los usuarios deben considerar conducir auditorías de rutina y auto inspección del sistema de agua establecido. Esta guía de buenas prácticas de manufactura puede usarse como base para la inspección. La siguiente lista identifica los puntos y secuencia lógica para una inspección o auditoría de sistemas de agua (*WPU*):

- Plan de muestreo y monitoreo con un bosquejo de todos los puntos de muestreo.
- El establecimiento de alertas en el monitoreo y planes de acción.
- Resultados del monitoreo y evaluación de tendencias.
- Inspección de la última revisión anual del sistema.
- Revisión de cualquier cambio hecho en el sistema desde la última auditoría y supervisión de que el control de cambio ha sido implementado.

- Revisión del registro de desviaciones y sus investigaciones respectivas.
- Inspección general del sistema para verificar su estado y condición.
- Revisión del mantenimiento, fallas y registros de reparación.
- Verificación de la calibración y estandarización de los Instrumentos críticos.

Para un sistema establecido, demostrablemente bajo control, estos alcances resultan suficientes.

Para sistemas nuevos o sistemas que muestran inestabilidad o desconfianza, se debe analizar lo siguiente:

- Calificación de desempeño.
- Calificación de operación.
- Calificación de instalación.

Además de lo antes mencionado sobre el anexo 3 del informe 39 de la Organización Mundial de la Salud se puede consultar el capítulo general <1231> “Agua para uso farmacéutico” de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 42), Formulario Nacional (NF37), donde mencionan todos los requerimiento necesarios desde su concepción, diseño, instalación, operación, desempeño y mantenimiento del sistema de purificación de agua el cual proporciona pautas a considerar en cada operación unitaria, para esta investigación se toma como referencia el apartado 5 “DISEÑO Y OPERACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA PURIFICADA Y AGUA PARA INYECCIÓN” y el apartado 9 “NIVELES DE ALERTA Y ACCIÓN Y ESPECIFICACIONES”.

3.8 Fundamentos teóricos para el diseño del sistema

3.8.1. Parámetros requeridos para el sistema de tratamiento de agua purificada.

3.8.2. Consumo de agua

Se debe conocer un estimado de consumo de agua purificada diario, semanal o mensual para poder diseñar el sistema de tratamiento de acuerdo a este uso. El sistema de tratamiento debe ser capaz de llenar el tanque de almacenamiento de agua purificada en un tiempo adecuado

para no dejar vacío el sistema en ningún momento. Diferentes métodos, filtros y sistemas se adecuan mejor dependiendo la cantidad de agua que se consumirá en el sistema.

3.8.3 Calidad de las aguas

El agua pura no existe en la naturaleza, sino que presenta una serie de impurezas. Es preciso eliminar dichas impurezas para poder realizar una conservación de los elementos que componen el diseño del sistema. Cada proceso requiere unas características concretas en el agua, por lo que hay que realizar una serie de tratamientos para conseguir un agua de proceso con las propiedades adecuadas, debido a esta problemática considera el RTCA 11.03.42.07 que menciona que el agua potable debe de ser punto de partida, para poder alimentar el sistema de tratamiento de purificación de agua, para poder verificar los atributos o parámetros de la calidad del agua potable tenemos que tomar en cuenta el Reglamento Técnico Salvadoreño 13.02.01:14 "AGUA. AGUA DE CONSUMO HUMANO. REQUISITOS DE CALIDAD E INOCUIDAD", este reglamento técnico Salvadoreño nos proporciona parámetros microbiológicos y fisicoquímicos.

En la tabla N° 1 se delimitan los parámetros y límites máximos permisibles de microorganismos patógenos para agua de consumo humano y en la tabla N° 2 se delimitan los parámetros y límites máximos permisibles físico-químicos para agua de consumo humano. (12).

Tabla N° 1. Límites máximos permisibles de parámetros microbiológicos para agua de consumo humano.¹²

N°	Parámetro	LÍMITES MÁXIMOS		
		Técnica de filtración por membranas	Técnicas de tubos múltiples	Métodos cualitativo (presencia/ausencia)
1	Bacterias coliformes totales	< 1 UFC / 100 mL	< 1,1 NMP/ 100 mL	N/A
2	Bacterias coliformes fecales	< 1 UFC / 100 mL	< 1,1 NMP/ 100 mL	N/A
3	<i>Escherichia coli</i>	< 1 UFC / 100 mL	< 1,1 NMP/ 100 mL	Ausencia

Fuente: Guías para la calidad del agua potable, 4ª edición, OMS, 2011

Tabla N° 2. Límites máximos permisibles de parámetros físico-químicos para agua de consumo humano⁽¹²⁾

N°	Parámetros	Límites Máximos Permisibles (mg/L)
FÍSICO-QUÍMICOS		
1	Cianuro	0,07
2	Cloro residual libre*	(0,3 a 1,1)
3	Color aparente	15 (Pt-Co)
4	Dureza	500
5	Fluoros	1,5
6	Nitratos**	50
7	Nitritos**	3
8	Olor***	No rechazable
9	pH	6,0-8,5
10	Sólidos Totales Disueltos	1000
11	Sulfatos	250,0
12	Turbidez	5 UNT

Fuente: Guías para la calidad del agua potable, 4° edición, OMS, 2011

3.8.4 Parámetros físicos del agua. (3)

- Turbidez: es la dificultad que presenta el agua para transmitir la luz debido a la presencia de materiales insolubles en suspensión, coloidales o muy finos. Dichos materiales son complicados de filtrar y decantar, y pueden provocar la formación de depósitos en conducciones y equipos. Se mide comparando la turbidez inducida con otras sustancias. La turbidez se elimina mediante procesos de filtración, coagulación y decantación.
- Conductividad y resistividad: La conductividad es la capacidad del agua para conducir electricidad y representa la cantidad de iones que contiene dicha agua. Un agua pura tiene una conductividad prácticamente nula, debido a que se han eliminado la mayoría de impurezas que contiene. La resistividad es la medida inversa de la conductividad, indicando la incapacidad del agua de transmitir electricidad. Las unidades de medida son $\mu\text{S}/\text{cm}$ para la conductividad y $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ para la resistividad.

3.8.5 Parámetros químicos del agua. (3)

pH: Mide la naturaleza alcalina o ácida de una disolución. Expresa la concentración de iones hidrógeno, definido en la escala logarítmica $\text{pH} = \log (1/[\text{H}^+])$. El instrumento empleado para la medición es el pHmetro o papeles indicadores de pH. Es importante tener en cuenta

la temperatura, pues el pH varía con ella. Se modifica el pH neutralizando los iones presentes en la disolución.

Dureza: es una medida de la capacidad del agua para formar incrustaciones en conducciones o equipos. Se debe a la presencia de sales de calcio y magnesio disueltas en el agua.

Existen diferentes tipos de dureza:

- Dureza total o título hidrotimétrico (TH): mide la cantidad total de iones de calcio (dureza cálcica o THCa) y magnesio (dureza magnésica o THMg).
- Dureza permanente o no carbonatada: mide la cantidad de iones de calcio y magnesio después de someter el agua a un proceso de ebullición y recuperar el volumen con agua destilada.
- Dureza temporal o carbonatada: mide la dureza relacionada con los iones HCO_3 , que se pueden eliminar por ebullición. Es la diferencia entre la dureza total y la permanente. Si la dureza es inferior a la alcalinidad, se considera que toda la dureza es carbonatada. Si es superior, una parte de la dureza corresponde a la no carbonatada. Se expresa en meq/l, ppm de CaCO_3 o grados hidrométricos. Las aguas de menos de 50 ppm de CaCO_3 se consideran blandas, hasta 100 ligeramente duras, hasta 200 moderadamente duras y a partir de 200 muy duras. Para reducir la dureza del agua se emplean tratamientos de ablandamiento y desmineralización.

Alcalinidad: mide la capacidad de neutralizar ácidos. Se ve favorecida por la presencia de iones bicarbonato, carbonato, hidroxilo, fosfatos y ácidos de carácter débil. Los carbonatos y bicarbonatos pueden producir CO_2 en el vapor, cosa que fomenta la corrosión en las líneas de condensado. También pueden formar espumas, arrastres de sólidos y fragilizar el acero. La concentración de carbonatos, bicarbonatos e hidroxilos se puede medir a partir de la alcalinidad total (TAC) y la alcalinidad simple (TA). Las unidades son las mismas que la de la dureza. Se puede reducir la concentración de dichas impurezas mediante descarbonatación con cal, tratamiento con ácido y desmineralización.

Coloides: son los materiales en suspensión del agua con un tamaño alrededor de 10^{-4} – 10^{-5} milímetros. Pueden ser de origen orgánico, como macromoléculas de origen vegetal, o inorgánico, como óxidos de hierro y manganeso.

La dificultad que presentan para sedimentar se puede corregir con un tratamiento previo de coagulación-floculación. Si el origen de este problema es por impurezas de origen orgánico, se puede tratar con biocidas. Para estos tamaños de partícula se requiere una filtración más restrictiva como la ultrafiltración.

Sólidos disueltos o salinidad: es la medida de la cantidad de materia disuelta en el agua. Corresponde al residuo seco de un agua previamente filtrada. Los procesos para eliminar estos sólidos son variados, como la precipitación, intercambio iónico, destilación, electrodiálisis y ósmosis inversa.

Sólidos en suspensión (S.S.): mide los sólidos sedimentables y no solubles que pueden retenerse en un filtro. La cantidad se determina pesando el residuo que queda en el filtro después de secarlo. Pueden provocar deposiciones en las conducciones y equipos, y se eliminan por filtración y decantación.

Sólidos totales: suma de sólidos disueltos y sólidos en suspensión.

Cloruros: son sales de ion cloruro muy soluble, generalmente asociadas al ion sodio. Mientras que las aguas dulces contienen entre 10 y 250 mg/l de cloruros, las aguas salobres pueden llegar a contener miles de ppm. El agua de mar contiene aproximadamente 20.000 mg/l.

Las aguas con cloruros pueden ser muy corrosivas debido al pequeño tamaño del ion, el cual puede penetrar en la capa protectora de la interfase óxido-metal, reaccionando con el hierro estructural.

Sulfatos: son sales de ion sulfato, por lo general de solubilidad media a alta. En aguas dulces el contenido es de 2 a 150 mg/l, y en saladas cerca de los 3.000. En presencia de iones de calcio forman incrustaciones de sulfato cálcico. Los iones sulfato se eliminan mediante intercambio iónico.

Sílice: se encuentra disuelta en el agua como ácido silícico (H_4SiO_4) y material coloidal, en concentraciones entre 1 y 40 ppm en aguas naturales y casi 100 en aguas ricas en bicarbonato sódico. Forma incrustaciones y depósitos insolubles en los álabes de las turbinas. Se elimina parcialmente por precipitación con resinas de intercambio iónico fuertemente básicas.

Calcio: forma sales moderadamente solubles a muy insolubles. Precipita fácilmente como $CaCO_3$. Las aguas dulces contienen de 10 a 250 mg/l, mientras que el agua de mar unos 400. Aumenta incrustaciones Se elimina por precipitación e intercambio iónico.

Hierro: el ion hierro puede aparecer como ion ferroso (Fe^{2+}) o férrico (Fe^{3+}). Dicha aparición depende del pH, ambiente oxidante o reductor del medio, composición de la disolución, presencia de materia orgánica, etc. El hierro puede afectar a la potabilidad del agua y en caldera formar depósitos e incrustaciones. Se puede eliminar de diversas maneras: por aireación del agua la forma ferrosa pasa a férrica y precipita; o también por coagulación y filtración, o intercambio catiónico.

Gases disueltos: los gases más importantes son:

Dióxido de carbono (CO_2): se hidroliza formando iones bicarbonato y carbonato, dependiendo del pH del agua. Un exceso de CO_2 provoca corrosión en el medio, y puede eliminarse por aireación, desgasificación o descarbonatación.

Oxígeno (O_2): su carácter oxidante le da importancia a la hora de definir la solubilidad o precipitación de iones insolubles. También es fundamental para la reproducción y proliferación de cualquier microorganismo. Provoca corrosión en los metales, pero su ausencia puede dar la formación de otros gases como el metano o el ácido sulfhídrico. Se elimina por desgasificación o empleando reductores como el sulfito sódico y la hidracina.

3.8.6 Parámetros indicativos de contaminación orgánica y biológica. ⁽³⁾

Carbón Orgánico Total (COT): mide la cantidad de materia orgánica en el agua, con excelente precisión en pequeñas concentraciones. La ventaja de esta medición es la rápida obtención de resultados.

3.9 Operaciones unitarias en un sistema de tratamiento para la obtención de agua purificada.

3.9.1 Pretratamiento.

A continuación, se presenta una explicación de operaciones unitarias que colaboran con la primera parte del proceso del sistema de agua para la industria farmacéutica.

3.9.2 Filtración previa

También se le denomina filtración inicial, gruesa o de profundidad (Ver Figura N° 1). El propósito principal de la misma es eliminar los contaminantes sólidos de hasta un tamaño de 7 a 10 μm provenientes del suministro de agua que ingresa al sistema y asimismo proteger a los componentes del mismo.

La tecnología de filtración gruesa utiliza los efectos de tamizado para la captura de partículas y un medio de filtración de profundidad que tiene una gran capacidad de carga sucia.

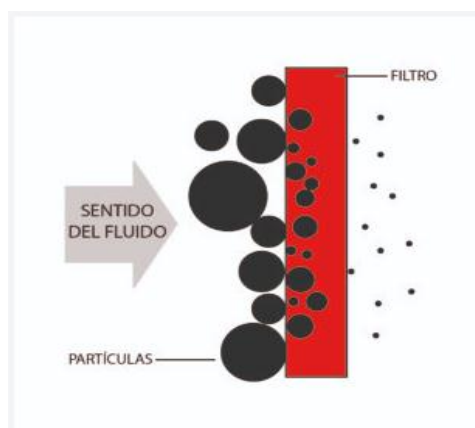


Figura N° 1. Filtro de profundidad ³

Existe una amplia gama de diseños y aplicaciones. Los filtros granulares o los filtros de cartucho para filtración previa a menudo están situados cerca de la cabecera del sistema de tratamiento previo de agua y antes de las operaciones unitarias diseñadas para eliminar los desinfectantes del agua de alimentación. No excluye la necesidad de un control microbiano periódico.

Los problemas relacionados al diseño y operación que pueden afectar el funcionamiento de los filtros son: obstrucción por la formación de sedimentos, el crecimiento microbiano y la

pérdida del medio de filtración durante un lavado a contracorriente inadecuado. Las medidas de control para dichos inconvenientes son: seguimiento de la presión y del flujo durante el uso, el lavado a contracorriente, la higienización y el reemplazo de los medios de filtración.

3.9.3 Filtro de sedimentos:

Los sedimentos son cualquier partícula que puede ser transportada por un fluido y que se deposita como una capa de partículas sólidas en el fondo del agua o líquido, Un filtro de sedimentos actúa como pantalla para remover estas partículas.

3.9.4 Filtración por Presión:

Pueden ser verticales u horizontales y están formados por una coraza cilíndrica, que contiene lecho filtrante. Están equipados con los accesorios necesarios para realizar las operaciones de filtración retro lavado y enjuague, representan un filtro vertical de presión. La facilidad de operar con presión permite flujos de filtración altos.

Además, pueden ser intercalados en sistemas de tuberías sin necesidad de rebombeo, y también pueden permitir operar a temperaturas elevadas sin mayores pérdidas de calor. Los de tipo horizontal son menos usados por problemas de estabilidad de los lechos filtrantes, aunque ofrecen la ventaja de menos flujo y presión de retrolavado, puesto que cada comportamiento puede ser operado individualmente.

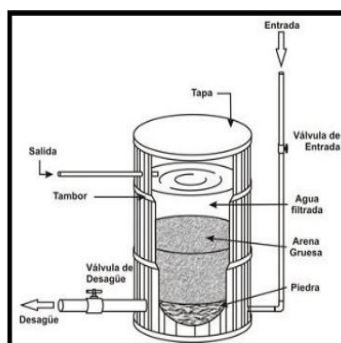


Figura N° 2. Filtro por Presión Vertical ³

3.9.5 Filtración por carbón activado.

El filtro de carbón funciona por el mismo principio que el filtro de arena, la diferencia radica en los elementos filtrantes y su finalidad. El carbón activado es un material natural que con

millones de agujeros microscópicos que atrae, captura y rompe moléculas de contaminantes presentes. Se diseña normalmente para remover cloro, sabores, olores y demás químicos orgánicos.

Las propiedades de este medio filtrante hacen que las materias orgánicas y las causantes de olores y sabores, al igual que el cloro residual que se encuentra en el agua, sean absorbidas en las superficies del medio filtrante, eliminándolas así del líquido a tratar.

El carbón activado posee la virtud de adherir o retener en su superficie uno o más componentes (átomos, moléculas, iones) del líquido que está en contacto con él. Este fenómeno se denomina poder adsorbente. La adsorción es la responsable de purificar, desodorizar y decolorar el agua, líquidos o gases que entren en contacto con el elemento adsorbente. Es un proceso altamente eficiente para remover cloro y materia orgánica, causante de desagradables olores, colores o sabores del agua. Trabaja mediante un proceso de absorción, filtración mecánica y como catalizador sobre su superficie.

Algunas de sus aplicaciones son:

- Remoción de olores, sabores, cloro residual y materia orgánica de aguas de procesos cuando estas lo requieran.
- Preparación de aguas libres de cloro, sinsabores e inodoras para uso en las industrias de bebidas gaseosas y productos alimenticios.
- Remoción de cloro y materia orgánica de aguas de alimentación para equipos de desmineralización.
- Tratamiento final de aguas negras y aguas de desechos industriales, para remover materia orgánica y olores.

Adsorción de Material Orgánico

Las moléculas en fase de gas o de líquido son unidas físicamente a una superficie, en este caso la superficie es de carbón activado. El proceso de la adsorción ocurre en tres pasos:

- Macro transporte: Movimiento del material orgánico a través del sistema de macro-poros del carbón activado (macro-poros $> 50\text{nm}$)
- Micro transporte: Movimiento del material orgánico a través del sistema de micro-poros del carbón activado (microporo $< 2\text{nm}$; meso-poro $2\text{-}50\text{nm}$)
- Adsorción: Adhesión física del material orgánico a la superficie del carbón activo en los meso-poros y micro-poros del carbón activado. El nivel de actividad de la adsorción depende de la concentración de la sustancia en el agua, la temperatura y la polaridad de la sustancia. Una sustancia polar (soluble en agua) es difícilmente o en algunos casos no puede ser adsorbida por el carbón activo, mientras que una sustancia no polar (soluble en solventes orgánicos) puede ser totalmente retenida por el carbón activo

El carbón activo se puede considerar constituido por un aglomerado rígido de microcristales, cada uno de los cuales está formado por una pila de planos grafiticos. Cada átomo dentro de un determinado plano está unido a cuatro átomos de carbono adyacentes. Así, los átomos de carbono en los bordes de los planos presentan una alta actividad disponible. En estos sitios tiene lugar la adsorción. A medida que los sitios se van llenando, se va alcanzando el equilibrio de adsorción y la calidad del efluente va disminuyendo. La química de la superficie de un carbón influye sobre la velocidad y la capacidad de la adsorción debido a la interacción entre superficie y adsorbatos. Los grupos funcionales sobre esta superficie tienen gran influencia sobre las propiedades adsorbentes respecto de los posibles adsorbatos. Estos grupos pueden ser carboxílicos, fenólicos, hidroxilo, carbonilo o peróxidos.

3.10 Intercambio iónico:(13)

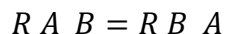
3.10.1 Cinética y equilibrio del intercambio iónico:

Los procesos de intercambio iónico se basan en los equilibrios de intercambio entre los iones de una disolución y los iones del mismo signo que está en la superficie de un sólido de elevada masa molecular y esencialmente insoluble. Durante varias décadas se han utilizado intercambiadores iónicos naturales como las arcillas y las zeolitas. A mediados de los años treinta se fabricaron por primera vez resinas de intercambio iónico sintéticas para eliminar la dureza del agua, la desionización del agua y la purificación de las disoluciones.

También conocido con desionización, que es una reacción química reversible que tiene lugar cuando un ión de una disolución se intercambia por otro ión de igual signo que se encuentra unido a una partícula sólida inmóvil.

Normalmente los iones hidrogeno de la resina, se cambian por los cationes y los iones hidroxilo de la resina, se cambian por los aniones. Los iones hidrógeno e hidroxilo, se combinan formando agua pura.

La acción de intercambio iónico es una reacción reversible. Si designamos a la resina por [R] podemos escribir:



Y aplicando la ley de acción de masa se obtiene un coeficiente de selectividad (equivalente al constante de equilibrio).

$$K_r = \frac{(A)X (RB)}{(RA)X (B)}$$

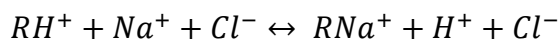
Que no es exactamente una constante sino que depende de las condiciones experimentales.

Aunque la resina tome con preferencia unos iones A frente a otros iones B al tratarse de una reacción reversible podemos invertir esta tendencia.

Aumentado la concentración de B muy por encima de la de A. Este es el fundamento de la regeneración de la resina.

Propiedades que rigen al proceso de intercambio iónico y determinan sus características principales son:

1. Las resinas actúan selectivamente, de forma que puedan preferir un ión sobre otro.
2. La reacción de intercambio iónico es reversible, es decir puede avanzar de dos sentidos.
3. En la reacción se mantiene la electroneutralidad. Un ión simple se intercambiará por otro ión simple. Por ejemplo



Y similarmente, un ión divalente necesitará dos iones monovalentes para realizar el intercambio.

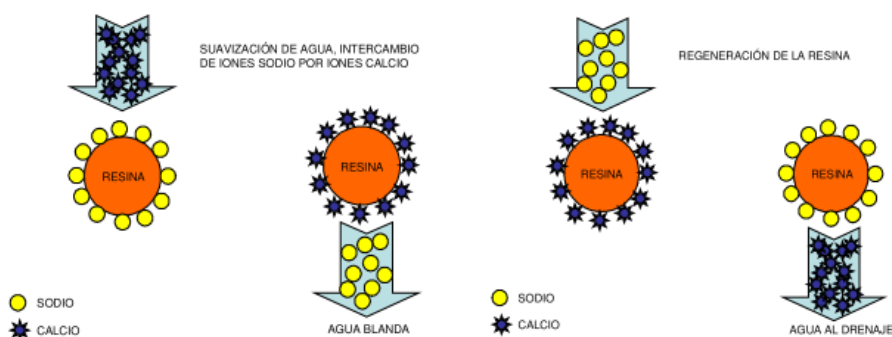
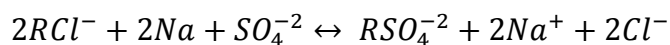


Figura N° 3. Resina de intercambio iónico en ciclo sodio, en proceso de suavización del agua y durante el paso de regeneración de la capacidad de intercambio de la resina.¹³

La cinética o velocidad con que se efectúa la reacción de intercambio se ha observado que es sumamente rápida y ocurre en segundos, cuando el catión o el anión tienen contacto con el grupo funcional de la resina. Esta alta velocidad de reacción se debe a que no es necesario romper enlaces químicos para que proceda la reacción. La velocidad de intercambio está en función de la movilidad del ión o su facilidad a difundirse en la estructura de la resina.

La estructura tipo gel de la resina y el grado de porosidad obtenido en el proceso de polimerización, es lo que determina la eficiencia de la resina en su capacidad de intercambiar iones con el agua en su contacto.

3.10.2 Resinas intercambiadoras en ciclo sódico:

Las resinas intercambiadoras de iones son hoy en día ampliamente utilizadas en el ablandamiento de aguas. Como ya se ha mencionado anteriormente, éstas consisten de esferas de polímeros de polivinilbenceno las cuales tienen terminales de grupos sulfónicos.

Estos son grupos funcionales que tienen capacidad de intercambio, donde se pueden fijar especies químicas tales como H^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , K^+ , etc.

Cuando se pone en contacto una solución que contiene como cationes H^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , K^+ , los cationes serán removidos selectivamente en orden a su relación tamaño/carga del ión, así como en función de la concentración del catión. La selectividad aumenta a medida que disminuye la relación tamaño/carga y también se incrementa con la concentración de la especie.

Si la resina está en contacto con una solución de igual concentración (igual normalidad) de iones Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , el orden de selectividad es $Ca^{+2} > Mg^{+2} > Na^+$, y de esta forma el calcio y el magnesio serán removidos antes que el sodio.

En una resina intercambiadora de iones en ciclo sódico, las terminales activas de las esferas de PVB (Polivinilbenceno) tienen grupos sodio, los cuales se intercambian por los iones Ca^{+2} , Mg^{+2} , en ese orden. El agua que ha estado en contacto con la resina ya no tiene cantidades apreciables de calcio y magnesio y se dice que el agua es blanda.



Figura N° 4. Tanque con resinas de intercambio iónico en ciclo sódico, para ablandamiento del agua, al intercambiar sodio por otros cationes, cuando fluye el agua y se pone en contacto con la resina.¹³

Es necesario recalcar que en el tratamiento de resinas ocurre un proceso de intercambio, ya que el calcio y el magnesio se integran a la estructura de la resina y el sodio que se encuentra inicialmente en la resina pasa a la solución acuosa.

Cuando la resina agota su capacidad de intercambio, las terminales activas de ésta se encuentran saturadas de iones de calcio y magnesio principalmente, y ya no es posible remover la dureza del agua que se pone a su contacto. Para recuperar esta capacidad se efectúa la regeneración de la resina, que consiste en hacer pasar por el lecho de resina una solución de cloruro de sodio de alta concentración y en exceso de la cantidad de sodio requerida estequiométricamente para volver a saturar en sodio los sitios activos de la resina.

La regeneración o recuperación de sodio en los sitios activos de la resina, es posible y explicable por el principio de Le Chatellier, ya que la alta concentración de sodio en la salmuera de lavado produce una reversión en la reacción de intercambio.



Me^{+2} puede ser: Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^{+} , Fe^{+2} , Sr^{+2} , etc.

Re es la terminal activa de la resina

La reacción (1) representa el proceso normal de intercambio, tal y como ocurre cuando el agua a tratar fluye a través de la resina, mientras que la reacción (2) es cuando se agregan cantidades de sodio en exceso y en altas concentraciones, para invertir la reacción y favorecer que esta proceda en sentido inverso.

Cuando la resina opera en una reacción de intercambio de iones sodio por otros iones en solución, se dice que la resina trabaja en ciclo sódico. Es evidente, de acuerdo a la reacción de intercambio, que la cantidad de sólidos disueltos en el agua no disminuye, por el contrario, aumenta ligeramente, ya que el peso equivalente del sodio es 22.9898 g/mol, mientras que el del calcio es 40.0780 g/mol y el del magnesio es 24.3050 g/mol.

Resinas intercambiadoras de iones en ciclo sódico: Los filtros de resinas en ciclo sódico tienen como finalidad darle un tratamiento al agua para disminuir la dureza, que principalmente se debe al calcio y magnesio en solución.

Para disminuir la dureza a niveles mínimos, se emplea una resina que retiene el calcio y el magnesio del agua, dejando un agua blanda. Para este propósito, en un filtro de resinas se tiene un recipiente dentro del cual hay un determinado volumen de resina. Mientras mayor sea la cantidad de resina mayor es la capacidad del filtro.

El agua fluye de arriba hacia abajo dentro del filtro, por lo que el agua tiene contacto con la resina y de esta manera son removidos calcio y magnesio, saliendo por la parte inferior del filtro agua blanda o de baja dureza.

La resina tiene una cierta capacidad, por lo cual después de que ha pasado un determinado volumen de agua, la resina se satura y ya no es capaz de cumplir su función. El tiempo de duración de la resina cumpliendo su función adecuadamente depende de la dureza del agua tratada así como del volumen de agua que se pase por el filtro. Si la dureza es muy alta, la resina se satura más rápidamente; y de la misma manera: si el volumen de agua es muy alto la resina se satura en menor tiempo.

3.10.3 Regeneración de la resina:(13)

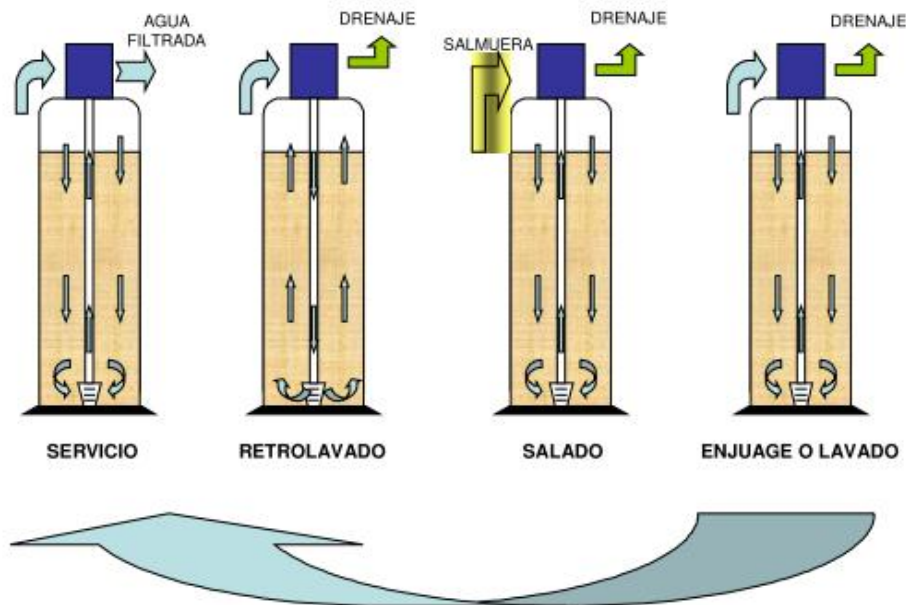


Figura N° 5.: Secuencia en la regeneración de la resina en ciclo sódico con una solución concentrada de salmuera.¹³

Después de que la resina se encuentra saturada (con el calcio y el magnesio que ha removido del agua ya tratada), es necesario regenerar. Para esto se efectúan las siguientes operaciones (Figura 5).

Retrolavado: En el retrolavado se hace circular el agua de alimentación al filtro, de abajo hacia arriba, al contrario de como circula normalmente cuando el filtro está en operación. Esta agua de retrolavado sale por la parte superior del filtro y es desechada. El retrolavado tiene la finalidad de redistribuir el lecho o cama de resina y evitar que esta se compacte, formando canalizaciones en el agua que fluye, y disminuyendo con esto la eficiencia y capacidad del filtro.

Salado: Después del retrolavado se hace circular una solución de sal a través del lecho de resina. Para esto se prepara una solución de sal en agua y se hace circular en el filtro, fluyendo esta solución de arriba hacia abajo. La cantidad de sal empleada es de aproximadamente 5 Kgs. de sal por cada pie cúbico de resina en el filtro (aprox. 180 grs por litro de resina). Esta sal se disuelve en la cantidad de agua que sea suficiente para su

disolución completa y se vierte en el filtro, o se agrega directamente a éste y se disuelve la sal agregando agua al recipiente.

La solución de sal o la sal entera, se puede hacer pasar por el filtro abriendo este por la parte superior vertiendo la sal o solución salina, o también a través de una válvula de paso. En caso de que el volumen de salmuera sea considerable, es conveniente inyectar esta salmuera por medio de una bomba.

En cualquiera de los dos casos la solución tiene contacto con la resina y ésta es regenerada. Con esto la resina regresa a su condición original y es capaz de remover nuevamente la dureza de un cierto volumen de agua que pase por el filtro. Durante el salado el agua que fluye y sale por la parte inferior del filtro es desechada hacia el drenaje.

Lavado: El lavado tiene como finalidad eliminar toda la solución de salado, que tiene una alta concentración de dureza (calcio y magnesio), para esto se hace fluir agua de alimentación (el agua que entra al filtro para tratamiento) de arriba hacia abajo, es decir, en la forma normal de operación del filtro, y el agua de lavado es desechada hacia el drenaje. Al término de la operación la resina y el filtro están listos para su operación normal.

Como ya se ha mencionado, las resinas sean éstas: catiónicas, aniónicas o se encuentren en ciclo sódico o ácido, tienen una capacidad de intercambio que es limitada.

Una vez que se han ocupado todos los sitios de intercambio de la resina, ésta ya no remueve los cationes o aniones que están a su alcance y se dice que la resina está saturada.

Con el tiempo, la resina envejece y se desgasta y su vida útil es de 5 a 10 años, dependiendo de la calidad del agua y de las condiciones del medio, pero en su periodo de uso normal se puede regenerar y regresar a su condición original. Las características de una resina típica, disponible en el mercado, se describen en la tabla N° 3 y 4.

Tabla N°3. Características de una resina catiónica típica.¹³

RESINA CATIÓNICA:

<i>Forma Química</i>	<i>Sodio Na⁺</i>	<i>Hidrógeno H⁺</i>
Capacidad Total de intercambio	2.0 eq/lto	1.8 eq/lto
Capacidad Total de intercambio	100 g CaCO ₃ /lto	90 g CaCO ₃ /lto
Capacidad de retención de agua	44-48 %	50-56%
Densidad	0.85 g/lto	0.80 g/lto
Regenerante	NaCl	HCl o H ₂ SO ₄
Cantidad	80 - 240 g NaCl / lto de resina	130 – 200 g HCl/lto de resina
Concentración del regenerante	10 - 25 % NaCl	2 -8 % HCl 4-10 % H ₂ SO ₄
Tiempo de contacto	30 minutos mínimo	30 minutos mínimo
Agua de lavado requerida	3-6 lts de agua / lto de resina	6-15 lts de agua/ lto de resina

Tabla N°4. Características de una resina aniónica típica.¹³

RESINA ANIÓNICA:

<i>Forma Química</i>	<i>Cloruro Cl⁻</i>	<i>Hidroxilo OH⁻</i>
Capacidad Total de intercambio	1.2 eq/lto	1.0 eq/lto
Capacidad Total de intercambio	60 g CaCO ₃ /lto	50 g CaCO ₃ /lto
Capacidad de retención de agua	53-60 %	60-72%
Densidad	0.69 g/lto	0.64 g/lto
Regenerante	NaCl	NaOH
Cantidad	80 - 240 g NaCl / lto de resina	80 - 240 g NaOH /lto de resina
Concentración del regenerante	10 - 25 % NaCl	2 -8 % NaOH
Tiempo de contacto	30 minutos mínimo	30 minutos mínimo
Agua de lavado requerida	3-6 lts de agua / lto de resina	6-15 lts de agua/ lto de resina

3.11. Luz ultravioleta

El uso de lámparas UV a presión reducida que emiten una longitud de onda de 254 nm, para el control microbiano, se trata en higienización, pero también está surgiendo la aplicación de la luz UV en la purificación química. Esta longitud de onda, también es útil para la destrucción del ozono.

Las lámparas UV producen radiación UV a través de la ionización de gas de mercurio a baja presión. Un recubrimiento fosforescente en el interior de los tubos absorbe la radiación UV

y la convierte en luz visible. Parte de las longitudes de onda emitidas por el gas de mercurio están en el rango UVC.

Se ha determinado que la longitud de onda a 254 nm a presión baja proporciona la máxima efectividad germicida, inactivando los cinco principales grupos de microorganismos, virus, bacterias, hongos, algas, y protozoos—. Cuando estos organismos se exponen a la radiación UV, ésta penetra la pared celular llegando hasta el núcleo donde se encuentra el material genético (ADN/ARN) modificándolo de manera que no puede reproducirse como se muestra en la siguiente figura. Los microorganismos se consideran muertos.

La desinfección por UV utiliza la luz como fuente encerrada en un estuche protector, montado de manera que, cuando pasa el flujo de agua a través del estuche, los rayos ultravioleta son emitidos y absorbidos dentro del compartimiento, generando así, la eliminación o remoción de microorganismos.

Acción bactericida de la radiación ultravioleta (UV).(8)

La radiación ultravioleta es capaz de producir efectos considerables sobre las proteínas y ácidos nucleicos; el aplicar dosis elevadas de UVB desnaturaliza las proteínas produciendo la muerte biológica. Este método es empleado para esterilizar el agua y la sangre, además de ser usado en el trabajo con cámaras de cultivos celulares y en la conservación estéril instrumental procedente de autoclaves. La acción bactericida se logra mediante longitudes de onda inferiores a los 290 nm (UVC).

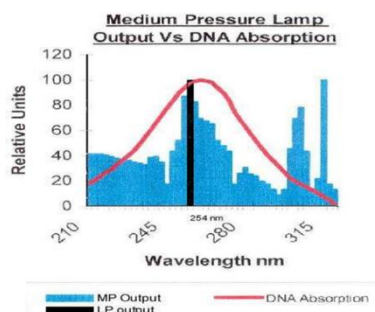


Figura N° 6.: Curva espectral de la energía para la acción germicida y la energía espectral de las lámparas UV de la presión baja y media.⁸

3.12. Ósmosis Inversa (3)

La ósmosis inversa es el proceso en el cual se aplica una presión mayor a la presión osmótica, esta presión es ejercida en el compartimiento que contiene la más alta concentración de sólidos disueltos. Esta presión obliga al agua a pasar por la membrana semi-permeable en dirección contraria al del proceso natural de ósmosis.

Para poder purificar el agua necesitamos llevar a cabo el proceso contrario al de ósmosis convencional, es lo que se conoce como Ósmosis Inversa. Se trata de un proceso con membranas, en el cual se aplica una presión mayor a la presión osmótica, esta presión es ejercida en el compartimiento que contiene la más alta concentración de sólidos disueltos. Esta presión obliga al agua a pasar por la membrana semi-permeable en dirección contraria al del proceso natural de ósmosis, dejando las impurezas detrás. La permeabilidad de la membrana puede ser tan pequeña, que prácticamente todas las impurezas, moléculas de la sal, bacterias y los virus, son separados del agua.

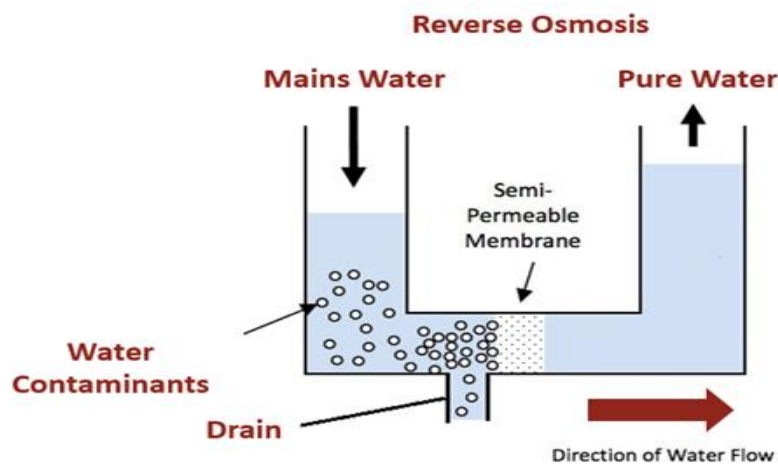


Figura N° 7. Proceso de Ósmosis reversa.³

El solvente pasa espontáneamente de una solución menos concentrada a otra más concentrada a través de una membrana semipermeable, pero al aplicar una presión mayor que la presión osmótica a la solución más concentrada, el solvente comenzará a fluir en el sentido inverso

Una membrana semipermeable, también llamada membrana selectivamente permeable, es una membrana que permitirá que ciertas moléculas o iones pasen a través de ella por difusión. El índice del paso de las moléculas depende de la presión ejercida, la concentración de partículas de soluto, la temperatura de las moléculas y la permeabilidad de la membrana para cada soluto. A las moléculas que logran atravesar la membrana se las conoce como “el permeado” y a las que no lo hacen se las conoce como “el rechazo”.

La membrana que realiza la separación de agua-sales es una lámina delgada que de por sí no soportaría las presiones a las que se debe someter para realizar el proceso, además de que debido a su pequeño caudal unitario necesitaría grandes desarrollos para tratar una cantidad razonable de volumen. Es por eso que necesita ser integrada en una estructura que le permita soportar dichos esfuerzos en un espacio reducido. A lo largo de la historia se han desarrollado cuatro tipos de configuraciones:

Membranas de tipo plano: es la primera configuración que se utilizó y la más sencilla. Está formada por una lámina colocada dentro de un marco circular o rectangular, de forma que éste actúa como soporte de la membrana, confiriéndole rigidez y resistencia. Estas membranas tienen una superficie pequeña, de modo que para aumentar la producción de los equipos, se montan unas encima de otras formando pilas de membranas.

Este es su principal inconveniente, ya que la membrana a emplear no difiere de la que se utiliza en otras configuraciones, por lo que sus características unitarias de rechazo y caudal son similares.

Membranas tubulares: son una versión mejorada del tipo anterior. Tienen una mayor superficie unitaria y mantienen un espaciado entre membranas que permiten un menor ensuciamiento y facilidad de limpieza. En este tipo de configuración, la membrana está alojada en el interior de un tubo de PVC que le permite aguantar la presión del proceso. Dicho tubo contiene una serie de agujeros que permiten la entrada y salida del agua del proceso

Membranas de fibra hueca: estas membranas están formadas por millones de tubos capilares huecos del tamaño del cabello humano. Las primeras fibras eran de acetato de celulosa y ofrecían un caudal muy limitado, pero debido a su bajo coste de fabricación y finura, se empleaban para procesos de desalación. La resistencia de las fibras no depende en gran medida del espesor de la pared, sino de la relación entre los diámetros interior y exterior, por lo que reduciendo el tamaño de la membrana se obtiene una pared muy delgada, permitiendo aumentar el caudal. Esta reducción del tamaño permite un empaquetamiento en poco espacio dentro de un tubo cilíndrico que actúa como carcasa protectora y permite la circulación del agua a desalar.

Membranas de arrollamiento espiral: formadas por láminas rectangulares enrolladas alrededor de un eje cilíndrico con perforaciones que permiten recoger el permeado. Entre las membranas enrolladas se coloca una malla y un separador impermeable. La primera determina los canales por donde circula el agua alimento y su forma cuadrículada garantiza un régimen de funcionamiento turbulento, reduciendo la posibilidad de obstrucción. El segundo permite aislar el caudal que pasa por las láminas y separarlo de la salmuera. Este conjunto de elementos se sella mediante un pegamento por los tres lados, mientras que, por el cuarto lado, que es por donde sale el permeado, se une al eje perforado. La disposición enrollada proporciona una gran superficie de membrana en un espacio reducido.

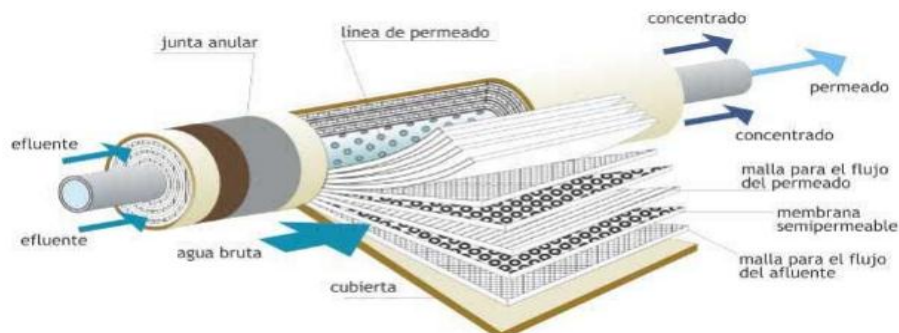


Figura N° 8. Estructura de la membrana de arrollamiento en espiral.³

3.13. Electrodesionización (EDI) (3)

La electrodesionización es un proceso de separación electroquímica que combina resinas de intercambio iónico y membranas selectivas de iones. Este proceso se puede definir como una mezcla entre la electrodiálisis y el intercambio iónico con resinas.

La aplicación más común para la EDI es el afino de la calidad de desmineralización del permeado de la Ósmosis Inversa para la producción de agua de alta pureza. Los sistemas EDI eliminan la necesidad de utilizar productos químicos adicionales, como ácidos o antiincrustantes para evitar la formación de incrustaciones.

Una pila de EDI estándar contiene membranas semipermeables aniónicas y catiónicas colocadas de forma alternada. Los espacios que se encuentran entre dichas membranas están diseñados para crear entradas y salidas de líquido, y son conocidos como 'cámaras', y están rellenas de resinas de intercambio iónico. Se distinguen dos tipos de cámaras: las de concentrado, donde irán a parar los iones que atraviesan las membranas semipermeables, y las de permeado, donde permanecerá el agua que ha sido purificada. Se genera un campo eléctrico aplicando corriente continua a unos electrodos colocados en los extremos de la pila.

La figura N° 9 muestra un esquema de la estructura de una pila de EDI

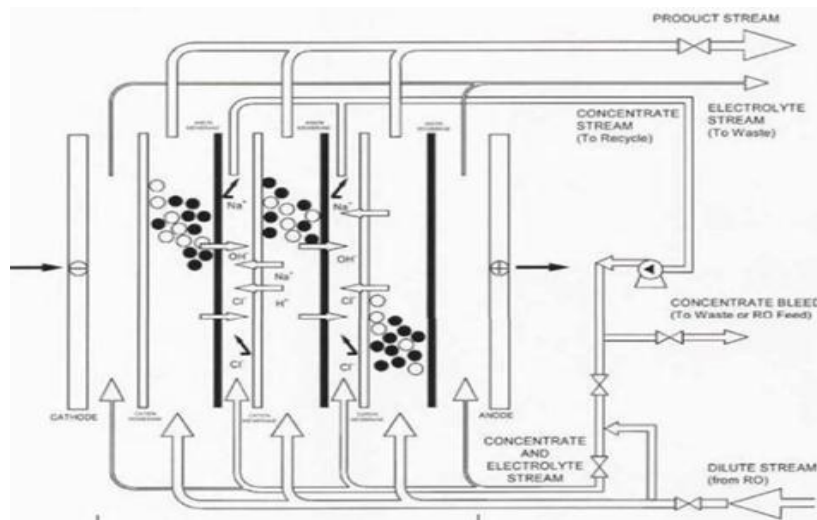


Figura N° 9. Estructura de una pila de EDI.³

El agua alimento circula por las cámaras, donde las resinas de intercambio iónico captan los iones del agua. Al aplicar en los electrodos una corriente eléctrica, se produce el movimiento de iones: los aniones hacia el ánodo y los cationes hacia el cátodo. Los aniones podrán atravesar las membranas permeables a los aniones, pero no las permeables a los cationes. De la misma manera, los cationes podrán atravesar las membranas permeables a los cationes, pero no las permeables a los aniones. Estos iones atraviesan las membranas y entran en las cámaras contiguas, que serán las que acumularán los iones que vayan entrando, las antes mencionadas cámaras de concentrado.

Una vez dentro de las cámaras de concentrado, los cationes no pueden continuar hacia la siguiente cámara de permeado gracias a la membrana aniónica que lo repele, y lo mismo ocurre con los aniones y la membrana catiónica. La siguiente figura muestra con más detalle el funcionamiento de los mecanismos de transporte de iones entre las diferentes cámaras:

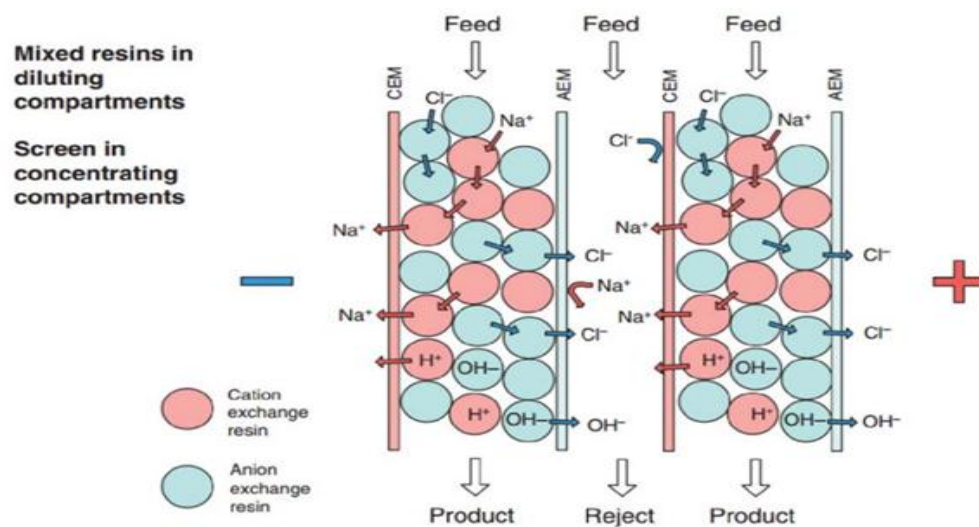


Figura N° 10. Mecanismo de transporte de iones entre las diferentes cámaras.³

La corriente aplicada también produce la disociación del agua, formando iones H^+ y OH^- , que ayudan a regenerar las resinas de forma continuada, impidiendo la acumulación de aniones y cationes. Esta regeneración continua permite a las resinas mantener su rendimiento y continuar capturando los iones del agua que va entrando en las cámaras.

3.14 Diferentes generaciones de sistemas de tratamientos de agua purificada.

A lo largo del tiempo, los sistemas de tratamiento de agua purificada han experimentado diversas modificaciones debido a las constantes actualizaciones en los requerimientos establecidos por las buenas prácticas de manufactura. Como resultado, estos sistemas se han clasificado en primera, segunda y tercera generación, dependiendo de las modificaciones realizadas en la etapa de tratamiento.

Es importante tener en cuenta que un sistema de tratamiento se divide en dos partes. La primera se refiere al pre tratamiento, que generalmente incluye las siguientes operaciones unitarias:

- Filtración gruesa: Puede realizarse con arena, grava, una mezcla de ambos u otro material que logre filtrar las sustancias suspendidas visibles.
- Filtración con carbón activado: Esta etapa se emplea principalmente para la eliminación de color, olor y sustancias químicas como el cloro residual.
- Suavización con resinas catiónicas: Se utiliza para generar agua blanda, con niveles mínimos de metales como el magnesio y el calcio. En esta operación unitaria, se usa salmuera para la regeneración de la resina.

La segunda parte del sistema se denomina tratamiento propiamente dicho. En esta parte, según la generación del sistema, se observan las siguientes modificaciones:

Primera generación:

- Filtración con resina catiónica: Esta operación elimina los cationes que no se pudieron eliminar en la etapa anterior. Para su regeneración se utiliza ácido muriático.
- Filtración con resina aniónica: Esta operación elimina todos los aniones disueltos en el agua. Para su regeneración se utiliza hidróxido de sodio.
- Irradiación UV: A una longitud de onda de 254 nm para la eliminación de contaminantes microbiológicos.

Segunda generación:

- Filtración de membrana de ósmosis reversa: Para eliminar aniones, cationes y contaminantes biológicos. Es crucial evitar que el cloro residual llegue a esta operación, ya que puede descomponer la membrana y generar rupturas.
- Pulimiento con un lecho de resina mixta: Esta operación elimina todos los elementos cargados positivamente o negativamente que pudieron llegar hasta esta etapa.
- Irradiación UV: En una longitud de onda de 254 nm para la eliminación de contaminantes microbiológicos.

Tercera y actual generación:

- Filtración de membrana de ósmosis reversa: Para eliminar aniones, cationes y contaminantes biológicos. Es crucial evitar que el cloro residual llegue a esta operación, ya que puede descomponer la membrana y generar rupturas.
- Ultrafiltración con combinación de electricidad y membranas: Normalmente se utilizan electrodesionizadores, que eliminan al máximo todos los aniones o cationes que pudieran haber pasado en la etapa anterior.
- Irradiación UV: A una longitud de onda de 254 nm para la eliminación de contaminantes microbiológicos.

Cabe mencionar que en la etapa de tratamiento se incluye la detección en línea de carbono orgánico total y conductividad, según recomendaciones farmacopeicas. Además, en la actualidad, con el fin de aumentar la vida útil de la membrana de ósmosis inversa y el electrodesionizador, y a su vez reducir la probabilidad de contaminación microbiológica, se está optando por cambiar la filtración de carbón activado por otras sustancias, como el metabisulfito o bisulfito de sodio, que tiene el mismo mecanismo de retener sustancias como el cloro residual.

CAPITULO IV

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de Estudio

4.1.1 Bibliográfico: Este trabajo se clasifica como un estudio bibliográfico, ya que se basó en investigaciones teóricas sustentadas en fuentes relacionadas con normas nacionales e internacionales, libros oficiales y tesis de grado.

4.1.2 Retrospectivo: Se retomaron investigaciones ya existentes para proponer e innovar nuevas variantes de esa información.

4.1.3 Prospectivo: El diseño del tratamiento de aguas será de beneficio a la Facultad de Química y Farmacia para generar agua que cumpla con los criterios de calidad definidos.

4.2 Investigación bibliográfica

El desarrollo del proyecto se llevó a cabo basándose en investigaciones bibliográfica consultada en las siguientes bibliotecas:

- “Dr. Benjamin Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES)
- Central de la Universidad de El Salvador (UES)
- Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).
- Internet.

4.3 Investigación de campo.

En la fase experimental, se llevó a cabo una encuesta en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador para evaluar la capacidad de producción del sistema que se planea diseñar. Además, se realizó una visita al laboratorio donde se encuentra el sistema de tratamiento de agua actual (ver Anexo N°1) con el propósito de inspeccionar su estado y tomar las dimensiones necesarias para elaborar un diseño isométrico del sistema propuesto que se ajuste a las dimensiones del espacio disponible.

4.4. Parte experimental

4.4.1 Delimitar los requisitos de calidad que el sistema debe cumplir, mediante una investigación bibliográfica

En esta etapa, se recopiló toda la información relacionada con los requisitos de calidad del agua que debe cumplir. Se generó una tabla comparativa que incluyera los parámetros y atributos de calidad necesarios para el agua purificada (Ver Anexo N°2 y N° 3). Esta comparación fue fundamental para determinar los tipos de materiales, las operaciones unitarias y el equipo necesario para el sistema que diseño.

En esta tabla comparativa se presentan las especificaciones de cinco farmacopeas más relevantes a nivel nacional. Se analizaron diversos aspectos, tales como el origen del agua a tratar, los límites y tipos de microorganismos permitidos, el nivel aceptable de carbono orgánico total, el límite máximo de conductividad para el agua final, y la presencia permitida de metales pesados o toxinas.

4.4.2 Establecer la demanda de agua purificada requerida mediante una encuesta dirigida a los coordinadores de cada asignatura involucrada con laboratorios de la Facultad.

Para determinar el consumo de agua purificada por asignatura, se llevó a cabo el diseño de una encuesta (ver Anexo N°4). Esta encuesta abarcó a todos los docentes y laboratoristas de la Facultad de Química y Farmacia. Se seleccionaron como muestra a los coordinadores de las cátedras que imparten prácticas de laboratorio que requieren agua, así como a los laboratoristas involucrados en dichas actividades. Por lo tanto, se dividió en dos grupos: el primero incluyó a los coordinadores encuestados y el segundo a los laboratoristas. Ambas encuestas contenían:

1. Encabezado de la encuesta: este contiene la siguiente información:

- Logotipos de la Universidad de El Salvador y Facultad de Química y Farmacia

- Nombre de la encuesta, en la cual se define si las preguntas van dirigidas a los Coordinadores o a los Laboratoristas
- 2. Objetivo de la encuesta: se colocara en cada encuesta lo siguiente (Establecer la demanda de agua purificada requerida en todos los laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.)
- 3. Nombre de la cátedra, año y ciclo
- 4. Preguntas dirigidas a Coordinadores
- 5. Preguntas dirigidas a los Laboratoristas

Es importante destacar que se tomó en cuenta las cátedras y laboratoristas que se encontraban en labores durante los meses afectados por la pandemia del COVID-19, por lo que los resultados fuera de la pandemia podrían diferir. De acuerdo a esta posibilidad se tomará en cuenta la demanda máxima de agua desmineralizada obtenida en las encuestas para establecer la cantidad mínima de agua purificada a generar en un día de prácticas de laboratorio.

Una vez obtenida la información recopilada de la encuesta, los resultados fueron exportados a Microsoft Excel (Ver Anexo N°5 y 6) para un análisis más detallado, en dicha herramienta se tabularon los resultados haciendo uso de tablas y gráficos por cada pregunta, para sistematizar y facilitar la tabulación de los resultados.

4.4.3 Proponer una mejora del diseño del sistema actual de purificación de agua de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

El objetivo de este proyecto fue proponer una mejora significativa en el sistema actual de tratamiento de agua del laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia. Se debe tener en cuenta que las condiciones actuales de este sistema no cumplen con los requerimientos de calidad actuales, como se observan en el Anexo N°1.

La necesidad de mejora se debe a que algunos componentes del sistema actual, como el desmineralizador catiónico y aniónico, requieren grandes cantidades de ácidos y bases fuertes, como Ácido Clorhídrico e Hidróxido de Sodio, para su regeneración. Este sistema se clasifica como de primera generación y conlleva el uso de reactivos contaminantes. Por esta razón, se propone un sistema de tercera generación que implica la sustitución de todos los componentes, la incorporación de nuevos equipos, y la renovación de tuberías, materiales y filtros.

El diseño de este nuevo sistema se realizará teniendo en cuenta los requisitos y parámetros de calidad, como se describe en los Anexos N°7 y 8. Una de las mejoras destacadas es la eliminación del uso de reactivos contaminantes, como ácidos y bases fuertes, en favor de un reactivo más económico y menos perjudicial para el medio ambiente, como el Cloruro de Sodio libre de yodo.

Para visualizar y presentar de manera efectiva los planos isométricos del sistema propuesto, se ha solicitado trabajar con INPROCSA S.A. DE C.V. empresa experta en el tema de tratamientos de agua purificada para la industria farmacéutica salvadoreña, quien ha generado dichos planos y para la generación de diagrama de tuberías e instrumentación (DTI) se utilizó el programa llamado AUTOCAD, esto con el fin de determinar el flujo del agua a través de todas las operaciones unitarias.

Para poder dimensionar de una mejor manera la inversión del sistema propuesto y para ello se ha elaborado el costo aproximado ver Anexo N° 9

4.4.4 Generar un plan de mantenimiento preventivo del sistema de purificación del agua calidad USP que incluya procedimientos escritos estandarizados.

El plan de mantenimiento del sistema de agua propuesto comprende el desarrollo de procedimientos detallados para el mantenimiento de cada operación unitaria del sistema. Se elaboraron requerimientos de usuario para la instalación (ver Anexo N° 10) además se crearon cinco procedimientos estandarizados de operación donde con base al

procedimiento maestro para la creación de procedimientos estándar de operación (Ver Anexo N° 11) se elaboraron los siguientes cuatro procedimientos (ver Anexos del N°12 al N° 15).

Se establecerá un plan maestro de mantenimiento preventivo diseñado de acuerdo a las necesidades específicas del sistema. El objetivo es preservar la vida útil del sistema y garantizar su funcionamiento óptimo en todo momento ver Anexo N°16.

Toda esta información estará disponible en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. Esto facilitará la gestión y ejecución efectiva de las tareas de mantenimiento, asegurando el correcto funcionamiento del sistema y la calidad continua del agua producida.

CAPITULO V

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Delimitar los requisitos de calidad que el sistema de tratamiento de agua debe cumplir, mediante una investigación bibliográfica

Para poder delimitar los requisitos de calidad que el agua purificada debe de cumplir, se realizaron consultas a monografías de diferentes farmacopeas oficiales y no oficiales, obteniendo una tabla comparativa resumiendo todos los parámetros que debería cumplir el Agua Purificada según los siguientes libros consultados (Ver Anexo N° 3).

- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (USP 42 – NF 37, 2019).
- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS UNDECIMA EDICION (FEUM 11° edición, 2014).
- FARMACOPEA BRITANICA 2020.
- FARMACOPEA JAPONESA (JP XVII, 2021).
- FARMACOPEA INDIA 2018.

Estas referencias fueron escogidas por su importancia en la manufactura de medicamentos a nivel mundial, así como su influencia sobre la normativa nacional para poder apreciar en la siguiente tabla comparativo sus diferentes o similares parámetros y límites en la calidad del Agua Purificada para cada uno de ellos:

Tabla N° 5 Comparación de parámetros o atributos de calidad que se requiere la calidad de agua según diferentes bibliografías.

PARÁMETROS O ATRIBUTOS DE CALIDAD DEL AGUA PURIFICADA					
PARÁMETROS	USP 42-NF 37, 2019 ^A , <643> ¹ , <645> ²	FEUM 11 edición , 2014 ^B , Monografía ¹	BP 2020 ^C , Monografía ¹	JP XVIII, 2021 ^D , Monografía ¹	IP 2018 ^E , Monografía ¹ y Cap. Genera 2.4.9 ^{2o}
Tipo de Agua a obtener	Agua Purificada (PW)	Agua Purificada nivel 1	Agua Purificada a granel	Agua Purificada	Agua Purificada
Producida a partir de	Agua potable	Agua potable	Agua potable	Agua potable	Agua potable
Microorganismos aerobios totales	≤ 100 ufc /mL	≤ 100 ufc/ mL	≤ 100 ufc /mL	≤ 100 ufc /mL	≤ 100 ufc /mL
Carbono Orgánico Total (TOC)	≤ 0.5 ppm	≤ 0.5 ppm	≤ 0.5 mg/L	≤ 0.5 mg/L	≤ 0.5 ppm
Conductividad	≤ 1.3 μS / cm (25° C)	5.1 μS /cm (25 °C)	5.1 μS /cm (25 °C)	≤ 2.1 μS / cm (25° C)	≤ 5.1 μS / cm (25° C)
Nitratos	-----	No más de 0.2 ppm	≤ 0.2 ppm	-----	El tubo de Mx no debe de ser más intenso que el St (≤ 0.2 ppm)
Sustancias Oxidables ^a	-----	-----	La solución permanece ligeramente rosada.	-----	La solución permanece ligeramente rosada.
Aluminio ^b	-----	-----	≤ 10 ppb	-----	≤ 10 ppb

Tabla N° 5 (Continuación). Comparación de parámetros o atributos de calidad que se requiere la calidad de agua según diferentes bibliografías.					
PARÁMETROS	USP 42-NF 37, 2019^A, <643>¹, <645>²	FEUM 11 edición , 2014^B, Monografía¹	BP 2020^C, Monografía¹	JP XVIII, 2021^D, Monografía¹	IP 2018^E, Monografía¹ y Cap. Genera 2.4.9²
Endotoxinas bacterianas ^c	-----	-----	Menos de 0,25 UI/mL	-----	Menos de 0,25 UI/mL
Acidez o alcalinidad	-----	-----	-----	-----	La solución resultante no es roja/ la solución resultante no es azul.

FUENTE: Elaboración propia, consultando información de:

A- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA N° 42 Y FORMULARIO NACIONAL N° 37 (USP 42-NF 37) 2019:

1. Capítulo general <643> Carbono Orgánico Total
2. Capítulo general <645> Conductividad del agua

B- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS UNDECIMA EDICION (FEUM 11° edición, 2014):

1. Sistemas Críticos “Monografías”, Pág. 567 “Agua Purificada Nivel 1

C- FARMACOPEA BRITANICA, 2020 (BP 2020):

1. Volumen II, Pág. 1286 “Monografía, Agua Purificada”

D- FARMACOPEA JAPONESA, 18° edición, 2021, (JP XVIII, 2021):

1. Monografías Oficiales, Pág. 1919 “Monografía, Agua Purificada” y “Monografía, Agua purificada en contenedores”

E-FARMACOPEA INDIA, 2018, (IP 2018):

1. Monografías Oficiales, Pág. 3516 - 3617 “Monografía, Agua Purificada”
2. Capítulo general 2. Métodos de ensayo, 2.4. Métodos Físicos y Fisicoquímicos, 2.4.9. Conductividad

a. BP 2020/ IP18° (India), Análisis alternativo con respecto a la determinación de Carbono Orgánico Total (TOC).

b. BP 2020), Si está destinado para ser utilizado en la fabricación de soluciones de diálisis.

c. BP 2020, si está destinado para uso en la fabricación de soluciones de diálisis sin más procedimiento adecuado para la eliminación de endotoxinas bacterianas.

Al evaluar los parámetros de diversas farmacopeas, se decidió adoptar los atributos de calidad de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 42-NF 37, 2019). Esta elección se basa en su mayor influencia en la normativa nacional y su reputación como referencia de innovación y vanguardia en el tema. Además, esta elección se justifica por la cantidad reducida de requisitos en comparación con otras farmacopeas.

Dentro de los atributos de calidad del agua que se consideraron obligatorios se encuentran el agua fuente, que debe cumplir con las regulaciones de consumo humano de cada país, en este caso, el reglamento técnico salvadoreño 13.02.01:14 AGUA: AGUA DE CONSUMO HUMANO y los parámetros de microorganismos aerobios totales y Carbono Orgánico Total, que coinciden con las especificaciones de otras bibliografías consultadas.

Un punto de diferencia importante se encuentra en el parámetro de conductividad, donde la USP 42-NF 37, 2019 establece un límite más estricto en comparación con las demás fuentes bibliográficas. Se debe destacar que una menor conductividad está relacionada con una mayor pureza del agua, ya que implica una menor presencia de minerales disueltos y, por ende, de impurezas en el agua. Esto refuerza la elección de la USP 42-NF 37, 2019 como la bibliografía más adecuada para los atributos de calidad del sistema de tratamiento de agua purificada. Sin embargo, es importante resaltar que no es obligatorio limitarse a esta única fuente y que la elección final dependerá del personal encargado del diseño y los requisitos específicos del proyecto.

5.2 Establecimiento de la demanda de agua purificada requerida del nuevo sistema de tratamiento de agua purificada USP de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Para determinar la demanda de agua utilizada en las diversas prácticas que se llevan a cabo en el Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia, se realizó una encuesta que abarcó a todo el personal docente y laboratoristas que forman parte de la facultad que es nuestro universo y nuestra muestra se seleccionó los coordinadores de las cátedras que imparten prácticas en el laboratorio

durante el ciclo impar del año académico el cual hacen una demanda y uso de agua desmineralizada para dichas actividades y a los laboratoristas. La encuesta incluyó 10 preguntas, las cuales se detallan en el Anexo N°4.

Resultados de consumo actual de agua desmineralizada por práctica de laboratorio y por ciclo son:

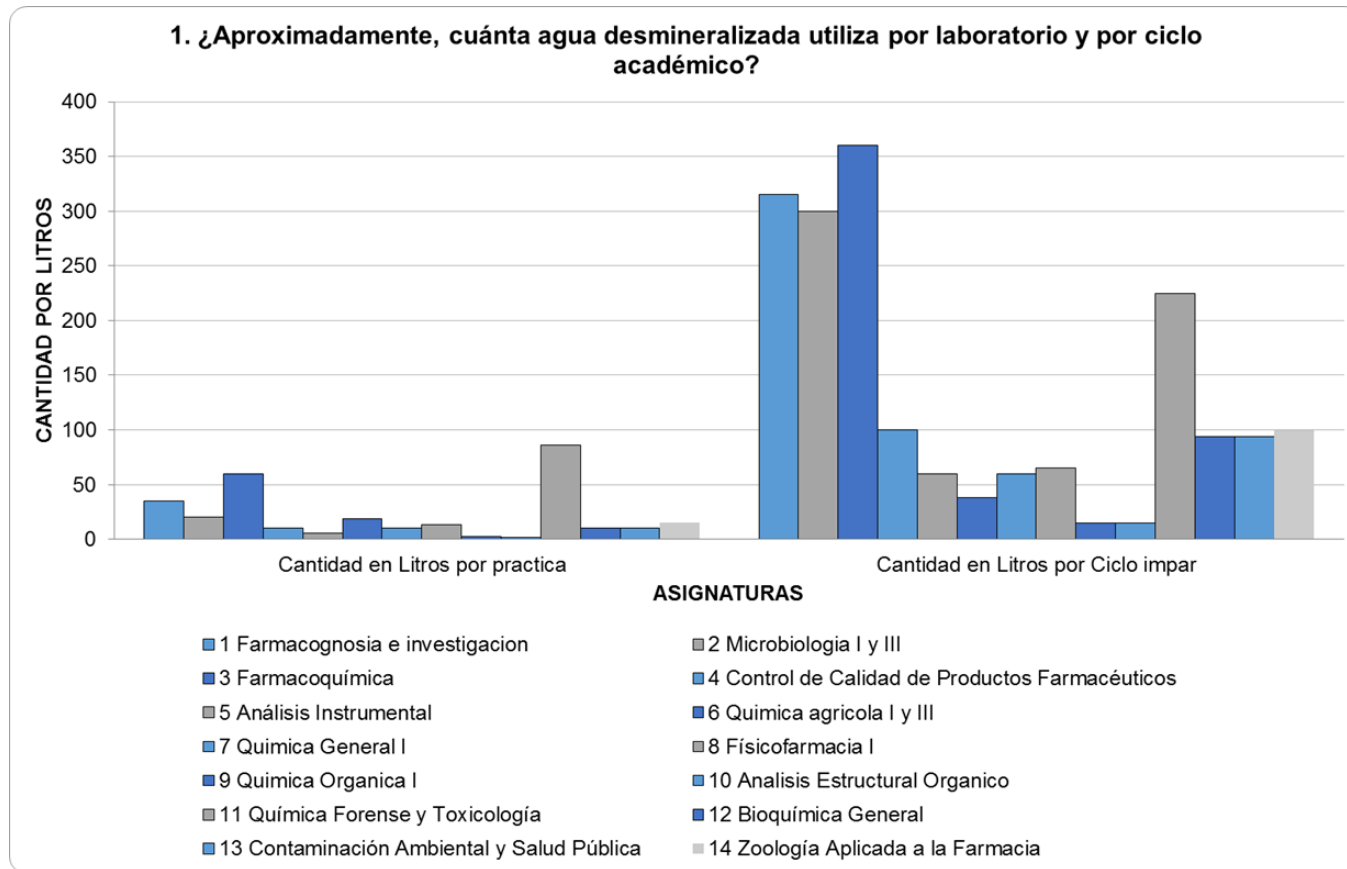
Tabla N° 6. Resultado de cantidad de agua desmineralizada utilizada por laboratorio y por ciclo.

RESPUESTA		Cantidad en Litros por practica	Cantidad en Litros por Ciclo impar
N°	Cátedras		
1	Farmacognosia e investigación	35	315
2	Microbiología I y III	20	300
3	Farmacología	60	360
4	Control de Calidad de Productos Farmacéuticos	10	100
5	Análisis Instrumental	6	60
6	Química agrícola I y III	19	38
7	Química General I	10	60
8	Físicofarmacia I	13	65
9	Química Orgánica I	2.5	15
10	Análisis Estructural Orgánico	1.67	15
11	Química Forense y Toxicología	86.25	225
12	Bioquímica General	10	94
13	Contaminación Ambiental y Salud Pública	10	94
14	Zoología Aplicada a la Farmacia	15	100
	TOTAL	298.42	1841

FUENTE: Elaboración propia.

Es importante señalar que, durante la fase de investigación de campo, no se pudo contactar a todo el personal que debía ser encuestado, incluyendo laboratoristas y coordinadores. Esto se debió a la situación crítica de salud mundial ocasionada por la pandemia del COVID-19 en ese momento. Como resultado, no se logró incluir a todas las cátedras que estaban programadas para el ciclo impar del año académico.

Figura N° 11. Representación gráfica de resultados del consumo de agua aproximado por catedra en cada laboratorio y por ciclo académico.



FUENTE: Elaboración propia.

Observamos que la cátedra que más consume agua por laboratorio es la cátedra de farmacognosia y el Laboratorio de Investigación en Productos Naturales. El que consume más agua por ciclo según resultados es la cátedra de Farmacoquímica.

La propuesta de diseño del sistema de agua purificada USP de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador debe ser capaz de producir y almacenar un máximo de 500 litros de agua purificada al día. Esta decisión se basa en dos conclusiones: en primer lugar, las empresas que fabrican tanques de almacenamiento de acero inoxidable 316L solo ofrecen tanques con una capacidad mínima de 500 litros; en segundo lugar, se toma esta medida para garantizar la cobertura de la demanda máxima durante una jornada completa, en la que todas las cátedras de la facultad realicen prácticas de laboratorio de manera simultánea.

El resto de la encuesta se encuentra en el Anexo N°6.

5.3 Propuesta de mejora del diseño del sistema actual de purificación de agua de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

En primer lugar se visitó el diseño actual y sus elementos (Anexo N°1) que son destinados para la generación de agua desmineralizada a partir de agua potable donde se encontró con tuberías a lo largo del sistema del material de cloruro de polivinilo (PVC), no se observaron elementos de acero inoxidable como por ejemplo el tanque de almacenamiento, dicho tanque es de material de fibra de vidrio, se utilizan sustancias altamente contaminantes para la regeneración de las resinas catiónicas y aniónicas como son el Hidróxido de sodio y Ácido clorhídrico a demás sus dimensiones actuales del área son de un tamaño suficiente para colocar un nuevo sistema que genere Agua Purificada USP.

En segundo lugar y en base a los requisitos de calidad contemplados en la USP 42 y la demanda de agua purificada a generar para el Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, se elaboraron Especificaciones de Requerimiento de Usuario (ERU) (Anexo N°10), resultando en la propuesta del siguiente sistema diseñado y adecuado

específicamente para las necesidades de la Facultad, cumpliendo con los requerimientos establecidos bajo los estándares y requisitos de calidad actuales.

El sistema debe partir de un suministro de agua potable que cumpla con la Norma Salvadoreña NSO 13.07.01:08 para ser tratada hasta cumplir las especificaciones del Agua Purificada USP, donde sus especificaciones son:

- Microorganismos aerobios totales: ≤ 100 ufc /mL
- Carbono orgánico total (TOC): ≤ 0.5 ppm (500 ppb)
- Conductividad: ≤ 1.5 μ S / cm (35° C)

En donde el sistema propuesto se tendrá la etapa del pre tratamiento, y se propone lo siguiente: un tanque de agua potable, Clorinador, Bomba de suministro, Filtro de arena, Filtro de carbón activado, Suavizador, un tanque de Salmuera, Dosificador de Anti Escalante, Lámpara UV y Filtro de Sedimentos de 1 micrómetro, y para la etapa del tratamiento se propone un Sistema de Osmosis Inversa, Lámpara UV, un Electrodeionizador, Filtro microbiológico, Lámpara UV y un tanque de acero inoxidable 316L de 500 Litros donde tendrá como accesorios complementarios un filtro de venteo que puede ser de carbón activado y una Spray Ball el cual garantiza que el agua entre en contacto con la parte superior del tanque esto para evitar que se encuentra puntos críticos de crecimiento bacteriano, en la etapa de distribución se tendrá una Bomba de distribución, un lienzo de acero inoxidable 316L, una lámpara UV en lienzo y sus punto de uso donde tendrán válvulas sanitarias (donde se recomienda que sean de diafragma), también será necesario colocar en la etapa del pre tratamiento y tratamiento instrumentos de medición de presión y conductividad, además el sistema debe ser capaz de producir, almacenar y distribuir un máximo de 500 Litros de agua purificada al día, para cubrir la necesidad máxima teórica de todo el Laboratorio de la Facultad.

Para mayor información ver anexo N° 7.

Para cumplir todos los requisitos mencionados anteriormente, proponemos el siguiente sistema de tratamiento, almacenaje y distribución de Agua Purificada USP:

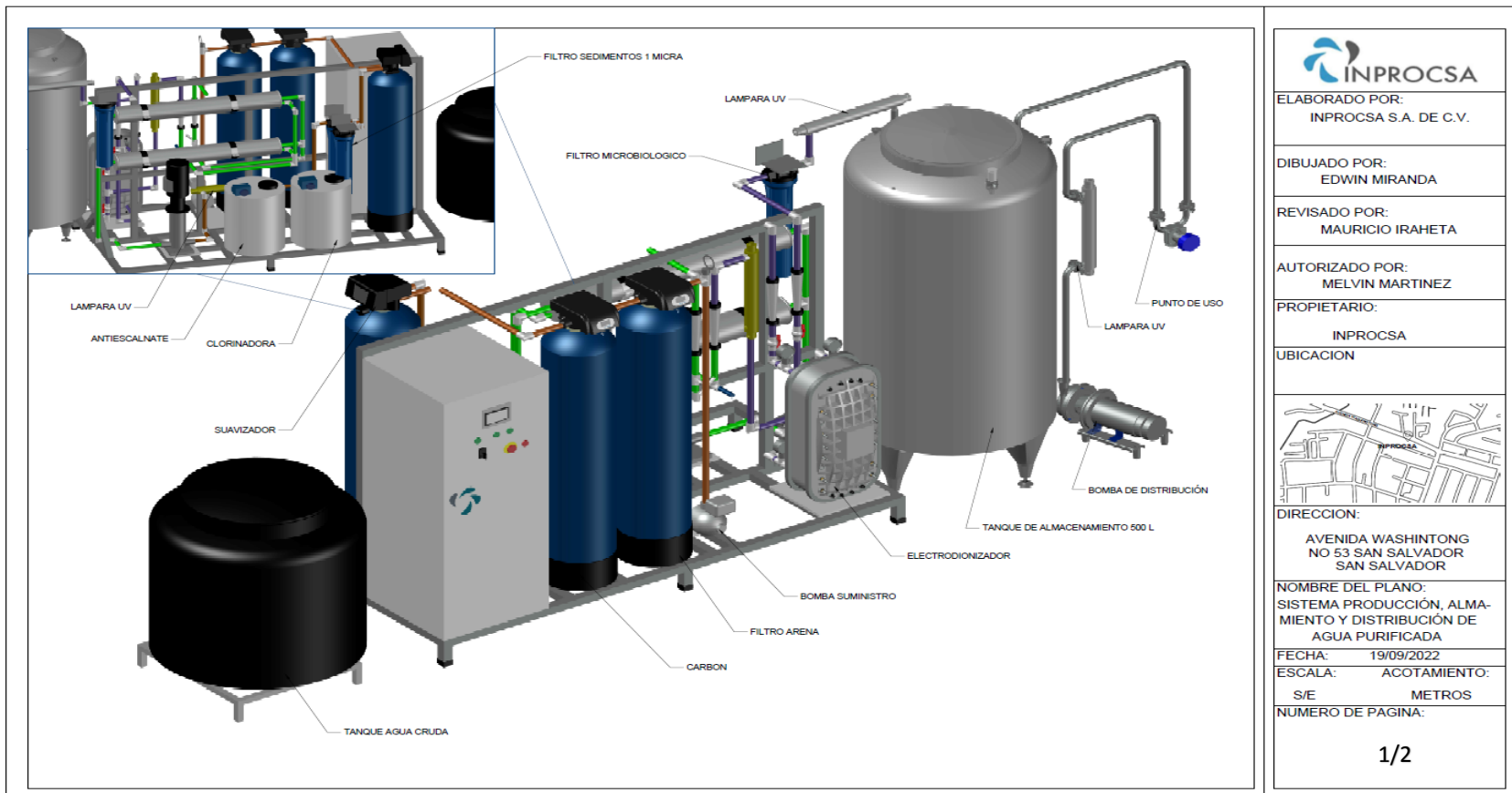


Figura N° 12 Propuesta del sistema de tratamiento de agua purificada para la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador
FUENTE: INPROCSA S.A. DE C.V. (Se solicitó la colaboración de una empresa experta en el tema para la elaboración del plano isométrico propuesto)

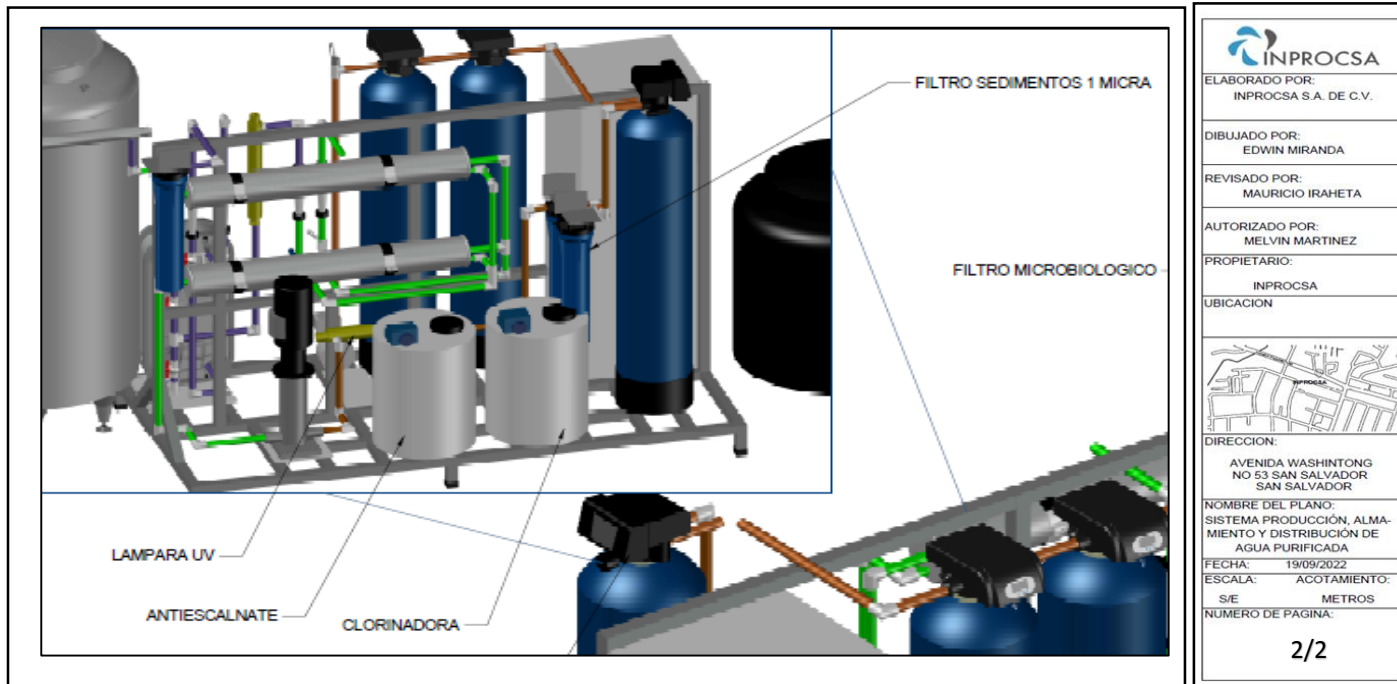


Figura N° 13 Propuesta del sistema de tratamiento de agua purificada parte posteríos, para la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador
 FUENTE: INPROCSA S.A. DE C.V. (Se solicitó la colaboración de una empresa experta en el tema para la elaboración del plano isométrico propuesto)

El presente sistema Figura N° 12 se compone de los siguientes elementos en orden de flujo de agua desde el ingreso de agua potable pasando por dos etapas que le llamaremos pre-tratamiento que contempla del número 1 hasta el 10 y la segunda etapa llama tratamiento que se contempla desde el numero 11 hasta el 16, los números restantes se refieren la distribución o lienzo (recirculación del agua por todo el lugar de distribución) a continuación se presenta los siguientes elementos y el diagrama de flujo:

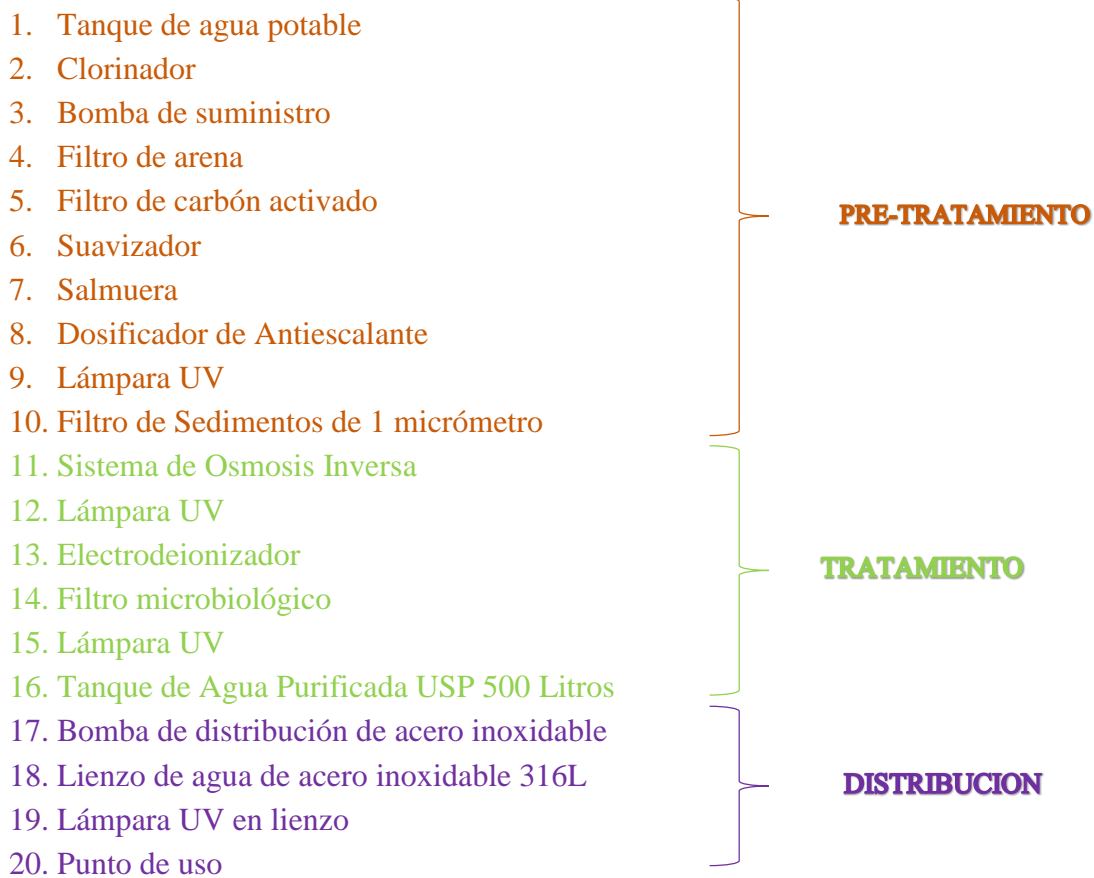
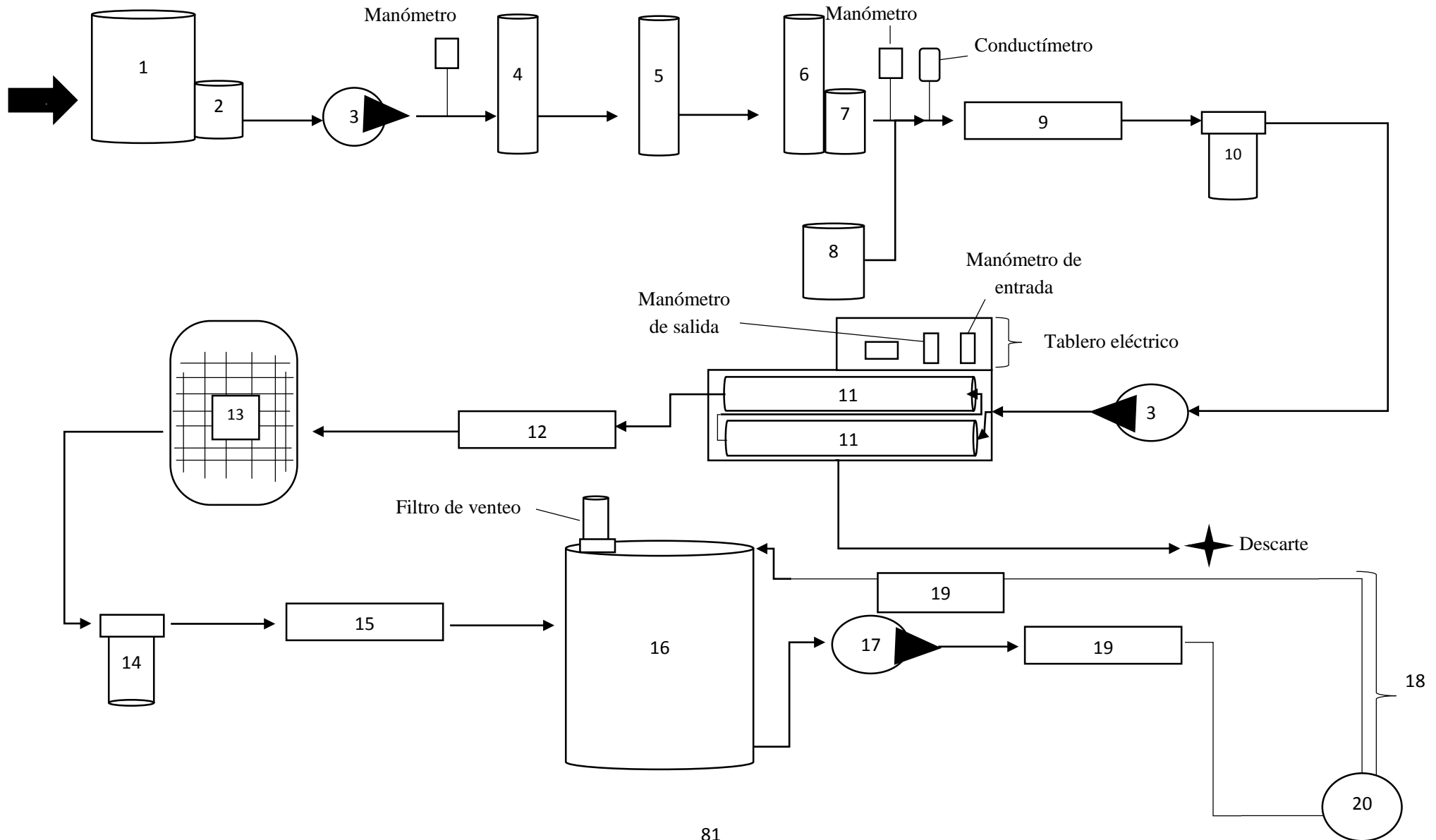


FIGURA N° 14 Diagrama de tuberías e instrumentación (DTI) del sistema agua purificada.

FUENTE: Elaboración propia.



5.4 Plan de mantenimiento preventivo del sistema de purificación del agua calidad USP con procedimientos detallados.

Se sabe que es necesario tener todo proceso de operación estandarizado para poder tener un control y poder darle un continuo seguimiento, y además se conoce que toda operación debe de estar documentada, es por ellos que se presentan procedimientos detallando el sistema de tratamiento, su sanitización, pasivación y regeneración del suavizador y a de más se presenta un plan de mantenimiento preventivo.

En la elaboración del procedimiento maestro, se consideró ciertos componentes del procedimiento operativo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es importante destacar que no se incluyeron todos los elementos de dicho procedimiento, sino únicamente aquellos esenciales (Ver Anexo del N° 11 hasta el N° 15). A partir de nuestro procedimiento maestro, se generó la lista maestra de procedimientos para el sistema de tratamiento de agua purificada.

LISTADO MAESTRO DE PROCEDIMIENTOS DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA PURIFICADA				
N °	Código	Edición	Nombre del procedimiento	Registro de cada procedimiento
1	PEO- EQ-9.3-01-00	Inicial	“PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR PARA REALIZAR PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN”	R-9.30100-01 “Registro de Difusión de Procedimientos” R-9.30100-02 “Registro de Control de Procedimientos”
2	PEO- EQ-9.3-02-00	Inicial	“SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA”	N/A
3	PEO- EQ-9.3-03-00	Inicial	“SANITIZACIÓN DEL SISTEMA DE GENERACIÓN DE AGUA PURIFICADA”	R-9.30300-01 “Registro de Sanitización”
4	PEO- EQ-9.3-04-00	Inicial	“PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA”	R-9.30400-01 “Registro de pasivación”
5	PEO- EQ-9.3-05-00	Inicial	“LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP”	R-9.30500-01 “Registros de Limpieza y Regeneración del Suavizador” R-9.30500-02 “Registro de limpieza y cambio de filtros de sedimentos”

FUENTE: Elaboración propia.

Esta es una breve descripción de los procedimientos elaborados:

1. PEO- EQ-9.3-02-00 “SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA”

Comprende la descripción de las operaciones unitarias más relevantes dentro del sistema de tratamiento y recirculación de agua. Entre estas operaciones se incluyen la utilización de la lámpara UV, filtros de carbón activado, sistema de filtración por membrana mediante el método de ósmosis inversa, desionización a través de resinas catiónicas, purificación mediante electrodesionización, y la distribución a través del loop de agua. Se tiene en cuenta tanto la frecuencia del mantenimiento como aspectos cruciales como la pasivación y sanitización, entre otros. Para obtener detalles adicionales, para mayor información sobre este procedimiento ver Anexo N°12.

2. PEO- EQ-9.3-03-00 “SANITIZACIÓN DEL SISTEMA DE GENERACIÓN DE AGUA PURIFICADA”

Detalla paso a paso el proceso de sanitización del sistema de generación de agua purificada, haciendo mención de los reactivos a utilizar, precauciones en consideración, como protección personal, la frecuencia de la sanitización según evaluaciones microbiológicas o cambios mayores al sistema, para mayor información sobre este procedimiento ver Anexo N°13.

3. PEO- EQ-9.3-04-00 “PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA”

Describe de manera detallada el proceso de pasivación mencionando así los diferentes reactivos a utilizar, las precauciones que se deben de tomar en cuenta tanto personales como en el sistema, para mayor información sobre este procedimiento ver Anexo N°14.

4. PEO- EQ-9.3-05-00 “LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP”

Se describe paso a paso la regeneración de la resina catiónica con salmuera, mencionar que este Cloruro de sodio es libre de iodo, además describe el cambio de filtros de sedimentación, los cuidados que se debe de tener en estas actividades y la frecuencia de su ejecución, para mayor información sobre este procedimiento ver Anexo N°15.

Para los requerimientos de usuario se tomó en consideración dimensiones, marcas, marco regulatorio y legal para poder establecer de la mejor manera los requisitos.

En este documento se encontrara requerimientos técnicos del sistema de distribución, almacenamiento, ambientales, documentales, de seguridad, validación y regulatorios, para mayor información consultar el Anexo N° 10.

El plan maestro de mantenimiento preventivo ver Anexo N°16 detalla la frecuencia propuesta para cada operación unitaria de dicho sistema, incluyendo tanto mantenimiento interno como externo, se reitera que este plan de mantenimiento es una propuesta y dicha frecuencia se ha estipulado según experiencia en el ámbito farmacéutico y sus necesidades, es por ello que cada sistema tendrá su propia frecuencia de mantenimiento.

CAPITULO VI

6.0 CONCLUSIONES

- 6.1 Basándonos en la investigación bibliográfica, se observó que la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 42-NF 37, 2019) se presenta como la referencia ideal para el diseño. Esto se debe a que establece un mínimo de atributos de calidad críticos necesarios para el agua purificada.
- 6.2 Todos los docentes encuestados utilizan el agua desmineralizada que actualmente produce la facultad y coinciden en que la calidad del agua purificada de grado USP es el estándar mínimo adecuado para realizar las prácticas de laboratorio en la Facultad. Además, un grupo reducido de docentes recurre al agua osmosis o destilada cuando es necesario para sus prácticas.
- 6.3 Se determinó que el sistema de tratamiento de agua purificada propuesto se distingue por ser de tercera generación, destacándose por su menor impacto ambiental. Este sistema no utiliza reactivos tóxicos como el ácido clorhídrico y el hidróxido de sodio. En su lugar, se ha eliminado la resina aniónica, empleando únicamente la resina catiónica. La regeneración de esta resina es menos contaminante, ya que se utiliza una solución saturada de cloruro de sodio. Además, se propone la utilización de la electrodesionización, un método moderno y eficiente para purificar agua, que contribuye a reducir aún más la contaminación.
- 6.4 Que documentar todas las actividades es de suma importancia, ya que te da herramientas para poder decidir y optimizar el rendimiento del sistema y minimizar cualquier impacto negativo. Además, estos registros son fundamentales para auditorías, reportes y para la mejora continua del sistema. Mantener una documentación detallada asegura que cualquier problema pueda ser rápidamente identificado y corregido, contribuyendo así a la sostenibilidad y eficiencia del tratamiento de agua purificada.

CAPITULO VII

7.0 RECOMENDACIONES

- 7.1 Recomendamos a los lectores que no se limiten a solo consultar las farmacopeas que se mencionan en esta investigación, además tener en cuenta que la industria farmacéutica está en constante cambio y actualizaciones.
- 7.2 Se recomienda a las autoridades de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador tener en cuenta, al momento de instalar y poner en marcha el sistema propuesto, la verificación de otros parámetros internos, como límites de alerta y de acciones microbiológicas, presiones, caudales de flujo y puntos de uso.
- 7.3 Tomar en cuenta para las personas que retoman este proyecto los material de las tuberías en el pre tratamiento y tratamiento donde pueden ser de pvc y de acero inoxidable 316L.
- 7.4 Se recomienda para las personas interesadas del tema darle seguimiento este proyecto y realizar próximas investigaciones sobre temas como calificación del diseño, instalación, operación y desempeño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Méndez AP. Evaluación del proceso de producción de agua de grado industrial para uso en una industria farmacéutica conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 36). Guatemala; 2015.
2. Marín AC. Validación de un Sistema de Purificación de agua para los procesos de producción de suplementos nutricionales en forma sólida. Bogotá, Colombia; 2009.
3. César AS. Diseño de una planta de producción de agua de proceso para una central térmica de ciclo combinado. Castellón, España: Escuela Superior de Tecnología y Ciencias Experimentales, Universitat Jaume I; 2015.
4. COMIECO. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07. Productos Farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Abril 2014.
5. Determinación de la calidad del agua obtenida por el proceso de desmineralización en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador [Internet]. Csuca.org. [citado 2019 junio 16]. Disponible en: <https://catalogosiidca.csuca.org/Record/UES.62026>
6. José AM. Diseño de planta de tratamiento de agua de osmosis inversa para la empresa Dober Osmotech de Colombia LTDA. Santiago de Cali, Colombia: Universidad Autónoma de Occidente, Facultad de Ingenierías, Departamento de Automática y Electrónica, Programa de Ingeniería Mecatrónica; 2011.
7. Marcela LQ. Diseño de un sistema de desinfección para agua de consumo humano, basado en energía termosolar y luz UV de fuente fotovoltaica, mediante evaluación del parámetro indicador de contaminación microbiana, coliformes totales. Riobamba, Ecuador; 2017.
8. Palomeque BE. Buenas Prácticas de Manufactura, la Gestión Técnica en la Fabricación de Medicamentos. Madrid; 1996.
9. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 929, Reunión de Expertos de la OMS Sobre Especificaciones Para Preparaciones Farmacéuticas

- 2005 Anexo 3 Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS: Agua para uso Farmacéutico. Reporte #39.
10. Reglamento Técnico Salvadoreño RTS 13.02.01:14, agua. agua de consumo humano. requisitos de calidad e inocuidad. pág. (3,4 y 5).
 11. Rocha Castro E. Ingeniería de tratamiento y acondicionamiento de aguas. Chihuahua, México: Universidad Autónoma de Chihuahua; 2010.
 12. Farmacopea de los Estados Unidos de América N° 42 y Formulario Nacional N° 37 (USP 42-NF 37) 2019: <1231> Water for Pharmaceutical Purposes, Capítulo general <643> Carbono Orgánico Total, Capítulo general <645> Conductividad del agua.
 13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Undécima Edición (FEUM 11° edición, 2014), Sistemas Críticos "Monografías", Pág. 567 "Agua Purificada Nivel 1".
 14. Farmacopea Británica, 2020 (BP 2020), Volumen II, Pág. 1286 "Monografía, Agua Purificada".
 15. Farmacopea Japonesa, 18° edición, 2021, (JP XVIII, 2021), Monografías Oficiales, Pág. 1919 "Monografía, Agua Purificada" y "Monografía, Agua purificada en contenedores", Farmacopea India, 2018, (IP 2018), Monografías Oficiales, Pág. 3516-3617 "Monografía, Agua Purificada", Capítulo general 2. Métodos de ensayo, 2.4. Métodos Físicos y Fisicoquímicos, 2.4.9. Conductividad.

ANEXOS

ANEXO N° 1
DISTRIBUCIÓN Y ELEMENTOS ACTUALES DEL SISTEMA DE
TRATAMIENTO DE AGUA DESMINERALIZADA DE LA FACULTAD DE
QUÍMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR



Figura N° 15. Distribución y tamaño actual de área 1.83m de ancho y 3.80m de largo.
Fuente: Elaboración propia

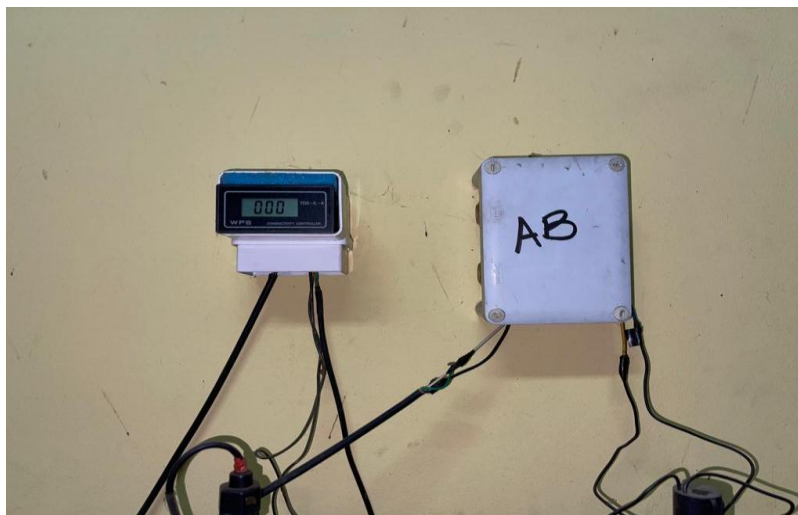


Figura N° 16. Sistema eléctrico actual.
Fuente: Elaboración propia



Figura N° 17. Recipientes actuales de ácidos y bases concentradas para regeneración de resinas de intercambio iónico. Fuente: Elaboración propia



Figura N°18. Filtro de Sedimentación y Entrada de Agua Potable de ANDA. Fuente: Elaboración propia

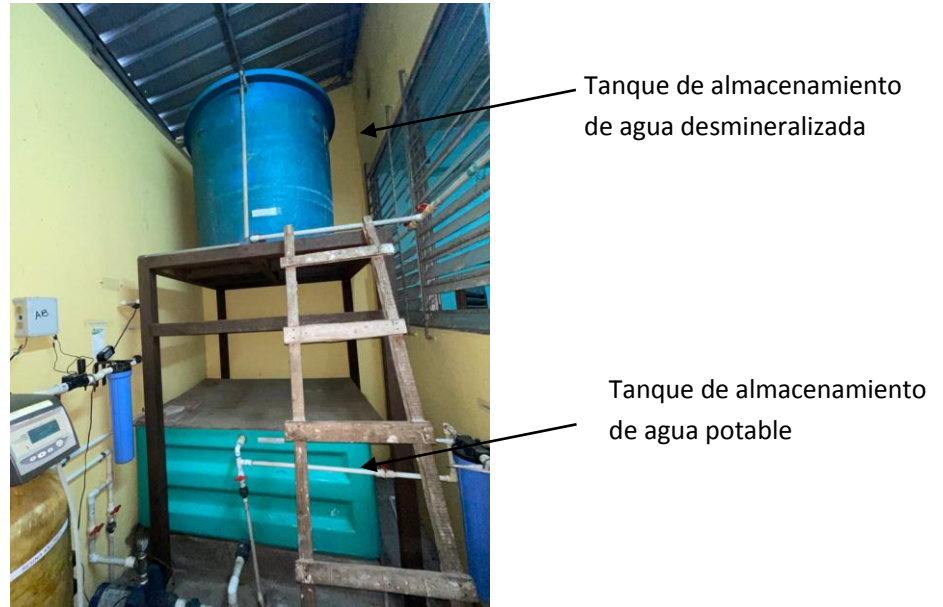


Figura N°18. Tanques de almacenamiento
Fuente: Elaboración propia



Figura N°19. Vista amplia de bomba de agua, filtros y tuberías.
Fuente: Elaboración propia

Filtro de intercambio catiónico



Filtro de intercambio anionico

Figura N°20. Filtros de intercambio iónico y catiónico.
Fuente: Elaboración propia

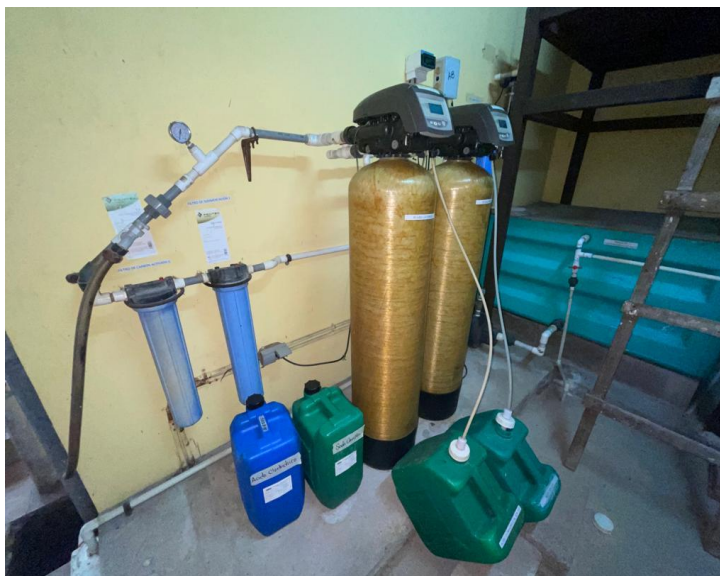


Figura N°21. Vista amplia de filtros y recipientes de reactivos químicos.
Fuente: Elaboración propia

ANEXO N° 2
FORMATO COMPARATIVO DE PARÁMETROS O ATRIBUTOS DE CALIDAD
QUE REQUIERE LA CALIDAD DE AGUA SEGÚN DIFERENTES
BIBLIOGRAFÍAS.

PARÁMETROS O ATRIBUTOS DE CALIDAD DEL AGUA PURIFICADA					
PARÁMETROS	USP 42-NF 37, 2019 ^A , <643> ¹ , <645> ²	FEUM 11 edición , 2014 ^B , Monografía ¹	BP 2020 ^C , Monografía ¹	JP XVIII, 2021 ^D , Monografía ¹	IP 2018 ^E , Monografía ¹ y Cap. Genera 2.4.9 ^{2o}
Tipo de Agua a obtener					
Producida a partir de					
Microorganismos aerobios totales					
Carbono Orgánico Total (TOC)					
Conductividad					
Nitratos					
Sustancias Oxidables					
Aluminio					
Endotoxinas bacterianas					
Acidez o alcalinidad					

A- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA N° 42 Y FORMULARIO NACIONAL N° 37 (USP 42-NF 37) 2019:

1. Capitulo general <643> Carbono Orgánico Total
2. Capitulo general <645>Conductividad del agua

B- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS UNDECIMA EDICION (FEUM 11° edición, 2014):

1. Sistemas Críticos “Monografías”, Pág. 567 “Agua Purificada Nivel 1

C- FARMACOPEA BRITANICA, 2020 (BP 2020):

1. Volumen II, Pág. 1286 “Monografía, Agua Purificada”

D- FARMACOPEA JAPONESA, 18° edición, 2021, (JP XVIII, 2021):

1. Monografías Oficiales, Pág. 1919 “Monografía, Agua Purificada” y “Monografía, Agua purificada en contenedores”

E-FARAMACOPEA INDIA, 2018, (IP 2018):

1. Monografías Oficiales, Pág. 3516 - 3617 “Monografía, Agua Purificada”
2. Capitulo general 2. Métodos de ensayo, 2.4. Métodos Físicos y Fisicoquímicos, 2.4.9. Conductividad.

ANEXO N° 3
RECOPIACIÓN DE DOCUMENTOS CONSULTADOS PARA DETERMINAR
LOS ATRIBUTOS CRITICOS DE CALIDAD DEL AGUA PURIFICADA EN EL
SISTEMA DE TRATAMIENTO

Farmacopea de los Estados Unidos Americanos N° 42 y Formulario Nacional 37, 2019 (USP 42, NF 37, 2019)

MONOGRAFIA OFICIAL DEL AGUA PURIFICADA

nada para administración parenteral.

Eliminar lo siguiente:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER 1,4-Benzoquinona USP
• ERR (01-nov-2018)

Agua Estéril para Inyección

[NOTA—Para información sobre microbiología del agua, ver *Agua para Uso Farmacéutico* (1231).]

H₂O 18,02

DEFINICIÓN

El Agua Estéril para Inyección se prepara a partir de Agua para Inyección esterilizada y envasada de manera adecuada. No contiene agentes antimicrobianos ni otra sustancia agregada.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

• SUSTANCIAS OXIDABLES

Muestra: 100 mL

Análisis: Agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N y calentar a ebullición. En el caso de Agua Estéril para Inyección en envases con un volumen de llenado menor de 50 mL, agregar 0,4 mL de permanganato de potasio 0,02 M y calentar a ebullición durante 5 minutos; cuando el volumen de llenado sea de 50 mL o más, agregar 0,2 mL de permanganato de potasio 0,02 M y calentar a ebullición durante 5 minutos. Si se forma un precipitado, enfriar en un baño de hielo hasta temperatura ambiente y pasar a través de un filtro de vidrio sinterizado.

Criterios de aceptación: El color rosado no desaparece por completo. Alternativamente, realizar la prueba de *Carbono Orgánico Total* (643), *Agua Estéril*.

- **CARBONO ORGÁNICO TOTAL, Agua Estéril (643):** Cumple con los requisitos. Alternativamente, realizar la prueba de *Sustancias Oxidables*.
- **CONDUCTIVIDAD DEL AGUA, Agua Estéril (645):** Cumple con los requisitos.
- **PARTÍCULAS EN INYECTABLES (788):** Cumple con los requisitos.
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD (71):** Cumple con los requisitos.
- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS (85):** Menos de 0,25 Unidades USP de Endotoxina/mL.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases monodosis de vidrio o plástico, de tamaño no superior a 1 L. Los envases de vidrio son preferentemente de vidrio Tipo I o Tipo II.
- **ETIQUETADO:** Etiquetar indicando que no se ha agregado ningún agente antimicrobiano ni otra sustancia y que no es adecuada para inyección intravascular si antes no se la hace aproximadamente isotónica mediante la adición de un soluto adecuado.

Agua Estéril para Irrigación

[NOTA—Para información sobre microbiología del agua, ver *Agua para Uso Farmacéutico* (1231).]

H₂O 18,02

DEFINICIÓN

El Agua Estéril para Irrigación se prepara a partir de Agua para Inyección esterilizada y envasada de manera adecuada. No contiene agentes antimicrobianos ni otra sustancia agregada.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

• SUSTANCIAS OXIDABLES

Muestra: 100 mL

Análisis: Agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N y calentar a ebullición. En el caso de Agua Estéril para Irrigación en envases con un volumen de llenado menor de 50 mL, agregar 0,4 mL de permanganato de potasio 0,02 M y calentar a ebullición durante 5 minutos; cuando el volumen de llenado sea de 50 mL o más, agregar 0,2 mL de permanganato de potasio 0,02 M y calentar a ebullición durante 5 minutos. Si se forma un precipitado, enfriar en un baño de hielo hasta temperatura ambiente y pasar a través de un filtro de vidrio sinterizado.

Criterios de aceptación: El color rosado no desaparece por completo. Alternativamente, realizar la prueba de *Carbono Orgánico Total* (643), *Agua Estéril*.

- **CARBONO ORGÁNICO TOTAL, Agua Estéril (643):** Cumple con los requisitos. Alternativamente, realizar la prueba de *Sustancias Oxidables*.
- **CONDUCTIVIDAD DEL AGUA, Agua Estéril (645):** Cumple con los requisitos.
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD (71):** Cumple con los requisitos.
- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS (85):** Menos de 0,25 Unidades USP de Endotoxina/mL.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases monodosis de vidrio o plástico. Los envases de vidrio son preferentemente de vidrio Tipo I o Tipo II. El envase puede contener un volumen de más de 1 L y puede estar diseñado para vaciarse rápidamente.
- **ETIQUETADO:** Etiquetar indicando que no se ha agregado ningún agente antimicrobiano ni otra sustancia. Las designaciones "Sólo para Irrigación" y "No Apto para Inyección" aparecen en forma destacada en la etiqueta.

Eliminar lo siguiente:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER 1,4-Benzoquinona USP
• ERR (01-nov-2018)

Agua Purificada

[NOTA—Para obtener información sobre microbiología del agua, ver el capítulo de información general *Agua para Uso Farmacéutico* (1231).]

H₂O 18,02

DEFINICIÓN

El Agua Purificada es agua obtenida mediante un proceso adecuado. Se prepara a partir de agua que cumple con el Reglamento Nacional Primario de Agua Potable de la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU., regulaciones para el agua potable de la Unión Europea o Japón, o con las Guías para la Calidad del Agua Potable de la OMS. No contiene ninguna sustancia agregada.

[NOTA—El Agua Purificada disponible tanto en formas envasadas como a granel, está destinada al uso como ingrediente de preparaciones oficiales y en pruebas y valoraciones a menos que se especifique algo diferente (ver *Advertencias y Requisitos Generales*, 8.230 Agua). Cuando se utiliza para formas farmacéuticas estériles distintas de las de administración parenteral, procesar el artículo para cumplir con los requisitos en *Pruebas de Esterilidad* (71), o esterilizar primero el Agua Purificada y, después, protegerla de la contaminación microbiana. No usar Agua Purificada en preparaciones destinadas para la administración parenteral. Para tales fines usar Agua para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección o Agua Estéril para Inyección. Además de las *Pruebas Específicas*, el Agua Purificada envasada para uso comercial en otro lugar cumple con los requisitos adicionales de *Envasado y Almacenamiento* y *Etiquetado* según se indica en *Requisitos Adicionales*.]

PRUEBAS ESPECÍFICAS

[NOTA—Requeridas para formas envasadas y a granel de Agua Purificada.]

- **CARBONO ORGÁNICO TOTAL** (643): Cumple con los requisitos
- **CONDUCTIVIDAD DEL AGUA, Agua a Granel** (645): Cumple con los requisitos

REQUISITOS ADICIONALES

[NOTA—Requeridos para formas envasadas de Agua Purificada]

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Cuando se envasa, conservar en envases de almacenamiento no reactivos diseñados para evitar contaminación microbiana.
- **ETIQUETADO:** Cuando se envasa, etiquetar indicando el método de preparación y que no está destinada para administración parenteral.

Eliminar lo siguiente:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER 1,4-Benzoquinona USP
● ERR (01-nov-2018)

Agua Purificada Estéril

[NOTA—Para información sobre microbiología del agua, ver *Agua para Uso Farmacéutico* (1231).]

H₂O 18,02

DEFINICIÓN

El Agua Purificada Estéril es Agua Purificada esterilizada y envasada de manera adecuada. No contiene agentes antimicrobianos. [NOTA—No usar Agua Purificada Estéril en preparaciones destinadas para administración parenteral. Para tales fines usar Agua para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección o Agua Estéril para Inyección.]

PRUEBAS ESPECÍFICAS• **SUSTANCIAS OXIDABLES**

Muestra: 100 mL

Análisis: Agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N y calentar a ebullición. En el caso de Agua Purificada Estéril en envases con un volumen de llenado menor de 50 mL, agregar 0,4 mL de permanganato de potasio 0,02 M y

calentar a ebullición durante 5 minutos; cuando el volumen de llenado sea de 50 mL o más, agregar 0,2 mL de permanganato de potasio 0,02 M y calentar a ebullición durante 5 minutos. Si se forma un precipitado, enfriar en un baño de hielo hasta temperatura ambiente y pasar a través de un filtro de vidrio sinterizado.

Criterios de aceptación: El color rosado no desaparece por completo. Alternativamente, realizar la prueba de *Carbono Orgánico Total* (643), *Agua Estéril*.

- **CARBONO ORGÁNICO TOTAL, Agua Estéril** (643): Cumple con los requisitos. Alternativamente, realizar la prueba de *Sustancias Oxidables*.
- **CONDUCTIVIDAD DEL AGUA, Agua Estéril** (645): Cumple con los requisitos.
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD** (71): Cumple con los requisitos.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables adecuados.
- **ETIQUETADO:** Etiquetar indicando el método de preparación e indicando que no está destinada para administración parenteral.

Eliminar lo siguiente:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER 1,4-Benzoquinona USP
● ERR (01-nov-2018)

Aire Medicinal**DEFINICIÓN**

El Aire Medicinal es una mezcla natural o sintética de gases constituida principalmente por nitrógeno y oxígeno. Contiene no menos de 19,5% y no más de 23,5%, en volumen, de oxígeno (O₂).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** La señal paramagnética que presenta el *Gas de muestra* en la *Valoración* confirma la presencia de oxígeno.
- **B.** El *Gas de muestra* en la *Valoración* cumple con los *Criterios de aceptación*.

VALORACIÓN• **PROCEDIMIENTO**

Los estándares certificados requeridos en la siguiente prueba se listan en *Reactivos, Indicadores y Soluciones*.

Gas cero: Nitrógeno estándar certificado

Gas de calibración: Oxígeno estándar certificado al 21%. [NOTA—Ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones*.]

Gas de muestra: Aire Medicinal

Modo: Medición paramagnética de oxígeno (ver *Valoración de Gases Medicinales* (415))

Análisis: Determinar la concentración de oxígeno, como porcentaje del volumen de Aire Medicinal, usando un analizador paramagnético adecuado.

Criterios de aceptación: 19,5%–23,5% de oxígeno en volumen

IMPUREZAS

Ver *Análisis de Impurezas en Gases Medicinales* (413). Los tubos detectores que se requieren en las siguientes pruebas se listan en *Reactivos, Indicadores y Soluciones*.

Cuando la etiqueta indica que el Aire Medicinal es una mezcla sintética de oxígeno y nitrógeno, y cuando el oxígeno cumple con *Oxígeno USP* y el Nitrógeno cumple con *Nitrógeno NF*, no se requieren las pruebas de *Impurezas*.

• **LÍMITE DE DIOXIDO DE CARBONO**

Muestra: Volumen recomendado por el fabricante del tubo detector, ±5% de Aire Medicinal

CAPÍTULO GENERAL <643> CARBONO ORGÁNICOS TOTALES

<643> CARBONO ORGÁNICO TOTAL

El carbono orgánico total (COT) es una medida indirecta de las moléculas orgánicas presentes en las aguas para uso farmacéutico, determinadas como carbono. Las moléculas orgánicas se introducen en el agua junto con el agua original, desde los materiales del sistema de purificación y distribución, desde biopelículas que se desarrollan en el sistema y desde los envases de agua estéril y de agua no estéril. El COT también puede emplearse como un atributo de control del proceso, para monitorear el funcionamiento de las operaciones unitarias que conforman el sistema de purificación y distribución. Una medición de COT no es un reemplazo de la prueba de control microbiológico o de endotoxinas. Aunque puede haber una relación cualitativa entre el COT y la actividad microbiológica, no existe una correlación numérica directa.

Existen varios métodos aceptables para analizar el COT. Este capítulo no respalda, limita ni impide el empleo de tecnologías alternativas, sino que ofrece una orientación para calificar estas tecnologías analíticas para su uso, así como también una guía para interpretar los resultados de los instrumentos para emplearlos como una prueba de límite.

Los aparatos que se usan comúnmente para determinar el COT en aguas para uso farmacéutico comparten el objetivo de oxidar las moléculas orgánicas del agua para producir dióxido de carbono, seguido de la medición de la cantidad de dióxido de carbono producido. Posteriormente, la cantidad determinada de CO₂ producido se usa para calcular la concentración de carbono orgánico en el agua.

Todas las tecnologías deben distinguir entre el carbono inorgánico, que puede estar presente en el agua proveniente de fuentes como CO₂ y bicarbonato disueltos, y el CO₂ generado por la oxidación de moléculas orgánicas en la muestra. La distinción se puede lograr determinando el carbono inorgánico y restándolo del carbono total (que es la suma de carbono orgánico y carbono inorgánico), o eliminando el carbono inorgánico de la muestra antes de oxidarla. Aunque el paso de eliminación también puede eliminar moléculas orgánicas, este carbono orgánico eliminable se encuentra presente en cantidades inapreciables en las aguas para uso farmacéutico.

PROCEDIMIENTOS

• AGUA A GRANEL

Las siguientes secciones se aplican a las pruebas para *Agua Purificada*, *Agua para Inyección*, *Agua para Hemodiálisis* y el condensado de *Vapor Puro* a granel.

Requisitos del Aparato: Este método de prueba se lleva a cabo como una prueba en línea (on-line test) o como una prueba de laboratorio fuera de la línea de producción (off-line test), empleando un instrumento calibrado. La aptitud del aparato debe demostrarse periódicamente, según se describe a continuación. Además, debe tener especificado un límite de detección, establecido por el fabricante, de 0,05 mg/L (0,05 ppm) de carbono o menor.

Cuando se analiza agua para propósitos de control de calidad, se debe asegurar que el instrumento y sus datos estén bajo un control apropiado y que los métodos y lugares de muestreo tanto de las mediciones en línea como de las mediciones fuera de línea sean representativos de la calidad del agua usada. Se debe tomar en cuenta el carácter de la producción, distribución y uso del agua al momento de seleccionar una medición en línea o fuera de línea.

Agua Reactivo: Emplear agua con un nivel de COT de no más de 0,10 mg/L. [NOTA—Puede ser necesario establecer un requisito de conductividad para asegurar la confiabilidad del método.]

Preparación de Envases: La contaminación orgánica de los envases da lugar a valores de COT más altos. Por lo tanto, se deben usar materiales de laboratorio y envases que hayan sido meticulosamente limpiados para eliminar los residuos orgánicos. Se puede emplear cualquier método eficaz para eliminar la materia orgánica (ver *Limpieza de Material de Vidrio* (1051)). Utilizar *Agua Reactivo* para el enjuague final.

Solución Estándar: A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, disolver en el *Agua Reactivo* una cantidad, pesada con exactitud, de ER Sacarosa USP, para obtener una solución con una concentración de 1,19 mg/L de sacarosa (0,50 mg/L de carbono).

Solución de Aptitud del Sistema: Disolver en *Agua Reactivo* una cantidad pesada con exactitud de ER 1,4-Benzoquinona USP para obtener una solución con una concentración de 0,75 mg/L (0,50 mg/L de carbono).

Control de Agua Reactivo: Usar una cantidad adecuada de *Agua Reactivo* obtenida al mismo tiempo que la utilizada en la preparación de la *Solución Estándar* y de la *Solución de Aptitud del Sistema*.

Muestra de Agua: Obtener una muestra en línea o fuera de línea que refleje de manera apta la calidad del agua usada.

Otras Soluciones de Control: Preparar soluciones apropiadas de blanco de reactivos u otras soluciones especificadas necesarias para establecer la línea de base del aparato o para realizar ajustes en la calibración siguiendo las instrucciones del fabricante, y correr los blancos apropiados para ajustar a cero el instrumento, si fuera necesario.

Aptitud del Sistema: Analizar el *Control de Agua Reactivo* en el aparato y registrar la respuesta, r_w . Repetir la prueba utilizando la *Solución Estándar* y registrar la respuesta, r_s . Calcular la respuesta corregida de la *Solución Estándar*, que es también la respuesta límite, restando la respuesta del *Control de Agua Reactivo* de la respuesta de la *Solución Estándar*. El límite teórico de 0,50 mg/L de carbono es igual a la respuesta corregida de la *Solución Estándar*, $r_s - r_w$. Analizar la *Solución de Aptitud*

del Sistema en el aparato y registrar la respuesta, r_{SS} . Calcular la respuesta corregida de la *Solución de Aptitud del Sistema*, restando la respuesta del *Control de Agua Reactivo* de la respuesta de la *Solución de Aptitud del Sistema*, $r_{SS} - r_w$. Calcular la eficiencia de la respuesta porcentual de la *Solución de Aptitud del Sistema*:

$$\text{eficiencia de la respuesta \%} = 100[(r_{SS} - r_w)/(r_s - r_w)]$$

r_{SS} = es la respuesta del instrumento para la *Solución de Aptitud del Sistema*

r_w = es la respuesta del instrumento para el *Control de Agua Reactivo*

r_s = es la respuesta del instrumento para la *Solución Estándar*

El sistema es apto si la eficiencia de la respuesta porcentual no es menos de 85% ni más de 115%.

Procedimiento: Realizar la prueba usando la *Muestra de Agua* y registrar la respuesta, r_U . La *Muestra de Agua* cumple con los requisitos si r_U no es mayor que la respuesta límite, $r_s - r_w$. Este método se puede realizar usando instrumental en línea o fuera de línea que cumpla con los *Requisitos del Aparato*.

• AGUA ESTÉRIL

Las siguientes secciones se aplican a las pruebas para *Agua Estéril para Inyección*, *Agua Estéril Purificada*, *Agua Estéril para Irrigación* y *Agua Estéril para Inhalación*.

Seguir los requisitos en *Agua a Granel*, con las siguientes excepciones.

Requisitos del Aparato: Además de cumplir con los *Requisitos del Aparato en Agua a Granel*, el aparato debe tener un límite de detección especificado por el fabricante de 0,10 mg/L (0,10 ppm) de carbono o menor.

Control de Agua Reactivo: Emplear agua con un nivel de COT de no más de 0,50 mg/L. [NOTA—Puede ser necesario establecer un requisito de conductividad para asegurar la confiabilidad del método.]

Solución Estándar: A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, disolver en el *Agua Reactivo* una cantidad, pesada con exactitud, de ER Sacarosa USP, para obtener una solución con una concentración de 19,0 mg/L de sacarosa (8,0 mg/L de carbono).

Solución de Aptitud del Sistema: Disolver en *Agua Reactivo* una cantidad, pesada con exactitud, de ER 1,4-Benzoquinona USP para obtener una solución con una concentración de 12,0 mg/L (8,0 mg/L de carbono).

Muestra de Agua: Obtener una muestra que refleje de manera apta la calidad del agua usada. Antes de abrir, agitar vigorosamente el envase para homogeneizar la muestra de agua. Puede que se requieran varios envases para contar con suficiente agua para analizar.

Aptitud del Sistema: Analizar el *Control de Agua Reactivo* en el aparato y registrar la respuesta, r_w . Repetir la prueba utilizando la *Solución Estándar* y registrar la respuesta, r_s . Calcular la respuesta corregida de la *Solución Estándar*, que es también la respuesta límite, restando la respuesta del *Control de Agua Reactivo* de la respuesta de la *Solución Estándar*. El límite teórico de 8,0 mg/L de carbono es igual a la respuesta corregida de la *Solución Estándar*, $r_s - r_w$. Analizar la *Solución de Aptitud del Sistema* en el aparato y registrar la respuesta, r_{SS} . Calcular la respuesta corregida de la *Solución de Aptitud del Sistema*, restando la respuesta del *Control de Agua Reactivo* de la respuesta de la *Solución de Aptitud del Sistema*, $r_{SS} - r_w$. Calcular la eficiencia de la respuesta porcentual de la *Solución de Aptitud del Sistema*:

$$\text{eficiencia de la respuesta \%} = 100[(r_{SS} - r_w)/(r_s - r_w)]$$

r_{SS} = es la respuesta del instrumento para la *Solución de Aptitud del Sistema*

r_w = es la respuesta del instrumento para el *Control de Agua Reactivo*

r_s = es la respuesta del instrumento para la *Solución Estándar*

El sistema es apto si la eficiencia de la respuesta porcentual es no menos de 85% ni más de 115%.

Procedimiento: Realizar la prueba usando la *Muestra de Agua* y registrar la respuesta, r_U . La *Muestra de Agua* cumple con los requisitos si r_U no es mayor que la respuesta límite, $r_s - r_w$, determinada en los requisitos de *Aptitud del Sistema*, en *Agua Estéril*.

REQUISITOS ADICIONALES

• ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)

ER 1,4-Benzoquinona USP

ER Sacarosa USP

CAPÍTULO GENERAL <645> CONDUCTIVIDAD DEL AGUA

INTRODUCCIÓN

La conductividad eléctrica del agua es una medida del flujo de electrones facilitado con iones. Las moléculas de agua se disocian en iones en función del pH y la temperatura, produciéndose una conductividad fácil de predecir. Algunos gases, especialmente el dióxido de carbono, se disuelven fácilmente en el agua e interactúan para formar iones, lo que también afecta la

conductividad en forma predecible. Para los fines de este capítulo, estos iones y la conductividad resultante se pueden considerar como intrínsecos al agua.

La presencia de iones extraños también afecta la conductividad del agua. Los iones extraños usados para determinar las especificaciones de conductividad que se describen a continuación son los iones cloruro y amonio. En cuanto al nivel de impurezas iónicas permitidas en el agua, la mayor proporción corresponde a la conductividad del ión cloruro ubicuo (en una concentración teórica final de 0,47 ppm cuando el cloruro constituía una prueba de calidad requerida en la USP 22 y en versiones anteriores) y al ión amonio (con un límite de 0,3 ppm). Para mantener la electroneutralidad el nivel de impurezas permitido incluye una cantidad balanceada de aniones (tales como cloruro, para contrarrestar el ión amonio) y cationes (tales como sodio, para contrarrestar el ión cloruro). Los iones extraños como los mencionados, pueden tener un efecto significativo en la pureza química del agua y en la aptitud para su uso en aplicaciones farmacéuticas.

El procedimiento en la sección *Agua a Granel* está especificado para medir la conductividad de aguas como el *Agua Purificada*, el *Agua para Inyección*, el *Agua para Hemodiálisis* y el condensado de *Vapor Puro*. El procedimiento en la sección *Agua Estéril* está especificado para medir la conductividad de aguas como el *Agua Purificada Estéril*, *Agua Estéril para Inyección*, *Agua Estéril para Inhalación* y *Agua Estéril para Irrigación*.

Los procedimientos siguientes se deben realizar usando instrumental que haya sido calibrado, cuyas constantes de celda del sensor de conductividad hayan sido determinadas con exactitud y cuya función de compensación de temperatura haya sido desactivada para la *Etapa 1* del análisis de *Agua a Granel*. Para las mediciones en línea y fuera de línea, la aptitud del instrumento para las pruebas de control de calidad depende también de los sitios de muestreo en el sistema del agua. Los sitios seleccionados para el instrumento de muestreo deben reflejar la calidad del agua empleada.

ESPECIFICACIONES DEL INSTRUMENTO Y PARÁMETROS DE FUNCIONAMIENTO

La conductividad del agua debe medirse con exactitud usando instrumentos calibrados. Una medición de la conductividad eléctrica consiste en la determinación de la conductancia, G (o su inversa, la resistencia, R), del fluido entre y alrededor de los electrodos. La conductancia ($1/R$) se ve directamente afectada por las propiedades geométricas de los electrodos; es decir, la conductancia es inversamente proporcional a la distancia (d) entre los electrodos y proporcional al área (A) de los mismos. Esta relación geométrica (d/A) se conoce como constante de celda, Θ . Por consiguiente, la conductancia medida se normaliza para la constante de celda a fin de determinar la conductividad, κ , de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{conductividad, } \kappa \text{ (S/cm)} = \Theta \text{ (cm}^{-1}\text{)}/R \text{ (}\Omega\text{)}$$

Si fuera necesario, se deben ajustar y verificar la constante de celda y la medida de resistencia.

Constante de Celda

La constante de celda debe conocerse con una aproximación de $\pm 2\%$. La constante de celda puede ser verificada directamente, usando una solución de conductividad conocida o rastreada, o indirectamente, comparando la lectura del instrumento obtenida con el sensor de conductividad en cuestión con las lecturas obtenidas con un sensor de conductividad con constante de celda conocida o rastreada. Si fuera necesario, ajustar la constante de celda siguiendo el protocolo del instrumento provisto por el fabricante del mismo. La frecuencia de la verificación/calibración se determina en función del diseño del sensor.

Medición de Resistencia

La calibración (o verificación) de la medición de resistencia se logra reemplazando los electrodos del sensor de conductividad con resistores de precisión que tengan estándares rastreables al NIST o a autoridades nacionales equivalentes en otros países (con una exactitud que no se aleje en más de $\pm 0,1\%$ del valor declarado) para obtener una respuesta de conductividad prevista del instrumento. La exactitud de la medición de resistencia es aceptable si la conductividad medida con el resistor rastreado se encuentra dentro de $\pm 0,1 \mu\text{S/cm}$ del valor calculado, de acuerdo con la ecuación anterior. Por ejemplo, el resistor rastreado es $50 \text{ k}\Omega$ y la constante de celda, Θ , es $0,10 \text{ cm}^{-1}$. El valor calculado es $2,0 \times 10^{-6} \text{ S/cm}$ ó $2,0 \mu\text{S/cm}$. El valor medido debe ser $2,0 \pm 0,1 \mu\text{S/cm}$. El instrumento debe tener una resolución mínima de $0,1 \mu\text{S/cm}$ en el intervalo más bajo.

Los valores de conductividad deseados deben basarse en el tipo de agua que se va a analizar y deben ser iguales o menores que el límite de conductividad del agua para dicho tipo de agua. Se pueden incluir múltiples circuitos de medición en el medidor o el sensor y cada circuito puede requerir de verificación o calibración independiente antes del uso. La frecuencia de la recalibración se determina en función del diseño del instrumento.

Verificación del Sistema

La constante de celda del sensor del usuario se puede determinar con el sistema de medición de resistencia del usuario, o la constante de celda se puede determinar con un sistema de medición de resistencia independiente. Si la constante de celda se determina con un sistema de medición de resistencia independiente, se recomienda que el usuario verifique que el sensor ha sido apropiadamente conectado al sistema de medición de resistencia para asegurar un funcionamiento adecuado. La verifica-

ción puede hacerse comparando los valores de conductividad (o resistividad) presentados en la pantalla del equipo de medición, con los de un dispositivo externo calibrado medidor de conductividad. Los dos valores de conductividad (o resistividad) no compensados por temperatura deben ser equivalentes entre sí o tener una aproximación de $\pm 5\%$, o bien deben tener una diferencia que sea aceptable con respecto a la criticidad del agua producida y/o a los intervalos de conductividad del agua en los que se realizaron las mediciones. Los dos sensores de conductividad se deben posicionar lo suficientemente juntos para medir la misma muestra de agua a la misma temperatura y calidad del agua.

Compensación de Temperatura y Mediciones de Temperatura

Debido a que la temperatura tiene un efecto sustancial sobre las lecturas de conductividad de las muestras a temperaturas altas y bajas, muchos instrumentos corrigen automáticamente la lectura real para mostrar el valor que teóricamente se observaría a la temperatura nominal de 25° . Normalmente, la corrección se efectúa mediante un sensor de temperatura incluido junto con el sensor de conductividad y un algoritmo informático incluido en el instrumento. Este algoritmo de compensación de temperatura puede no ser exacto para los distintos tipos de agua e impurezas. Por esta razón, los valores de conductividad usados en la prueba de la *Etapa 1 para Agua a Granel* son mediciones no compensadas por temperatura. Otras pruebas de conductividad que se especifican para la medición a 25° pueden usar mediciones compensadas por temperatura o mediciones no compensadas por temperatura.

Se requiere una medición de temperatura para la prueba de la *Etapa 1* o para las otras pruebas a 25° . Ésta puede realizarse usando el sensor de temperatura incluido en el sensor de la celda de conductividad. También es aceptable un sensor de temperatura externo colocado cerca del sensor de conductividad. La exactitud de las mediciones de temperatura debe ser de $\pm 2^{\circ}$.

AGUA A GRANEL

El procedimiento y los límites de prueba en esta sección están destinados para *Agua Purificada*, *Agua para Inyección*, *Agua para Hemodiálisis*, el condensado de *Vapor Puro* y cualquier otra monografía que especifique esta sección.

Se trata de un método de prueba de tres etapas para realizar el análisis en línea o fuera de línea. La prueba de conductividad en línea proporciona mediciones en tiempo real y oportunidades para controlar, tomar decisiones e intervenir en el proceso en tiempo real. Se deben tomar las precauciones necesarias en la recolección de muestras de agua para las mediciones de conductividad fuera de línea. El método de muestreo, el envase de muestreo y los factores ambientales, tales como la concentración ambiental de dióxido de carbono y los vapores orgánicos pueden afectar la muestra. El procedimiento se puede iniciar en la *Etapa 2* si se prefiere el análisis fuera de línea.

Procedimiento

ETAPA 1

La *Etapa 1* está destinada para la medición en línea o puede realizarse fuera de línea en un recipiente apropiado.

1. Determinar la temperatura y la conductividad del agua usando una lectura de conductividad que no haya sido compensada por temperatura.
2. Mediante la *Tabla 1*, determinar el valor de temperatura que no sea mayor que la temperatura medida, es decir, la temperatura inmediatamente inferior. El valor de conductividad correspondiente en esta tabla es el límite. [NOTA—No interpolar.]
3. Si la conductividad medida no es mayor que el valor especificado en la tabla determinado en la etapa 2, el agua cumple con los requisitos de la prueba de conductividad. Si la conductividad es mayor que el valor especificado en la tabla, pasar a la *Etapa 2*.

Tabla 1. Etapa 1—Requisitos de Temperatura y Conductividad
(solo para mediciones de conductividad no compensadas por temperatura)

Temperatura	Requisito de Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
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

<1231> AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

9. NIVELES DE ALERTA Y ACCIÓN Y ESPECIFICACIONES

9.1 Introducción

El establecimiento de Niveles de Alerta y Acción para cualquier proceso de fabricación facilita el control apropiado y oportuno. En el caso de un sistema de agua farmacéutico, los parámetros clave de Control de Procesos pueden ser atributos químicos, físicos y microbiológicos específicos del agua producida. Por lo general, la mayoría de los atributos químicos se puede determinar en tiempo real o en el laboratorio dentro unos pocos minutos después de la recolección de la muestra. Los atributos físicos tales como la caída de presión en un filtro, la temperatura, y la velocidad de flujo—que en ocasiones se consideran críticos para la operación o higienización del sistema de agua—deben medirse in situ durante la operación. Obtener datos microbiológicos oportunos es un desafío mayor en comparación con los atributos químicos y físicos, y a menudo toma varios días. Esto limita la capacidad de controlar atributos microbianos de forma oportuna y, por ende, requiere una evaluación más

desafiante de los resultados de prueba y la implementación conservadora de niveles de Control de Procesos. Esta sección provee guías sobre el establecimiento y el uso de los Niveles de Alerta y Acción, así como las Especificaciones para evaluar la aptitud del agua y del sistema de agua para su uso en la producción.

9.2 Ejemplos de Mediciones de Parámetros Críticos

A continuación, se describen ejemplos de mediciones y parámetros que son importantes para los procesos y los productos de sistemas de aguas. Esta lista, que no es obligatoria o exhaustiva, contiene algunos ejemplos de parámetros que podrían medirse para demostrar que el sistema está en un estado de control.

Algunos ejemplos de mediciones que podrían ser críticas para el proceso de purificación o higienización incluyen lo siguiente:

- Temperatura, para sistemas higienizados por calor
- Porcentaje de rechazo de un sistema de ósmosis inversa
- Niveles de endotoxina del agua de alimentación a un sistema de destilación
- Presencia de cloro inmediatamente antes de un sistema de ósmosis inversa

Algunos ejemplos de mediciones que podrían ser críticas para el proceso de distribución de agua incluyen lo siguiente:

- Presión en la línea de retorno/final del circuito, para informar de la posibilidad de aspirar aire o fluidos a partir del uso simultáneo de demasiadas salidas
- Temperatura para garantizar que las condiciones de autohigienización se mantengan en el sistema de agua caliente
- Velocidad de flujo, para asegurar que se encuentra disponible suficiente agua para las operaciones

Algunos ejemplos de mediciones que podrían ser críticas para la calidad del agua incluyen lo siguiente:

- Conductividad
- Carbono orgánico total
- Endotoxina—para sistemas de Agua para Inyección
- Biocarga
- Ozono y otros productos químicos—para sistemas higienizados con productos químicos

Especificaciones microbiológicas del agua purificada y agua fuente

9.4.4 ESPECIFICACIONES

Las Especificaciones o los Límites se basan en el impacto directo potencial sobre el producto y proceso y representan la aptitud de uso del agua. Las diversas monografías de agua a granel contienen pruebas para *Conductividad*, *Carbono Orgánico Total* y *Endotoxinas Bacterianas* (para *Agua para Inyección*). Aparte de las monografías para *Agua para Hemodiálisis* y de las múltiples aguas estériles, las especificaciones microbianas para las aguas a granel intencionalmente no se incluyen en las pruebas de sus monografías.

La necesidad de especificaciones microbianas para aguas a granel (*Agua Purificada* y *Agua para Inyección*) depende de los usos del agua, algunos de los cuales pueden requerir un control estricto (p.ej., una biocarga muy baja, ausencia de organismos objetables o baja concentración iónica) mientras que otros pueden no requerir de especificación debido a su falta de impacto. Por ejemplo, las especificaciones microbianas son apropiadas y por lo general se requieren para el agua que se usa en formulaciones de productos y en el enjuague final del equipo. Cuando el agua se usa para la preparación de reactivos analíticos y el método analítico por usar no se ve afectado por contaminantes microbianos, o se usa para los procesos de limpieza que concluyen con un secado final antimicrobiano con calor o una etapa de enjuague con disolvente, la calidad microbiana del agua es probablemente una preocupación menor. La decisión de establecer Especificaciones microbianas para aguas a granel para uso farmacéutico debe basarse en una evaluación formal de los riesgos de sus usos y justificarse con bases científicas.

Es muy importante entender la calidad química y microbiana del agua en su forma final a medida que se suministra desde un sistema de agua a las ubicaciones en las que se usa en actividades de fabricación y otros puntos de uso. La calidad del agua dentro del sistema puede verse comprometida si recoge contaminantes químicos o microbianos durante su suministro desde el sistema hacia los puntos de uso. Estos puntos de uso, en los que puede haber contaminación acumulativa, son las ubicaciones en las que se exige el cumplimiento con todas las Especificaciones para agua.

Tal como se discutió anteriormente, el cumplimiento con las Especificaciones químicas puede conformarse de forma periódica entre usos, inmediatamente antes de su uso, o incluso mientras el agua es usada en la fabricación del producto. Aunque el uso de métodos microbiológicos rápidos puede proveer datos microbiológicos oportunos, el uso de pruebas microbiológicas de cultivo convencionales por lo general retrasa la confirmación del cumplimiento microbiano hasta después de que se haya usado el agua. Sin embargo, para algunas aplicaciones, esta limitación logística no debe eliminar la necesidad de establecer Especificaciones microbianas para esta materia prima tan importante.

El riesgo de fabricación impuesto por esta logística acentúa el valor del control microbiano validado para un sistema de agua. También enfatiza el valor del muestreo sin sesgo alguno para el monitoreo microbiano (p. ej., influencias de la técnica, de las mangueras, del lavado por descarga) de las muestras recolectadas de ubicaciones pertinentes, con la evaluación de los

datos resultantes en función de Niveles de Alerta y Acción bien seleccionados y preferiblemente derivados de tendencias, lo cual puede ayudar a que el control de proceso correctivo evite desviaciones de la Especificación.

Los usuarios deben establecer sus propias Especificaciones microbianas cuantitativas adecuadas para sus usos de agua. No obstante, estos valores no deben ser superiores a 100 ufc/mL para *Agua Purificada* o 10 ufc/100 mL para *Agua para Inyección* a menos que se justifique de forma específica, debido a que estos valores por lo general representan los niveles microbianos más altos para el agua para uso farmacéutico que siguen siendo adecuados para el uso en la fabricación.

Una desviación en la Especificación debe generar una investigación para eventos fuera de la especificación (OOS, por sus siglas en inglés). La investigación se realiza para determinar 1) la causa raíz de la desviación, de modo que se puedan tomar las acciones correctivas y preventivas para propósitos de corrección y 2) evaluar el impacto sobre los procesos afectados y los productos terminados en los que se haya usado el agua. Se deben tomar decisiones sobre desecho de producto, las cuales dependen de factores que pueden incluir lo siguiente:

- El papel del agua en el producto o material del proceso
- La naturaleza química o microbiana del atributo cuyo valor de Especificación fue excedido
- El nivel de contaminación del producto por parte del agua
- La presencia de microorganismos objetables
- Cualquier procesamiento posterior de los materiales del proceso afectados que pudiera mitigar el atributo que está fuera de la especificación
- Las propiedades físicas y químicas del producto terminado donde fue usada el agua, que pudieran mitigar el atributo que está fuera de la especificación
- Las vías de administración del producto y los usuarios potencialmente sensibles/susceptibles

9.4.5 CONTROL DEL AGUA FUENTE

Los atributos químicos y microbianos del agua fuente inicial son importantes para la capacidad del sistema de agua de eliminar o reducir dichas impurezas para cumplir con las Especificaciones para agua terminada (ver 2. *Consideraciones Sobre el Agua Fuente*). Usando los métodos de recuento microbiano ejemplificativos de la *Tabla 3*, un Nivel Máximo de Acción bacteriano razonable para el agua fuente es 500 ufc/mL. Este número se deriva de la NPDWR de la EPA de EE. UU. en donde se usa como un Nivel de Acción para la autoridad competente del agua que indica la necesidad de mejorar la desinfección y la filtración del agua para evitar la penetración de patógenos virales, bacterianos y protozoarios en el Agua Potable. Sin embargo, no es una Especificación de recuento de placa heterotrófico ni un Nivel de Contaminantes Máximo (MCL) para Agua Potable de la EPA de EE. UU.

No obstante, puede ser de particular importancia la calidad microbiana y química de esta agua inicial, debido a que el agua a menudo se suministra a la instalación a gran distancia y en una condición sobre la que el usuario tiene poco o nulo control. Los altos niveles microbianos y químicos en el agua fuente pueden indicar una alteración en el sistema de agua potable municipal, un cambio en el suministro o agua fuente original, una ruptura en una toma principal de agua o una desinfección inadecuada, y por lo tanto, agua potencialmente contaminada con microorganismos objetables o nuevos o con contaminantes químicos casuales.

Teniendo en cuenta la preocupación potencial con respecto a microorganismos objetables y contaminantes químicos en el agua fuente, contactar al proveedor de agua con respecto al problema debe ser un paso inmediato. Asimismo, podrían requerirse acciones correctivas internas, incluyendo la realización de pruebas adicionales en el agua entrante (así como en el agua terminada en algunos casos) o pretratar el agua con operaciones de purificación microbiana y química adicionales (ver 5.1

Consideraciones para Operaciones Unitarias).

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS UNDECIMA EDICIÓN (FEUM 11°), 2014
Sistemas Críticos “Agua para uso farmacéutico”

MONOGRAFÍAS

AGUA PURIFICADA NIVEL 1

El Agua purificada nivel 1 puede ser obtenida a partir de Agua potable por un proceso de destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado, y no contiene sustancias adicionales. Se utiliza como aditivo en la fabricación de preparados farmacéuticos pero no debe emplearse como aditivo para la fabricación de inyectables.

DESCRIPCIÓN. Líquido transparente e incoloro.

pH. MGA 0701. Entre 5.0 y 7.0 en una solución que contenga 0.3 mL de solución saturada de cloruro de potasio por 100 mL de muestra.

CONDUCTIVIDAD. MGA 0196. Determinar la conductividad en línea o fuera de línea.

Especificaciones del instrumento y parámetros operativos. Las indicadas en el MGA 0196.

Procedimiento. Determinar la temperatura y conductividad del agua utilizando un conductímetro con lecturas no compensadas por temperatura.

El agua a examinar satisface los requisitos si la conductividad medida a la temperatura registrada no es mayor que el valor indicado en la *tabla 1*.

Tabla 1. Temperatura y requisitos de conductividad.

Temperatura (°C)	Conductividad (µS/cm)
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

En aquellos casos en los que la temperatura medida no esté indicada en la *tabla 1*, calcular la conductividad máxima permitida por interpolación entre los valores inmediatamente inferior y superior de la *tabla 1*.

El agua purificada nivel 1 se conserva y distribuye en condiciones diseñadas para impedir el crecimiento de microorganismos y evitar cualquier otra contaminación.

SUSTANCIAS OXIDABLES. A 100 mL de la muestra adicionar 10 mL de SR de ácido sulfúrico diluido y 0.1 mL

de solución de permanganato de potasio 0.02 M y calentar a ebullición durante 5 min. El color rosa que se forma no desaparece completamente.

Esta prueba podrá ser sustituida por la relativa a COT, con límite de 0.5 ppm.

LÍMITES MICROBIANOS. Refiérase a los conceptos de establecimiento de los niveles de alerta y acción en los sistemas de purificación y distribución de agua para uso farmacéutico.

METALES PESADOS. No más de 0.1 ppm.

Preparación de referencia. Disolver en agua una cantidad de nitrato de plomo equivalente a 0.400 g de $Pb(NO_3)_2$ y diluir hasta 250.0 mL con agua, de esta preparación tomar un mililitro y diluir a 10 mL con agua; de esta nueva preparación tomar un mililitro y diluir a 10 mL con agua, finalmente de la última preparación tomar 1 mL y diluir a 10 mL con agua. A los 10 mL de la última preparación adicionar 0.075 mL de SV de ácido nítrico 0.1 M y 2 mL del agua purificada a examinar.

Preparación de la muestra. A 200 mL de la muestra adicionar 0.15 mL de SV de ácido nítrico 0.1 M y calentar en una cápsula de vidrio sobre un baño de agua hasta que el volumen se reduzca a 20 mL. 12 mL de la solución concentrada satisfacen el método.

Preparación del blanco. A 10 mL de agua adicionar 0.075 mL de SV de ácido nítrico 0.1 M y 2 mL del agua purificada a examinar.

Procedimiento. A cada solución añadir 2 mL de SA de acetato de amonio-ácido clorhídrico pH 3.5. Mezclar. Añadir 1.2 mL de SR de tioacetamida-glicerina. Mezclar inmediatamente. Examinar la solución después de 2 min. El ensayo no es válido si la preparación de referencia no presenta un ligero color pardo en comparación con la preparación del blanco. El agua a examinar satisface el ensayo si el color pardo de la preparación de la muestra no es más intenso que el de la preparación de referencia.

Si es difícil de evaluar el resultado del ensayo, filtrar las soluciones por una membrana (tamaño de poro. 0.45 µm; véase la *figura 1*, sin prefiltro). Efectuar la filtración lenta y uniformemente, aplicando al émbolo una presión moderada y constante. Comparar las manchas de los filtros obtenidas con las diferentes soluciones.

NITRATOS. No más de 0.2 ppm.

Preparación de referencia: Disolver en agua 0.815 g de nitrato de potasio y diluir hasta 500 mL con agua. Diluir 1 a 10 con agua inmediatamente antes de su uso. Posteriormente diluir la preparación anterior 1 a 10 con agua, y por último diluir un volumen de la solución anterior a cinco de agua.

Procedimiento. Sumergir en un baño de hielo, un tubo de ensayo conteniendo 5 mL de la muestra, adicionar 0.4 mL de solución al 10 % m/v de cloruro de potasio, 0.1 mL de

Una ventaja es su precisión y exactitud. En general, el uso de instrumentos favorece la obtención de resultados en períodos cortos de tiempo, lo cual facilita el control del sistema. Esta ventaja, sin embargo, es frecuentemente opacada por limitaciones en el procesamiento de muestras o del instrumento. Además, los resultados obtenidos requieren que los microorganismos aislados sean caracterizados, por lo que el cultivo tradicional sigue siendo el de elección ya que ofrece un balance adecuado en los atributos de cada prueba, y una amplia gama de análisis post prueba.

METODOLOGÍAS RECOMENDADAS

Los métodos generales obtenidos de los *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater*, 20th Edition, American Public Health Association, Washington, 1998; se consideran adecuados para establecer estadísticas en el número de unidades formadoras de colonias observadas en el monitoreo microbiológico rutinario del agua usada como ingrediente. Se reconoce, sin embargo, que otras combinaciones de medios, tiempos y temperaturas de incubación, pueden, ocasional o constantemente, dar como resultado un número mayor de UFC, las cuentas elevadas observadas no necesariamente tendrán una mayor utilidad en la detección de alguna anomalía o de una tendencia.

Las metodologías recomendadas como satisfactorias para el monitoreo de sistemas de agua de uso farmacéutico son:

- *Agua potable:*
 - *Método de filtración por membrana o NMP**.
 - *Muestra mínima: 100 mL.*
- *Agua purificada niveles 1 y 2:*
 - *Método de filtración por membrana.*
 - *Muestra mínima: 100 mL.*
 - *48 a 72 h de incubación, de 30 a 35 °C.*
- *Agua para fabricación de inyectables:*
 - *Método de filtración por membrana.*
 - *Muestra mínima: 100 mL.*
 - *48 a 72 h de incubación, de 30 a 35 °C.*

IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS

La identificación de microorganismos aislados en los métodos de monitoreo de agua puede ser importante con base en la determinación de si los microorganismos específicos del agua pueden o no ser nocivos al proceso o productos en los cuales ésta es empleada. La información relativa a los microorganismos puede ser de gran utilidad al identificar la fuente de contaminación microbiana en un producto y/o proceso.

* Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994.

A menudo se recupera un grupo muy limitado de microorganismos en un sistema de agua. Después de varias caracterizaciones, un microbiólogo experto puede identificarlos con base en la morfología de la colonia y las características de tinción. Este nivel de caracterización es adecuado en la mayoría de los casos.

NIVELES DE ALERTA Y ACCIÓN

Las monografías individuales para *Agua purificada* y *Agua para fabricación de inyectables* no incluyen límites microbianos específicos. Estos fueron omitidos debido a que la mayoría de las técnicas microbiológicas actualmente disponibles requieren de un mínimo de 48 h para la obtención de resultados. Para entonces, el agua de la cual fue tomada la muestra ya ha sido empleada en el proceso de producción. El no cumplir con una especificación demanda el rechazo del lote del producto involucrado, y ésta no es la intención de una Guía de Alerta o Acción. El establecimiento de Guías microbiológicas cuantitativas para agua de uso farmacéutico es recomendable, ya que éstas establecerán los procedimientos a implementar en caso de que se presente algún incumplimiento.

Los sistemas de agua deberán ser microbiológicamente monitoreados para confirmar que continúan funcionando dentro de especificaciones y que producen agua de calidad aceptable. Los datos del monitoreo pueden compararse para establecer parámetros del proceso y especificaciones para productos, estos permiten el establecimiento de Niveles de Alerta y Acción, que determinan el desempeño del proceso. Los Niveles de Alerta y Acción difieren de los parámetros del proceso y de las especificaciones del proceso en que se usan para monitoreo y control, no para aceptar o rechazar decisiones.

Los Niveles de Alerta son niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso puede haberse desviado de sus condiciones normales de operación, son una alarma y no necesariamente requieren de una acción correctiva. Éstos deben ser establecidos por el fabricante.

Los Niveles de Acción son niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso se ha desviado de sus condiciones normales de operación. El rebasarlo implica tomar una acción correctiva para que el proceso regrese a sus condiciones normales de operación.

Los Niveles de Alerta y Acción se establecen dentro de los límites de tolerancia de las especificaciones del proceso y del producto, y se basan en una combinación de consideraciones técnicas y aspectos inherentes al producto. En consecuencia, el rebasar cualquiera de ellos, no necesariamente implica que la calidad del producto esté comprometida.

Las consideraciones técnicas empleadas para establecer Niveles de Alerta y Acción deben incluir la revisión de las especificaciones de diseño del equipo, para garantizar que éste es capaz de producir agua con el nivel de pureza requerido. Además, las muestras deben ser colectadas y analizadas durante un cierto período de tiempo para poder establecer

una base de datos que muestre la tendencia normal de la calidad del agua. Es posible establecer un histórico usando los datos mencionados. Los niveles determinados de esta forma miden el desempeño del proceso y son independientes de los aspectos inherentes al producto.

Los Niveles de Alerta y Acción relacionados con el producto deberán representar tanto aspectos de calidad, como la habilidad de manejar eficientemente los procesos de purificación. Estos niveles generalmente se basan en la revisión de los datos del proceso y en el aseguramiento de la sensibilidad del producto a la contaminación química y microbiana. El aseguramiento de la susceptibilidad del producto puede incluir: eficacia del preservativo, actividad del agua, pH, etc. Los niveles establecidos deben ser tales que, al ser superados, no comprometan la calidad del producto.

Los datos del monitoreo deben analizarse frecuentemente para garantizar que éste continúa desempeñándose dentro de límites aceptables. Un análisis de datos es frecuentemente usado para evaluar el desempeño del proceso. Esta información puede usarse para predecir desviaciones a los parámetros establecidos, señalando la necesidad de un mantenimiento preventivo adecuado.

Debe reconocerse que los Niveles Microbianos de Alerta y Acción establecidos para cualquier sistema farmacéutico de agua, necesariamente están relacionados al método de monitoreo elegido. Al usar las metodologías recomendadas, considerar como niveles adecuados de Acción: 500 UFC por mililitro en *Agua potable*, 100 UFC por mililitro para *Agua purificada nivel 1*, y 10 UFC por 100 mL para *Agua para fabricación de inyectables y Agua purificada nivel 2*.

Debe hacerse notar que las Guías de acción mencionadas anteriormente no pretenden incluir a todas las situaciones en que se emplee agua como ingrediente. Por ejemplo, los microorganismos Gram negativos no se excluyen del agua usada como ingrediente, y su presencia tampoco esta prohibida en el *Agua potable* dentro de las regulaciones federales.

La razón es que estos microorganismos son comunes en ambientes acuosos, y su exclusión demandaría un proceso de esterilización que no sería adecuado o factible en muchas plantas de producción. Sin embargo, en algunas situaciones éstos no son tolerados: productos tópicos y algunos medicamentos de uso oral. Es por lo tanto responsabilidad del fabricante el implementar las normas generales de acción para que cumplan con cada uno de los procesos de fabricación.

Farmacopea Británica, 2020

Volumen II, pág. 1286, "Monografía del agua purificada"

Limits:

- *correction factors*: for the calculation of content, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity B = 0.5; impurity C = 0.4;
- *impurities B, C*: for each impurity, not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.15 per cent);
- *unspecified impurities*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent);
- *total*: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent);
- *disregard limit*: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

Phenolic ketones

Dissolve 1.25 g in a 20 g/L solution of sodium hydroxide R and dilute to 10.0 mL with the same solvent. The absorbance (2.2.25) is maximum 0.20 measured at 385 nm within 15 min of preparing the solution.

Propan-2-ol (2.4.24, System A)
8.0 per cent to 8.5 per cent.

Water

Maximum 0.3 per cent, determined on 2.500 g.

ASSAY

Dissolve 0.100 g in 0.01 M sodium hydroxide and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Dilute 10.0 mL of the solution to 100.0 mL with 0.01 M sodium hydroxide. Dilute 10.0 mL of this solution to 100.0 mL with 0.01 M sodium hydroxide. Measure the absorbance (2.2.25) at the absorption maximum at 308 nm.

Calculate the percentage content of warfarin sodium ($C_{19}H_{15}NaO_4$) taking the specific absorbance to be 431.

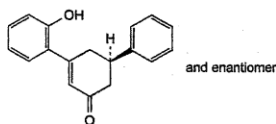
STORAGE

In an airtight container, protected from light.

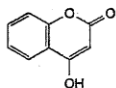
IMPURITIES

Specified impurities B, C.

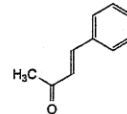
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph Substances for pharmaceutical use (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use) A.



A. (5*R*)-3-(2-hydroxyphenyl)-5-phenylcyclohex-2-enone,



B. 4-hydroxy-2*H*-1-benzopyran-2-one (4-hydroxycoumarin),



C. (3*E*)-4-phenylbut-3-en-2-one (benzalacetone).

Ph Eur

Purified Water

(Ph. Eur. monograph 0008)

H₂O 18.02

Ph Eur

DEFINITION

Water for the preparation of medicines other than those that are required to be both sterile and apyrogenic, unless otherwise justified and authorised.

PURIFIED WATER IN BULK

PRODUCTION

Purified water in bulk is prepared by distillation, by ion exchange, by reverse osmosis or by any other suitable method from water that complies with the regulations on water intended for human consumption laid down by the competent authority.

Purified water in bulk is stored and distributed in conditions designed to prevent growth of micro-organisms and to avoid any other contamination.

Microbiological monitoring

During production and subsequent storage, appropriate measures are taken to ensure that the microbial count is adequately controlled and monitored. Appropriate alert and action levels are set so as to detect adverse trends. Under normal conditions, an appropriate action level is a microbial count of 100 CFU/mL, determined by filtration through a membrane with a nominal pore size not greater than 0.45 µm, using R2A agar and incubating at 30-35 °C for not less than 5 days. The size of the sample is to be chosen in relation to the expected result.

R2A agar

Yeast extract	0.5 g
Proteose peptone	0.5 g
Casein hydrolysate	0.5 g
Glucose	0.5 g
Starch	0.5 g
Dipotassium hydrogen phosphate	0.3 g
Magnesium sulfate, anhydrous	0.024 g
Sodium pyruvate	0.3 g
Agar	15.0 g
Purified water	to 1000 mL

Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.2 ± 0.2 . Sterilise by heating in an autoclave at 121 °C for 15 min.

Growth promotion of R2A agar

— *Preparation of test strains*. Use standardised stable suspensions of test strains or prepare them as stated in Table 0008.-1. Seed lot culture maintenance techniques (seed-lot systems) are used so that the viable micro-organisms used for inoculation are not more than 5 passages removed from the original master seed-lot. Grow each of the bacterial strains separately as described in

Table 0008.-1. Use buffered sodium chloride-peptone solution pH 7.0 or phosphate buffer solution pH 7.2 to make test suspensions. Use the suspensions within 2 h, or within 24 h if stored at 2-8 °C. As an alternative to preparing and then diluting a fresh suspension of vegetative cells of *Bacillus subtilis*, a stable spore suspension is prepared and then an appropriate volume of the spore suspension is used for test inoculation. The stable spore suspension may be maintained at 2-8 °C for a validated period of time.

- **Growth promotion.** Test each batch of ready-prepared medium and each batch of medium, prepared either from dehydrated medium or from the ingredients described. Inoculate plates of R2A agar separately with a small number (not more than 100 CFU) of the micro-organisms indicated in Table 0008.-1. Incubate under the conditions described in the table. Growth obtained must not differ by a factor greater than 2 from the calculated value for a standardised inoculum. For a freshly prepared inoculum, growth of the micro-organisms must be comparable to that obtained with a previously tested and approved batch of medium.

Table 0008.-1. – Growth promotion of R2A agar

Micro-organism	Preparation of the test strain	Growth promotion
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> such as: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Casein soyabean digest agar or casein soyabean digest broth 30-35 °C 18-24 h	R2A agar ≤ 100 CFU 30-35 °C ≤ 3 days
<i>Bacillus subtilis</i> such as: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Casein soyabean digest agar or casein soyabean digest broth 30-35 °C 18-24 h	R2A agar ≤ 100 CFU 30-35 °C ≤ 3 days

Total organic carbon or oxidisable substances

Carry out the test for total organic carbon (2.2.44) with a limit of 0.5 mg/L or alternatively the following test for oxidisable substances: to 100 mL add 10 mL of dilute sulfuric acid R and 0.1 mL of 0.02 M potassium permanganate and boil for 5 min; the solution remains faintly pink.

Conductivity

Determine the conductivity off-line or in-line under the following conditions.

EQUIPMENT

Conductivity cell:

- electrodes of a suitable material such as stainless steel;
- cell constant: the cell constant is generally certified by the supplier and is subsequently verified at suitable intervals using a certified reference solution with a conductivity less than 1500 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ or by comparison with a cell having a certified cell constant; the cell constant is confirmed if the value found is within 2 per cent of the certified value, otherwise re-calibration must be performed.

Conductometer Accuracy of 0.1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ or better at the lowest range.

System calibration (conductivity cell and conductometer):

- against one or more suitable certified reference solutions;
- accuracy: within 3 per cent of the measured conductivity plus 0.1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Conductometer calibration Calibration is carried out for each range of measurement to be used, after disconnection of the conductivity cell, using certified precision resistors or equivalent devices with an uncertainty not greater than 0.1 per cent of the certified value.

If in-line conductivity cells cannot be dismantled, system calibration may be performed against a calibrated conductivity-measuring instrument with a conductivity cell placed close to the cell to be calibrated in the water flow.

Temperature measurement Tolerance ± 2 °C.

PROCEDURE

Measure the conductivity without temperature compensation, recording simultaneously the temperature. Temperature-compensated measurement may be performed after suitable validation.

The water to be examined meets the requirements if the measured conductivity at the recorded temperature is not greater than the value in Table 0008.-2.

Table 0008.-2. – Temperature and conductivity requirements

Temperature (°C)	Conductivity ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

For temperatures not listed in Table 0008.-2, calculate the maximal permitted conductivity by interpolation between the next lower and next higher data points in the table.

Elemental impurities

If purified water in bulk does not meet the requirement for conductivity prescribed for *Water for injections (0169)* in bulk, a risk assessment according to general chapter 5.20. *Elemental impurities* is carried out. The risk assessment should consider the role of water in the manufacturing process, in particular when water is used in a process but is no longer present in the final product.

CHARACTERS

Appearance

Clear and colourless liquid.

TESTS

Nitrates

Maximum 0.2 ppm.

Place 5 mL in a test-tube immersed in iced water, add 0.4 mL of a 100 g/L solution of potassium chloride R, 0.1 mL of diphenylamine solution R and, dropwise with shaking, 5 mL of nitrogen-free sulfuric acid R. Transfer the tube to a water-bath at 50 °C. After 15 min, any blue colour in the solution is not more intense than that in a reference solution prepared at the same time in the same manner using a mixture of 4.5 mL of nitrate-free water R and 0.5 mL of nitrate standard solution (2 ppm NO_3) R.

Aluminium (2.4.17)

Maximum 10 ppb, if intended for use in the manufacture of dialysis solutions.

Prescribed solution To 400 mL of the water to be examined add 10 mL of acetate buffer solution pH 6.0 R and 100 mL of distilled water R.

Reference solution Mix 2 mL of aluminium standard solution (2 ppm Al) R, 10 mL of acetate buffer solution pH 6.0 R and 98 mL of distilled water R.

Blank solution Mix 10 mL of acetate buffer solution pH 6.0 R and 100 mL of distilled water R.

Bacterial endotoxins (2.6.14)

Less than 0.25 IU/mL, if intended for use in the manufacture of dialysis solutions without a further appropriate procedure for removal of bacterial endotoxins.

LABELLING

The label states, where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of dialysis solutions.

PURIFIED WATER IN CONTAINERS**DEFINITION**

Purified water in bulk that has been filled and stored in conditions designed to assure the required microbiological quality. It is free from any added substances.

CHARACTERS**Appearance**

Clear and colourless liquid.

TESTS

It complies with the tests prescribed in the section on Purified water in bulk and with the following additional tests.

Acidity or alkalinity

To 10 mL, freshly boiled and cooled in a borosilicate glass flask, add 0.05 mL of methyl red solution R. The solution is not coloured red.

To 10 mL add 0.1 mL of bromothymol blue solution R1. The solution is not coloured blue.

Oxidisable substances

To 100 mL add 10 mL of dilute sulfuric acid R and 0.1 mL of 0.02 M potassium permanganate and boil for 5 min. The solution remains faintly pink.

Chlorides

To 10 mL add 1 mL of dilute nitric acid R and 0.2 mL of silver nitrate solution R2. The solution shows no change in appearance for at least 15 min.

Sulfates

To 10 mL add 0.1 mL of dilute hydrochloric acid R and 0.1 mL of barium chloride solution R1. The solution shows no change in appearance for at least 1 h.

Ammonium

Maximum 0.2 ppm.

To 20 mL add 1 mL of alkaline potassium tetraiodomercurate solution R. After 5 min, examine the solution down the vertical axis of the tube. The solution is not more intensely coloured than a standard prepared at the same time by adding 1 mL of alkaline potassium tetraiodomercurate solution R to a mixture of 4 mL of ammonium standard solution (1 ppm NH₄) R and 16 mL of ammonium-free water R.

Calcium and magnesium

To 100 mL add 2 mL of ammonium chloride buffer solution pH 10.0 R, 50 mg of mordant black 11 trihydrate R and 0.5 mL of 0.01 M sodium edetate. A pure blue colour is produced.

Residue on evaporation

Maximum 0.001 per cent.

Evaporate 100 mL to dryness on a water-bath and dry in an oven at 100-105 °C. The residue weighs a maximum of 1 mg.

Microbial contamination

TAMC: acceptance criterion 10² CFU/mL (2.6.12).

Use casein soya bean digest agar.

LABELLING

The label states, where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of dialysis solutions.

Ph Eur

Water for Injections

(Ph. Eur. monograph 0169)

H₂O

18.02

Ph Eur

**DEFINITION**

Water for the preparation of medicines for parenteral administration when water is used as vehicle (water for injections in bulk) and for dissolving or diluting substances or preparations for parenteral administration (sterilised water for injections).

WATER FOR INJECTIONS IN BULK**PRODUCTION**

Water for injections in bulk is obtained from water that complies with the regulations on water intended for human consumption laid down by the competent authority or from purified water. It is produced either:

- by distillation in an apparatus of which the parts in contact with the water are of neutral glass, quartz or a suitable metal and which is fitted with an effective device to prevent the entrainment of droplets; or
- by a purification process that is equivalent to distillation. Reverse osmosis, which may be single-pass or double-pass, coupled with other appropriate techniques such as electro-deionisation, ultrafiltration or nanofiltration, is suitable. Notice is given to the supervisory authority of the manufacturer before implementation.

For all methods of production, correct operation monitoring and maintenance of the system are essential. In order to ensure the appropriate quality of the water, validated procedures, in-process monitoring of the electrical conductivity, and regular monitoring of total organic carbon and microbial contamination are applied.

The first portion of water obtained when the system begins to function is discarded.

Water for injections in bulk is stored and distributed in conditions designed to prevent growth of micro-organisms and to avoid any other contamination.

Microbiological monitoring

During production and subsequent storage, appropriate measures are taken to ensure that the microbial count is adequately controlled and monitored. Appropriate alert and action levels are set so as to detect adverse trends. Under normal conditions, an appropriate action level is a microbial count of 10 CFU per 100 mL when determined by filtration through a membrane with a nominal pore size not greater

Farmacopea Japonesa, 18° Ed. 2021 (JP XVIII)

“Monografía del agua purificada y agua purificada en contenedores”, pág. 1919

JP XVIII

Official Monographs / Purified Water in Containers 1919

peak of warfarin are not less than 2000 and not more than 2.0, respectively.

System repeatability: When the test is repeated 6 times with 100 μ L of the standard solution under the above operating conditions, the relative standard deviation of the peak area of warfarin is not more than 2.0%.

Assay Weigh accurately and powder not less than 20 Warfarin Potassium Tablets. Weigh accurately a portion of the powder, equivalent to about 4 mg of warfarin potassium ($C_{19}H_{15}KO_4$), add 80 mL of water, shake vigorously for 15 minutes, and add water to make exactly 100 mL. Filter this solution, discard the first 10 mL of the filtrate, and use the subsequent filtrate as the sample solution. Separately, weigh accurately about 80 mg of Warfarin Potassium RS, previously dried at 105°C for 3 hours, and dissolve in water to make exactly 100 mL. Pipet 5 mL of this solution, add water to make exactly 100 mL, and use this solution as the standard solution. Pipet 10 mL each of the sample solution and standard solution, add 0.02 mol/L hydrochloric acid TS to make exactly 20 mL, and use these solutions as the solution T_1 and the solution S_1 , respectively. Separately, pipet 10 mL each of the sample solution and standard solution, add 0.02 mol/L potassium hydroxide TS to make exactly 20 mL, and use these solutions as the solution T_2 and the solution S_2 , respectively. Determine the absorbances, A_T and A_S , of the solution T_1 and the solution S_1 at 272 nm as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry <2.24>, using the solution T_2 and the solution S_2 as the blank, respectively.

$$\begin{aligned} & \text{Amount (mg) of warfarin potassium (C}_{19}\text{H}_{15}\text{KO}_4) \\ & = M_S \times A_T / A_S \times 1/20 \end{aligned}$$

M_S : Amount (mg) of Warfarin Potassium RS taken

Containers and storage Containers—Tight containers.
Storage—Light-resistant.

Water

常水

H₂O: 18.02

Water must meet the Quality Standards of Drinking water provided under the Article 4 of the Water Supply Law (the Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Ordinance No.101, 2003). In the case that Water is prepared at individual facilities using well water or industrial water as source water, it must meet the following additional requirement as well as the Quality Standards of Drinking water.

Purity Ammonium <1.02>—Perform the test with 30 mL of Water as directed under Ammonium Limit Test. Prepare the control solution as follows: to 0.15 mL of Standard Ammonium Solution add water for ammonium limit test to make 30 mL (not more than 0.05 mg/L).

Purified Water

精製水

Purified Water is prepared from Water by ion-exchange, distillation, reverse osmosis or ultrafiltration, or by a combination of these processes.

It must be used immediately after preparation. However, it may be stored temporarily, if adequate countermeasures for preventing microbial proliferation are taken.

Description Purified Water is a clear and colorless liquid, having no odor.

Purity Total organic carbon <2.59>—Not more than 0.50 mg/L.

Conductivity <2.51> When the test is performed according to the following method, the conductivity (25°C) is not more than 2.1 μ S·cm⁻¹.

Transfer a suitable amount of Purified Water to a beaker, and stir the water specimen. Adjust the temperature to 25 \pm 1°C, and begin agitating the water specimen vigorously, while observing its conductivity periodically. When the change in conductivity becomes not greater than 0.1 μ S·cm⁻¹ per 5 minutes, adopt the observed value as the conductivity of the water specimen.

Purified Water in Containers

精製水(容器入り)

Purified Water in Containers is prepared from Purified Water by introducing it in a tight container.

It is allowable to describe it as “Purified Water” on the label.

Description Purified Water in Containers is a clear and colorless liquid, having no odor.

Purity Potassium permanganate-reducing substances—To 100 mL of Purified Water in Containers add 10 mL of dilute sulfuric acid, boil, then add 0.10 mL of 0.02 mol/L potassium permanganate VS, and boil again for 10 minutes: the red color of the solution does not disappear.

Conductivity <2.51> When the test is performed according to the following method, the conductivity (25°C) is not more than 25 μ S·cm⁻¹ for containers with a nominal volume of 10 mL or less, and not more than 5 μ S·cm⁻¹ for containers with a nominal volume greater than 10 mL.

Transfer a suitable amount of Purified Water in Containers to a beaker, and stir the water specimen. Adjust the temperature to 25 \pm 1°C, and begin agitating the water specimen vigorously, while observing its conductivity periodically. When the change in conductivity becomes not greater than 0.1 μ S·cm⁻¹ per 5 minutes, adopt the observed value as the conductivity of the water specimen.

Microbial limit <4.05> The acceptance criteria of TAMC is 10² CFU/mL. Perform the test using soybean-casein digest agar medium.

Containers and storage Containers—Tight containers.

Farmacopea India, 2018 (IP 2018)
Volumen III, pág. 3516 y 3517 “Monografía del agua purificada”

WARFARIN TABLETS

IP 2018

Reference solution (b). A 0.002 per cent w/v solution of (*E*)-4-phenylbut-3-en-2-one in acetone.

Reference solution (c). A 0.02 per cent w/v solution of 4-hydroxycoumarin in acetone.

Apply to the plate 20 µl of each solution. After development, dry the plate in air and examine immediately in visible light noting the position of any coloured spots and then examine in ultraviolet light at 254 nm, ignoring any spot that was noted in visible light. Any spots corresponding to (*E*)-4-phenylbut-3-en-2-one and 4-hydroxycoumarin in the chromatogram obtained with the test solution are not more intense than the spots in the chromatograms obtained with reference solutions (b) and (c) respectively and any other secondary spot is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (a).

Uniformity of content. Comply with the test stated under Tablets.

Determine by liquid chromatography (2.4.14).

Test solution. Shake one tablet with 10 ml of 0.01 M sodium hydroxide for 15 minutes, add 10 ml of a 2 per cent v/v solution of glacial acetic acid in acetonitrile, centrifuge for 10 minutes and use the clear supernatant liquid.

Reference solution. Dissolve a quantity of warfarin sodium RS in equal mixture of 0.01 M sodium hydroxide and 2 per cent v/v solution of glacial acetic acid in acetonitrile and dilute to obtain a solution having a known concentration similar to the test solution.

Chromatographic system

- a stainless steel column 10 cm x 4.6 mm, packed with octadecylsilane bonded to porous silica (5 µm),
- mobile phase: a mixture of 55 volumes of acetonitrile, 45 volumes of water and 1 volume of glacial acetic acid,
- flow rate: 2 ml per minute,
- spectrophotometer set at 283 nm,
- injection volume: 20 µl.

Determine the content of $C_{19}H_{15}NaO_4$ in the tablet.

Other tests. Comply with the tests stated under Tablets.

Assay. Weigh and powder 20 tablets. Disperse a quantity of the powder containing 20 mg of Warfarin Sodium and shake with 250.0 ml of 0.01 M sodium hydroxide for 15 minutes and filter. To 20.0 ml of the filtrate add 0.15 ml of hydrochloric acid and extract with three quantities, each of 15 ml, of chloroform. Extract the combined chloroform layers with three quantities, each of 20 ml, of 0.01 M sodium hydroxide. Dilute the combined aqueous layers to 100.0 ml with 0.01 M sodium hydroxide, filter and measure the absorbance of the resulting solution at the maximum at about 307 nm (2.4.7). Calculate the content of $C_{19}H_{15}NaO_4$ taking 431 as the specific absorbance at 307 nm.

Storage. Store protected from light.

Purified Water

H₂O

Purified Water is prepared by means of ion-exchange, reverse-osmosis, distillation, or by any other appropriate means from potable water that complies with all relevant specifications.

During its production, subsequent storage and distribution, adequate measures are taken to ensure that the microbial quality is controlled and counts do not proliferate. To detect any adverse trend, appropriate alert and action limits are set and followed. The adequacy of purification measures is indicated through conductivity displayed on-line or conducted off line (2.4.9). It contains no added substances.

Microbial contamination (2.2.9). (For monitoring purpose). Total viable count not more than 100 cfu per ml. Specified pathogens should be absent.

Category. Pharmaceutical aid (solvent).

Description. A clear, colourless and odourless liquid.

Tests

Acidity or alkalinity. To 10 ml, freshly boiled and cooled in a borosilicate glass flask, add 0.05 ml of methyl red solution; the resulting solution is not red. To 10 ml add 0.1 ml of bromothymol blue solution; the resulting solution is not blue.

Heavy metals (2.3.13). Evaporate 150 ml to 15 ml; 12 ml of the solution complies with the limit test for heavy metals, Method D (0.1 ppm). Use lead standard solution (1 ppm Pb) to prepare the standard. Alternatively procedure as per ICP/IC/AAS may be used.

NOTE— If purified water complies with the requirements for conductivity prescribed for water for Injection in bulk, it is not necessary to carry out the test for heavy metals.

Nitrates. To 5 ml in a test-tube immersed in ice add 0.4 ml of a 10 per cent w/v solution of potassium chloride, 0.1 ml of diphenylamine solution and, dropwise with shaking, 5 ml of nitrogen free sulphuric acid. Transfer the tube to a water-bath at 50° and allow to stand for 15 minutes. Any blue colour in the solution is not more intense than that in a solution prepared at the same time and in the same manner using a mixture of 4.5 ml of nitrate-free water and 0.5 ml of nitrate standard solution (2 ppm NO₃) (0.2 ppm).

Total Organic Carbon or Oxidisable Substances. Carry out the test for total organic carbon (2.4.30) with a limit of 0.5 mg per litre (500 ppb) or alternatively the following test for oxidisable substances; to 100 ml add 10 ml 1 M sulphuric acid and 0.1 ml of 0.02 M potassium permanganate and boil for 5 minutes; the solution remains faintly pink.

Conductivity (2.4.9). Meets the requirements of the test.

Purified Water intended for use in the manufacture of dialysis solutions complies with the following additional requirements.

Aluminium (2.3.8). Not more than 10 ppb, determined using the following solutions.

Test solution. To 400 ml of the water under examination, add 10 ml of acetate buffer solution pH 6.0 and 100 ml of distilled water.

Reference solution. Mix 2 ml of aluminium standard solution (2 ppm Al), 10 ml of acetate buffer solution pH 6.0 and 98 ml of distilled water.

Blank solution. Mix 10 ml of acetate buffer solution pH 6.0 and 100 ml of distilled water. Tentative AAS/ICP/IC may be used.

Bacterial endotoxins (2.2.3). Not more than 0.25 Endotoxin Unit per ml.

Water for Injections

H₂O

Mol. Wt. 18.0

Category. Pharmaceutical aid.

Water for Injections is water intended for use in the preparations of medicines for parenteral administration when water is used as a vehicle (Water for Injections in bulk) and for dissolving or diluting substances or preparations for injectable preparations (Sterile Water for Injections).

Water for Injections in Bulk

Production

Water for Injections is prepared by using purified water. This water is intended for use in the preparations of medicines for parenteral administration or for ophthalmic preparations. It is used as a vehicle for dissolving or diluting substances or for preparation of Sterile Water for Injections.

It is prepared from Purified Water through distillation (phase separation) process or any other process that is equivalent or superior to distillation in the removal of chemicals and microorganisms such as reverse osmosis, coupled with appropriate techniques. Distillation stills are constructed of neutral glass, quartz or suitable metal & must be suitably maintained to ensure the production of water free from bacterial endotoxin. It is collected and stored in conditions designed to prevent the growth of micro-organisms and to avoid any other re-contamination such as bacterial endotoxin.

During production and subsequent storage, adequate measures are taken to ensure that the microbial quality is controlled and monitored. The total viable count (2.2.9) is 10 CFU per 100 ml, determined by membrane filtration using at least 200 ml of this water is to be maintained. Appropriate action limits are set so as to detect any adverse notice.

Adequacy of water purification measures is demonstrated by following tests.

Microbial contamination (2.2.9). Total viable count not more than 10 CFU per 100 ml.

Total organic carbon (2.4.30). Not more than 0.5 mg per litre (500 ppb).

Conductivity (2.4.9). Meets the requirements of the test.

Description. A clear, colourless and odourless liquid.

Tests

Acidity or alkalinity. To 10 ml, freshly boiled and cooled in a borosilicate glass flask, add 0.05 ml of methyl red solution; the resulting solution is not red. To 10 ml add 0.1 ml of bromothymol blue solution; the resulting solution is not blue.

Nitrates. To 5 ml in a test-tube immersed in ice add 0.4 ml of a 10 per cent w/v solution of potassium chloride, 0.1 ml of diphenylamine solution and, dropwise with shaking, 5 ml of sulphuric acid. Transfer the tube to a water-bath at 50° and allow to stand for 15 minutes. Any blue colour in the solution is not more intense than that in a solution prepared at the same time and in the same manner using a mixture of 4.5 ml of nitrate-free water and 0.5 ml of nitrate standard solution (2 ppm NO₃) (0.2 ppm).

Aluminium (2.3.8) *For water for injections intended for use in the manufacture of dialysis solutions.*

Not more than 10 ppb, determined using the following solutions.

Test solution. To 400 ml of the water under examination add 10 ml of acetate buffer solution pH 6.0 and 100 ml of distilled water.

Reference solution. Mix 2 ml of aluminium standard solution (2 ppm Al), 10 ml of acetate buffer solution pH 6.0 and 98 ml of distilled water.

Blank solution. Mix 10 ml of acetate buffer solution pH 6.0 and 100 ml of distilled water.

Bacterial endotoxins (2.2.3). Not more than 0.25 Endotoxin Unit per ml.

Storage. Store in containers designed to prevent the growth of microorganisms.

Capítulo General, 2. Métodos de ensayo, 2.4. Métodos Físicos y Fisicoquímicos, 2.4.9.
Conductividad, pág. 186 y 187

2.4.9. Conductivity

The current I (in amperes) flowing in a conductor is directly proportional to the applied electromotive force E (in volts) and inversely proportional to the resistance R (in ohms) of the conductor.

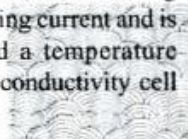
$$I = \frac{E}{R}$$

The conductivity of a solution (K) is the reciprocal of resistivity (ρ) which is defined as the quotient of the electric field and the density of the current (flowing in the conducting solution). The resistance R (in Ω) of a conductor of cross-section S (in cm^2) and length L (in cm) is given by the expression $R = \rho \times L/S$ or $1/K \times L/S$; thus, $K = 1/R \times L/S$ where, L/S corresponds to the ideal cell constant.

The unit of conductivity in the International System is the siemens per metre (S m^{-1}). What is generally used in expressing the electrical conductivity of a solution is siemens per centimetre (S cm^{-1}) or microsiemens per centimetre ($\mu\text{S cm}^{-1}$). The resistivity of a solution is expressed in ohm-centimetres ($\Omega \text{ cm}$).

Unless otherwise stated, the reference temperature for the expression of conductivity or resistivity is 25° .

Apparatus. The apparatus used is a conductivity meter that measures the resistance of the column of liquid between the electrodes of the immersed conductivity cell (the measuring device). The meter is supplied with alternating current and is equipped with a temperature probe and a temperature compensation device. The generally used conductivity cell



Water conductivity. A three-stage method of testing is described for Purified Water and Water for Injections (WFI). Testing at the first stage is usually adequate for Purified Water. Testing at two preliminary stages is given for WFI. If the test conditions and conductivity limits are met at either of these preliminary stages, the water meets the requirements of the test. In such cases proceeding to the third stage may not be necessary. Only in the event of failure at the final stage is the sample to be considered as not complying with the requirements of the test.

Stage 1 of the procedure may alternatively be performed on-line (with suitable modifications of the first step) with instrumentation that has been appropriately calibrated, whose cell constants have been accurately determined, and whose temperature compensation has been disabled. Prior to testing it must be ensured that such instrumentation has been suitably located and fitted in the water system.

Procedure

Stage 1.

1. Measure the temperature of the *water* using a non-temperature compensated conductivity reading. The measurement may be done in a suitable container or as an on-line determination.
2. Using Table 1/ Table 2 find the temperature value that is not greater than the measured temperature and read the corresponding conductivity value that becomes the limit (*Do not interpolate*).
3. If the measured conductivity is not greater than the table value, the *water* meets the requirements of the test. If the conductivity is higher than the table value, proceed with testing at stage 2.

Table 1

Temperature (°)	Purified Water Conductivity ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.1
80	9.7
90	9.7
100	10.2

Table 2

Temperature (°)	Water for Injections and Sterile Water for Inhalation Conductivity ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
--	--

ANEXO N° 4
ENCUESTA DIRIGIDA A COORDINADORES Y LABORATORISTAS DE LA
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE EL
SALVADOR.



Universidad de El Salvador
Facultad de Química y Farmacia



Encuesta dirigida a coordinadores de las diferentes cátedras de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, que utilizan agua desmineralizada en sus prácticas de laboratorio

Objetivo de la encuesta: Establecer la demanda de agua purificada requerida en todos los laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Cátedra: _____ Año y Ciclo: _____

Preguntas a Coordinadores de la Cátedra

1. ¿Lleva a cabo en su cátedra laboratorios prácticos? Sí ___ No ___
2. ¿Si su respuesta fue si, utiliza agua de alguna de estas diferentes calidades en dichos laboratorios prácticos?
Agua de ósmosis inversa: Sí ___ No ___
Agua desmineralizada: Sí ___ No ___
Agua purificada USP: Sí ___ No ___
Agua destilada: Sí ___ No ___
3. ¿Cree usted que la calidad de agua que produce actualmente la Facultad es la adecuada para las prácticas del laboratorio en el cual usted trabaja?
Sí ___ No ___
4. Si su respuesta fue No, ¿Qué calidad de agua sería la adecuada para las prácticas de laboratorio?



Universidad de El Salvador
Facultad de Química y Farmacia



Encuesta dirigida a laboratoristas de las diferentes cátedras de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, que utilizan agua desmineralizada en sus prácticas de laboratorio

Objetivo de la encuesta: Establecer la demanda de agua purificada requerida en todos los laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Cátedra: _____ Año y Ciclo: _____

Preguntas a Laboratorista de la Cátedra

1. ¿Aproximadamente, cuánta agua desmineralizada utiliza por laboratorio y por ciclo académico?

Litros de agua desmineralizada por laboratorio: _____

Litros de agua desmineralizada por ciclo: _____

2. Está conforme con el agua desmineralizada que proporciona la Facultad de Química y Farmacia? Si o no, explicar por qué:

3. Si le sobra agua desmineralizada después de las prácticas de laboratorio ¿cuánto tiempo permanece inactiva o sin movimiento?

4. ¿Conoce usted el sistema de tratamiento de agua de la Facultad de Química y Farmacia?

Sí ___ No ___

ANEXO N° 5
TABLAS PARA LA TABULACIÓN DE DATOS.

Tabulación de Datos

Preguntas a Coordinador

1- ¿Lleva a cabo en su cátedra laboratorios prácticos?

Respuesta	Conteo
Si	
No	

2- ¿Si su respuesta fue si, utiliza agua de alguna de estas diferentes calidades en dichos laboratorios prácticos?

Respuesta	Si	No
Agua de ósmosis inversa		
Agua desmineralizada		
Agua purificada USP		
Agua destilada		

3- ¿Cree usted que la calidad de agua que produce actualmente la Facultad es la adecuada para las prácticas del laboratorio en el cual usted trabaja?

Respuesta	Conteo
Si	
No	

4- Si su respuesta fue No, ¿Qué calidad de agua sería la adecuada para las prácticas de laboratorio?

Respuestas unicas:

Preguntas a Laboratoristas

5- ¿Aproximadamente, cuánta agua desmineralizada y destilada utiliza por laboratorio y por ciclo académico?

Respuesta	Litros Por Lab	Litros por Ciclo
Agua desmineralizada		
Agua destilada		

6- Está conforme con el agua desmineralizada o destilada que proporciona la Facultad de Química y Farmacia? Si o no, explicar por qué:

Respuesta	Conteo
Si	
No	

Razones (Respuestas unicas):

7- Si le sobra agua desmineralizada o destilada después de las prácticas de laboratorio ¿cuánto tiempo permanece inactiva o sin movimiento?

Respuestas unicas:

8- ¿Conoce usted el sistema de tratamiento de agua de la Facultad de Química y Farmacia?

Respuesta	Conteo
Si	
No	

ANEXO N° 6
TABULACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LAS ENCUESTAS

– **Resultados obtenidos a los coordinadores de las cátedras o personal docente involucrado.**

Tabla N° 7 Resultado de todo el personal docente consultado si tiene prácticas de laboratorios en la cátedra.

1. ¿Lleva a cabo en su cátedra laboratorios prácticos?	
RESPUESTA	CONTEO
SI	20
NO	0
Resultado	<p>Todos los docentes encuestados están involucrados directamente en el laboratorio de la Facultad a través de prácticas en su cátedra</p>

Fuente: Elaboración propia

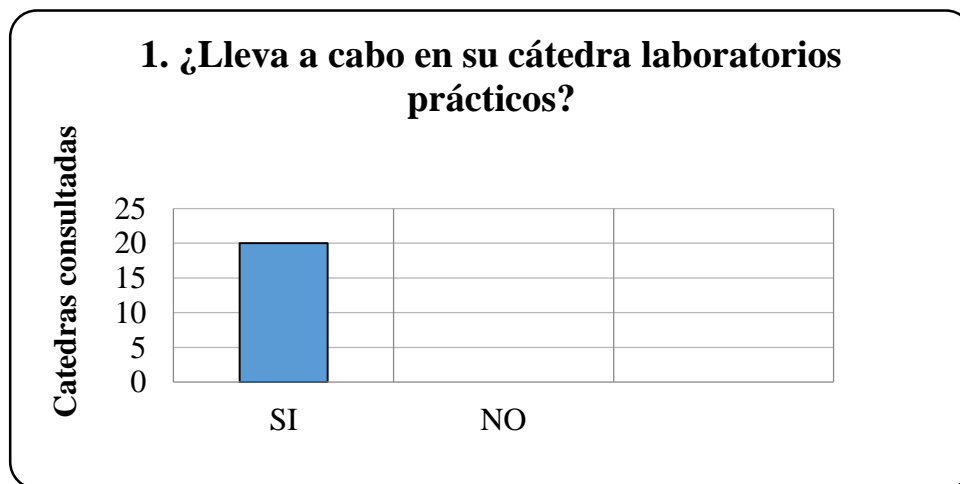


Figura N° 15 Resultado de todo el personal docente consultado si tiene prácticas de laboratorios en la cátedra.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 8 Resultado de las calidades de agua utilizadas en diferentes prácticas de laboratorio.

2. ¿Si su respuesta fue si, utiliza agua de alguna de estas diferentes calidades en dichos laboratorios prácticos?		
RESPUESTA	CONTEO	
	SI	NO
Agua de ósmosis inversa:	5	15
Agua desmineralizada:	20	0
Agua purificada USP:	1	19
Agua destilada:	8	12
Resultado	El agua más utilizada en el laboratorio de la Facultad es el agua desmineralizada que actualmente se produce de manera local.	

Fuente: Elaboración propia

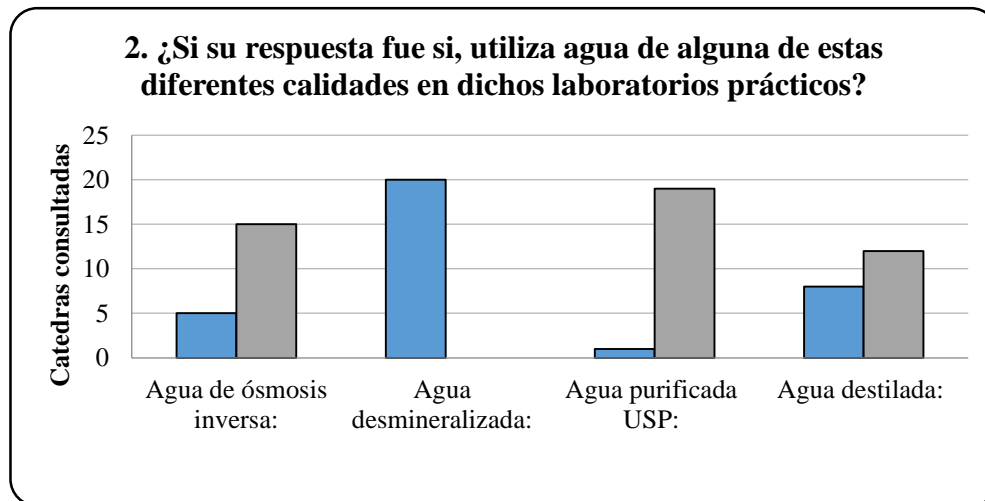


Figura N° 16 Resultado de la cantidad de cátedras que están o no de acuerdo con la calidad de agua.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 9 Resultado de la cantidad de cátedras que están o no de acuerdo con la calidad de agua.

3. ¿Cree usted que la calidad de agua que produce actualmente la Facultad es la adecuada para las prácticas del laboratorio en el cual usted trabaja?	
RESPUESTA	CONTEO
SI	11
NO	9
Resultados	El 45% de los docentes encuestados opinan que la calidad de agua que utilizan actualmente en sus prácticas, no es la adecuada.

Fuente: Elaboración propia

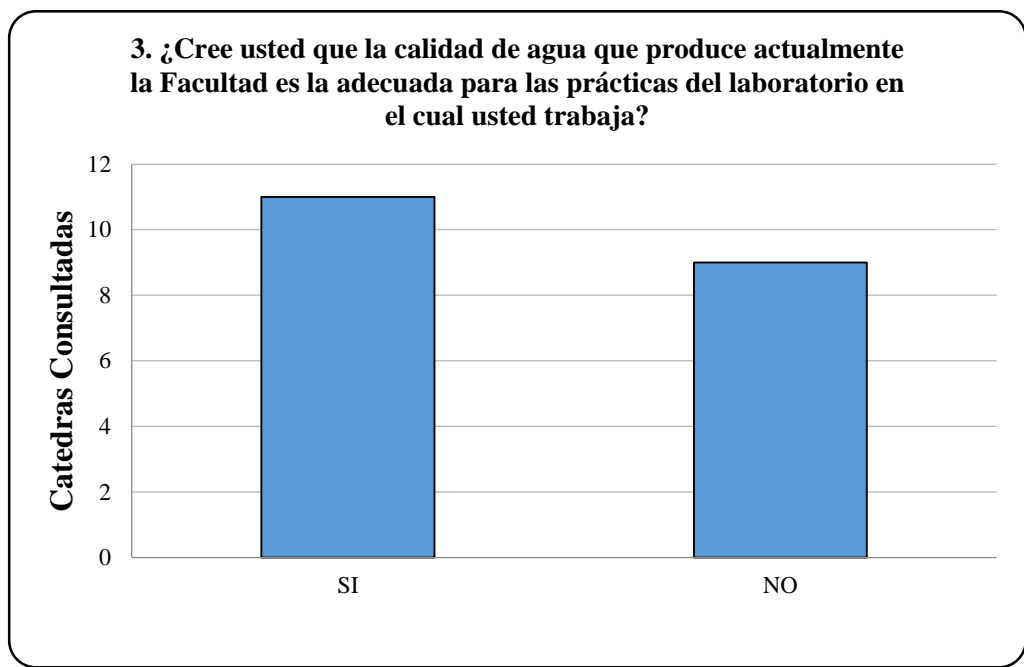


Figura N° 17 Resultado de las calidades de agua utilizadas en diferentes prácticas de laboratorio.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 10 Resultado de la cantidad de cátedras que están o no de acuerdo con la calidad de agua.

4. Si su respuesta fue No, ¿Qué calidad de agua sería la adecuada para las prácticas de laboratorio?	
Calidad de agua recomendadas	agua destilada (con pH)
	agua purificada, ultra purificada o equivalente a USP
	agua purificada
Resultados	Todos los docentes encuestados están de acuerdo que una calidad de agua grado USP es la calidad mínima adecuada para trabajar en las prácticas de laboratorio de la Facultad

Fuente: Elaboración propia

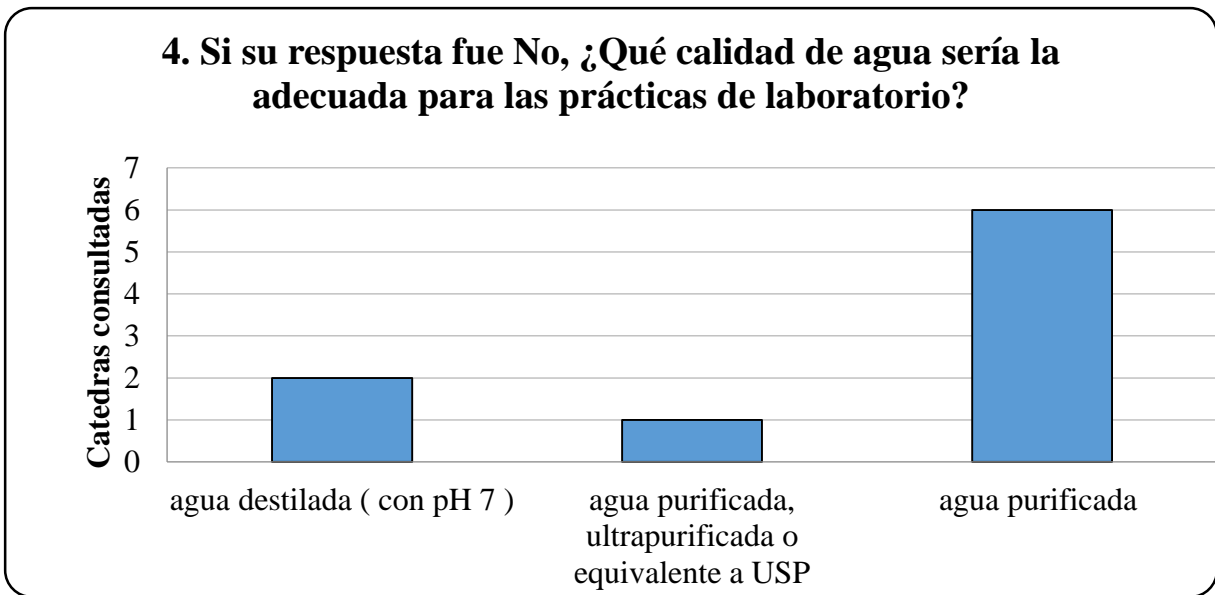


Figura N° 18 Resultados de las personas encuestadas que comentaron que No están de acuerdo con la calidad de agua para las prácticas de laboratorio.

Fuente: Elaboración propia

— **Resultados dirigidos a los laboratoristas de las cátedras involucradas con el gasto de agua desmineralizada**

Tabla N° 11 Cantidad de personas que están conformes y que no están conformes.

2. Está conforme con el agua desmineralizada que proporciona la Facultad de Química y Farmacia? Si o no, explicar por qué:	
RESPUESTA	CONTEO
SI	12
NO	4

Fuente: Elaboración propia

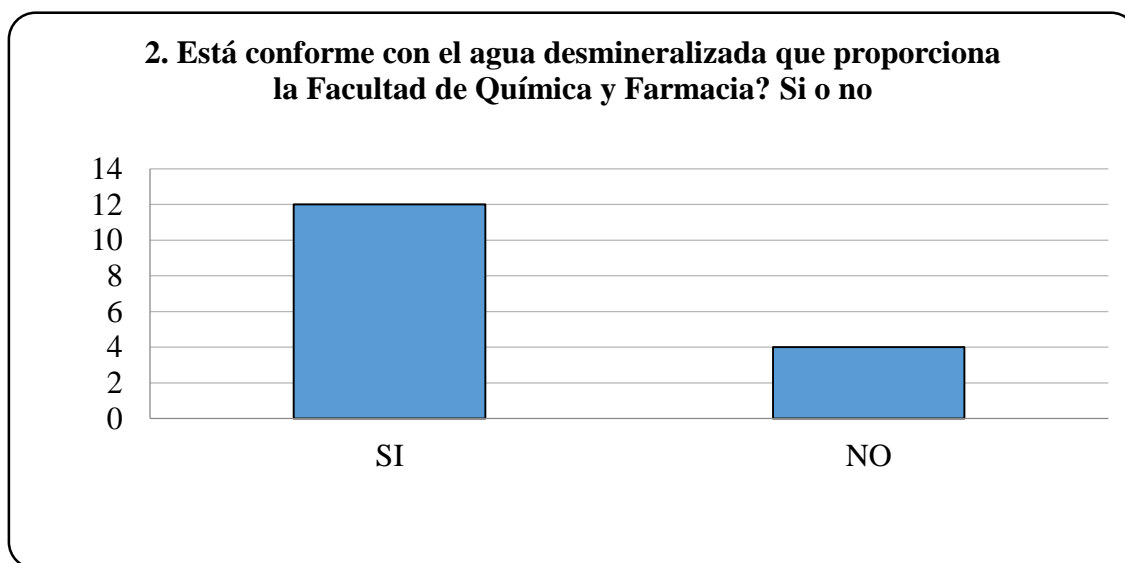


Figura N° 19 Resultado de personas que están conforme y las que no están conforme.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 12 Explicaciones del por qué están sí o no conformes con la calidad del agua que les proporcionan.

Razones (respuestas únicas)	
1	Hay buen abastecimiento , casi no hay problemas, desde el 2019 está el agua básica
2	Buen abastecimiento y casi nunca hay problemas
3	Buen abastecimiento y buen pH
4	Buen abastecimiento y buen pH
5	No está conforme ya que no proporciona la calidad de agua necesaria para los equipos
6	Buen abastecimiento y casi nunca hay problemas
7	Si estoy conforme
8	Esta conforme ya que nunca deja de abastecer el agua a las practicas
9	Si está conforme para unas prácticas y no está de acuerdo para la cuantificación en UV/HPLC
10	No está de acuerdo con la calidad de agua
11	Hay buen abastecimiento y buen pH
12	Es la adecuada
Resultado	Actualmente la mayoría de laboratoristas están conformes con el abastecimiento del agua desmineralizada que se les proporciona, sin embargo la calidad para usos más especializados de esta agua, no es la ideal

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 13 Tiempo que permanece inactiva o sin movimiento según resultados.

3. Si le sobra agua desmineralizada después de las prácticas de laboratorio ¿cuánto tiempo permanece inactiva o sin movimiento?	
Respuestas frecuentes	conteo
Una semana	5
8 días	4
Menos de 2 semanas	4
3 meses	2
Todo el ciclo	1
Resultado	El agua desmineralizada sobrante de las prácticas de laboratorio de la Facultad, permanece inactiva por más de una semana

Fuente: Elaboración propia

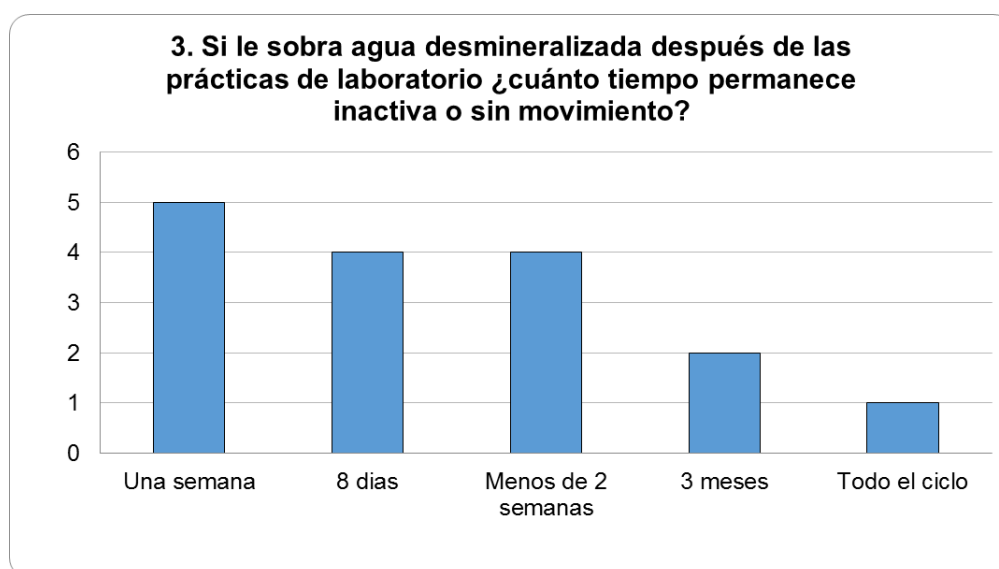


Figura N° 20 Tiempo que permanece el agua inactiva según resultados

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 14 Cantidad de personas que conocen el sistema de tratamiento de agua de la Facultad de Química y Farmacia.

4. ¿Conoce usted el sistema de tratamiento de agua de la Facultad de Química y Farmacia?	
RESPUESTA	CONTEO
SI	5
NO	11
Resultado	La mayoría de Laboratoristas de la Facultad no conocen el sistema de tratamiento actual de su agua desmineralizada

Fuente: Elaboración propia

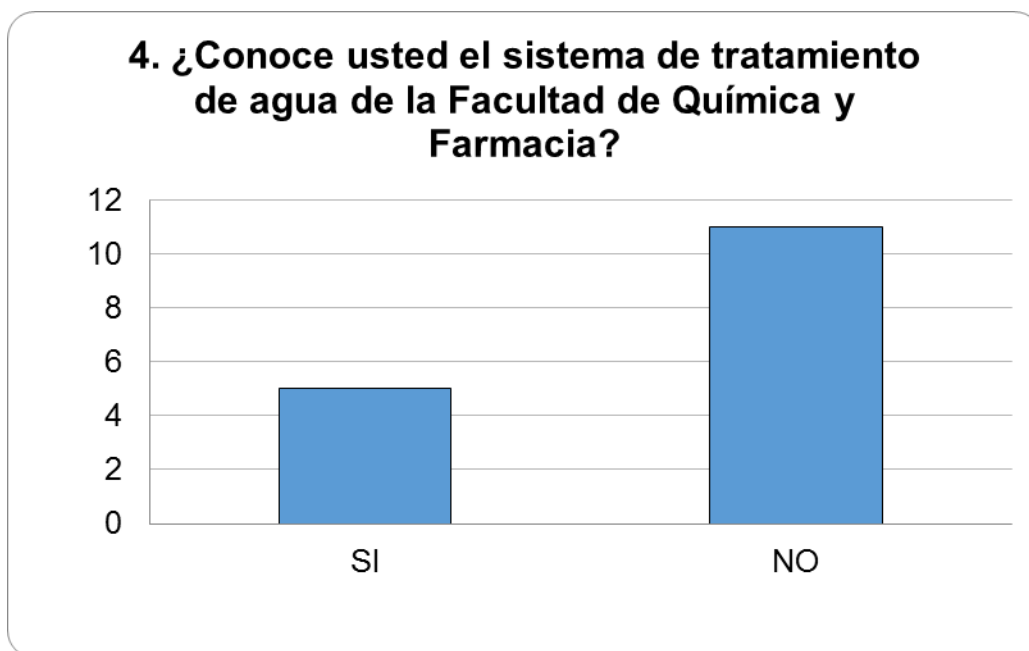


Figura N° 21 Cantidad de personas que conocen el sistema de tratamiento de agua de la Facultad de Química y Farmacia.

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N°7
DOCUMENTOS CONSULTADOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL DISEÑO
DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA PURIFICADA

Farmacopea de los Estados Unidos Americanos N° 42 y Formulario Nacional 37, 2019 (USP 42, NF 37, 2019)

<1231> AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. CONSIDERACIONES SOBRE EL AGUA FUENTE

3. AGUAS USADAS PARA PROPOSITOS DE FABRICACIÓN Y ANÁLISIS FARMACÉUTICOS

3.1 Vapor y Aguas a Granel con Monografía

3.1.1 Agua Purificada

3.1.2 Agua para Inyección

3.1.3 Agua para Hemodiálisis

3.1.4 Vapor Puro

3.2 Aguas Estériles con Monografía

3.2.1 Agua Purificada Estéril

3.2.2 Agua Estéril para Inyección

3.2.3 Agua Bacteriostática para Inyección

3.2.4 Agua Estéril para Irrigación

3.2.5 Agua Estéril para Inhalación

3.3 Aguas Sin Monografía

3.3.1 Agua Potable

3.3.2 Otras Aguas Sin Monografías

3.3.3 Agua Exenta de Amoníaco

3.3.4 Agua Exenta de Dióxido de Carbono

3.3.5 Agua Destilada

3.3.6 Agua Recién Destilada

3.3.7 Agua Desionizada

3.3.8 Agua Destilada y Desionizada

5. DISEÑO Y OPERACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA PURIFICADA Y AGUA PARA INYECCIÓN

5.1 Consideraciones para Operaciones Unitarias

5.1.1 Filtración Previa

5.1.2 Carbón Activado

5.1.3 Aditivos

5.1.4 Barrido Orgánico

5.1.5 Ablandadores

5.1.6 Desionización

5.1.7 Ósmosis Inversa

5.1.8 Ultrafiltración

5.1.9 Filtros de Retención Microbiana

5.1.10 Luz Ultravioleta

5.1.11 Destilación

5.1.12 Tanques de Almacenamiento

5.1.13 Sistemas de Distribución

5.1.14 Tecnologías Novedosas/Emergentes

5.2 Instalación, Materiales de Construcción y Selección de Componentes

5.3 Higienización

5.3.1 Higienización Térmica

5.3.2 Higienización Química

5.3.3 Higienización UV

5.3.4 Procedimientos de Higienización

5.4 Operación, Mantenimiento y Control

5.4.1 Procedimientos Operativos

5.4.2 Programa de Monitoreo del Proceso

5.4.3 Control Microbiano de Rutina

5.4.4 Mantenimiento Preventivo

5.4.5 Control de Cambios



2. CONSIDERACIONES SOBRE EL AGUA FUENTE

El agua fuente es el agua que ingresa en la instalación. El origen del agua fuente pueden ser aguas naturales superficiales, tales como ríos y depósitos, aguas de pozo de lecho profundo, agua de mar o alguna combinación de éstas, que potencialmente incluye múltiples ubicaciones de cada tipo de agua fuente. Por lo tanto, el agua fuente puede suministrarse a partir de dichas fuentes (públicas o privadas), de fuentes de agua locales de las municipalidades o mediante suministro externo, tal como camiones cisterna. Es posible que dicha agua fuente no sea potable o segura para beber. Dicha agua puede requerir pretratamiento para asegurar que cumple con los estándares del agua potable. Es responsabilidad de los usuarios de cualquier agua fuente asegurar que el agua usada en la producción de fármacos (ingredientes farmacéuticos activos), así como el agua para contacto indirecto con el medicamento o para propósitos de suministro del sistema de purificación de agua cumpla, como mínimo, con los estándares del agua potable definidos por los requisitos de las National Primary Drinking Water Regulations (Reglamento Nacional Primario de Agua Potable o NPDWR, por sus siglas en inglés) (título 40 del CFR 141) emitidas por la EPA de los EE.UU. o las reglamentaciones de agua potable de la Unión Europea (UE) o Japón, o las Guías de agua potable de la OMS (ver 3.3.1 *Agua Potable*). Dichas reglamentaciones establecen límites respecto a los tipos y cantidades de determinados contaminantes químicos y microbiológicos y garantizan que el agua contendrá cantidades seguras de las especies químicas y microbianas.

Cuando los suministros de agua provengan de compañías de servicios de agua reguladas, puede ser posible un monitoreo menos estricto, debido a que el proveedor puede analizar y garantizar los atributos de manera regular (ver 9.4.5 *Control del Agua Fuente*). El agua que se retira de un suministro no regulado debe ser muestreada y analizada de forma apropiada con una frecuencia adecuada que tenga en cuenta los cambios ambientales y estacionales de la localidad y otras fluctuaciones de calidad. El análisis debe asegurar el cumplimiento con uno de los estándares del agua potable descritos anteriormente.

El uso de agua que cumple con una de estas aguas potables designadas como agua fuente permite que el desafío para los sistemas de pretratamiento sea únicamente la eliminación de cantidades pequeñas de sustancias químicas potencialmente difíciles de eliminar. El control de los contaminantes químicos objetables en la etapa de suministro de agua elimina la necesidad de realizar pruebas específicas para detectar algunos de ellos [p.ej., trihalometanos e impurezas elementales (ver *Impurezas Elementales—Límites* (232))] después de que el agua haya pasado etapas posteriores de purificación y asumiendo que no hay oportunidad de una recontaminación.

Las aguas fuente pueden usarse para propósitos de contacto con elementos distintos al producto, tales como sistemas de enfriamiento que no entran en contacto con el producto. Por lo regular, no se requeriría que dicha agua cumpla con los estándares del agua potable. En tales circunstancias, los estándares de calidad para esta agua empleada en una instalación farmacéutica deben someterse a estándares de calidad establecidos por el usuario y justificarse ante agencias reglamentarias.

3.1.1 AGUA PURIFICADA

El *Agua Purificada* (ver la monografía de la USP) se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, como por ejemplo la limpieza de componentes y equipos que entran en contacto con el producto no parenteral. A menos que se especifique algo diferente, el *Agua Purificada* también se debe usar como el patrón de calidad de agua mínimo para todas las pruebas y valoraciones en las que se indique "agua" (ver *Advertencias Generales*, 8.230.30 *Agua en un Procedimiento Farmacopeico*). Lo anterior es aplicable independientemente de la tipografía y el uso de mayúsculas que se utilice para escribir su nombre.

La calidad mínima del agua fuente para la producción de Agua Purificada es la del Agua Potable cuyos atributos están prescritos por la EPA de EE. UU., la UE, Japón o la OMS. Esta agua fuente puede purificarse usando operaciones unitarias que incluyen la desionización, la destilación, el intercambio iónico, la ósmosis inversa, la filtración u otros procedimientos de purificación adecuados. El Agua Purificada debe cumplir con los requisitos de pureza química, iónica y orgánica, y debe protegerse de la contaminación microbiana. Los sistemas de Agua Purificada se deben validar para producir y distribuir agua de calidad microbiológica y química aceptable, de manera confiable y regular. Los sistemas de Agua Purificada que operan en condiciones ambientales son propensos a formar biopelículas de microorganismos que pueden ser fuente de niveles indeseables de endotoxinas o microorganismos viables en el agua. Estos sistemas de Agua Purificada ambiental requieren una frecuente higienización y monitoreo microbiológico para asegurar que el agua que alcanza los puntos de uso tenga una calidad microbiológica apropiada.

La monografía de *Agua Purificada* también permite el envasado a granel para uso comercial en otros lugares. A diferencia del Agua Purificada Estéril, no se requiere que el Agua Purificada envasada sea estéril. Debido a que el agua no estéril envasada a granel es susceptible de contaminación microbiana y otros cambios de calidad, esta forma de Agua Purificada debe prepararse y almacenarse de manera que se limite el crecimiento microbiano y/o debe usarse de manera oportuna antes de que la prolife-

3.3 Aguas Sin Monografía

Además de las aguas a granel con monografía que se describen anteriormente, las aguas sin monografía también se pueden usar en etapas de procesamiento farmacéutico, como por ejemplo en la limpieza y en las etapas de síntesis, y también como un material inicial para una purificación adicional o para propósitos de análisis. A menos que se especifique de otro modo en la farmacopea, la calidad mínima del agua es *Agua Purificada*. [NOTA—La información de este capítulo no es una discusión exhaustiva de todas las aguas sin monografía identificadas en los compendios USP–NF.]

3.3.1 AGUA POTABLE

La denominada *Agua Potable* (que significa agua bebible o apta para beber), puede ser referida como Agua Potable, Agua Potable Primaria Nacional, Agua Potable Primaria o Agua Potable EPA. Con excepción de los casos en los que se establece una especificación singular de agua potable (tal como en las NPDWR de la EPA de EE. UU., según se cita en el Título 40 del CFR Parte 141), esta agua debe cumplir con los atributos de calidad de las NPDWR o de las reglamentaciones para agua potable de la UE o Japón, o de los *Guías de la OMS para la Calidad del Agua Potable*. El Agua Potable puede provenir de distintas fuentes, incluyendo un suministro público de agua, un suministro privado de agua (p.ej., un pozo) o una combinación de estas fuentes (ver 2. *Consideraciones Sobre el Agua Fuente*).

El Agua Potable se puede usar en las primeras etapas de limpieza de los equipos de fabricación farmacéutica y de componentes en contacto con los productos. El Agua Potable es también la mínima calidad de agua a usar en la preparación de sustancias oficiales y otros ingredientes farmacéuticos a granel. Los niveles de contaminantes permitidos en el Agua Potable se consideran generalmente seguros para emplearla en la preparación de sustancias oficiales y otros fármacos, siempre que sean compatibles con los procesos. Sin embargo, cuando el procesamiento de los materiales así lo requiera para lograr su pureza requerida final, pueden ser necesarias calidades de agua superiores en estas etapas de fabricación, tal vez incluso tanto como la del Agua para Inyección o la del Agua Purificada. Tales aguas de pureza superior, sin embargo, podrían requerir solo atributos seleccionados para ser de pureza superior a la del Agua Potable (ver la *Figura 2a* y la *Figura 2b*). El Agua Potable es el agua que se indica como agua fuente o agua de alimentación para la producción de aguas de uso farmacéutico a granel con monografía. El empleo de especificaciones de Agua Potable establece un conjunto razonable de niveles máximos permitidos de contaminantes químicos y microbiológicos con los que se enfrentará un sistema de purificación de agua. Debido a que pueden ocurrir variaciones estacionales en los atributos de calidad del Agua Potable, es importante tener especial consideración a sus usos. Las etapas de procesamiento en la producción de aguas para uso farmacéutico deben estar diseñadas para ajustarse a esta variabilidad.

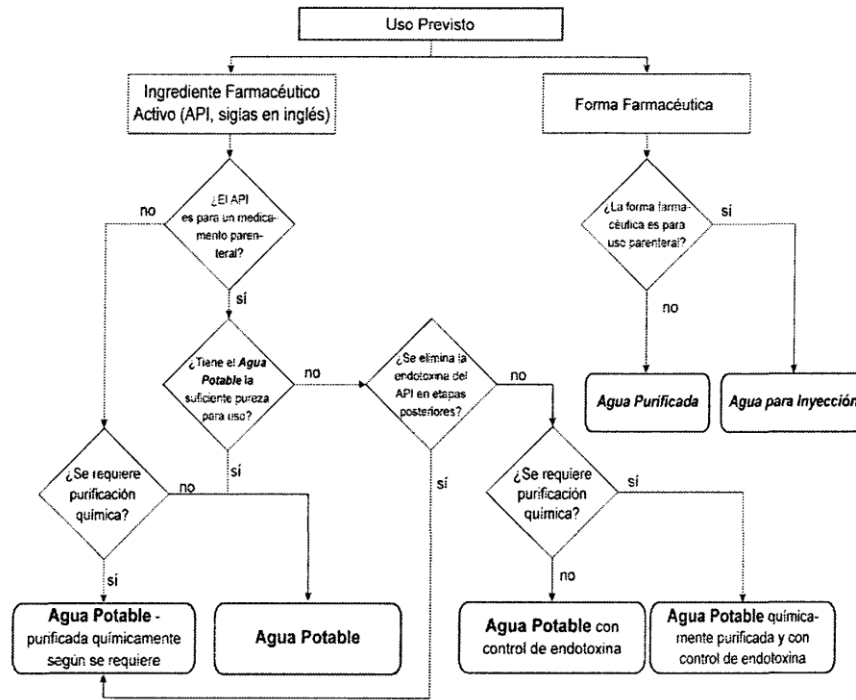


Figura 2a. Selección de agua para usos farmacéuticos: Ingredientes activos farmacéuticos y formas farmacéuticas.

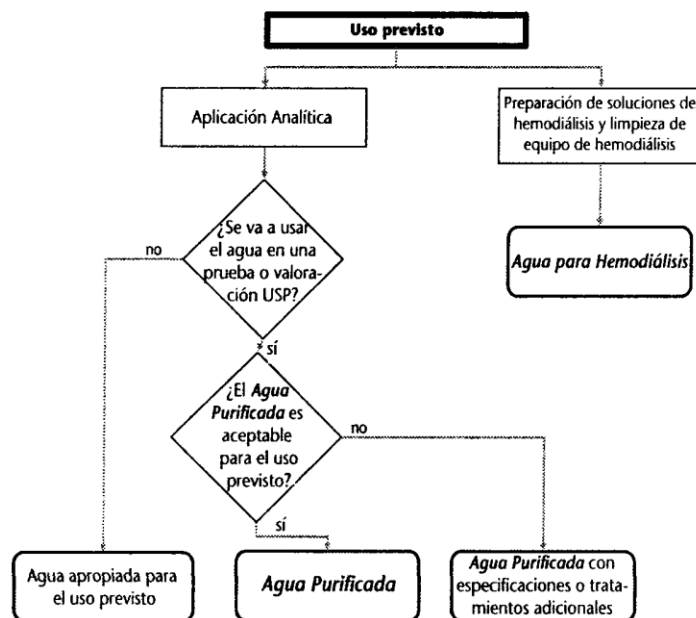


Figura 2b. Selección de agua para usos farmacéuticos: Reactivos analíticos.

4.2.2 ESPECIFICACIÓN DE LOS REQUISITOS DEL USUARIO Y CALIFICACIÓN DEL DISEÑO

Los requisitos del usuario para el sistema de agua deben identificar el diseño, la operación, el mantenimiento y los elementos de calidad requeridos para producir el tipo de agua deseado a partir del agua fuente disponible, incluyendo su variabilidad anticipada en los atributos. En esta etapa, se deben desarrollar los elementos esenciales de calidad y se debe mitigar cualquier riesgo para las buenas prácticas de fabricación a un nivel aceptable.

Se debe llevar a cabo la revisión de las especificaciones, del diseño del sistema, de los componentes, de las funciones y de la operación para demostrar que el sistema cumple con las buenas prácticas de fabricación y verificar que el diseño cumple con los requisitos del usuario. Esta revisión documentada puede llevarse a cabo como parte del proceso general del diseño o como una Calificación del Diseño independiente.

5.1 Consideraciones para Operaciones Unitarias

Para lograr los atributos de calidad para aguas para uso farmacéutico, se requieren múltiples operaciones unitarias. El diseño del sistema de purificación de agua requiere tener en cuenta distintos aspectos que incluyen la calidad del agua fuente, la higienización, los atributos de calidad del agua para uso farmacéutico, los usos del agua y los programas de mantenimiento. Cada una de las operaciones unitarias contribuye con atributos de purificación específicos relacionados con los parámetros químicos y microbiológicos.

A continuación, se ofrece una breve descripción de operaciones unitarias seleccionadas y de consideraciones sobre parámetros de diseño, instalación, operación, mantenimiento y monitoreo asociadas a éstas. No se discuten todas las operaciones unitarias ni se tratan todas las limitaciones potenciales.

5.1.1 FILTRACIÓN PREVIA

El propósito de la filtración previa—también denominada filtración inicial, gruesa, de partículas, o de profundidad—es eliminar los contaminantes sólidos provenientes del suministro de agua que ingresa al sistema y proteger a los componentes subsiguientes de partículas que pueden inhibir el desempeño del equipo y acortar su vida útil. Esta tecnología de filtración gruesa usa principalmente efectos de tamizado para la captura de partículas y un medio de filtración de profundidad que tiene una gran capacidad de "carga sucia". Tales unidades de filtración están disponibles en una amplia gama de diseños y para diferentes aplicaciones. La eficiencia y capacidad de eliminación difiere significativamente, ya que puede variar desde filtros de lecho granular como los de medios múltiples, o los de arena para sistemas de agua más grandes, hasta cartuchos filtrantes de profundidad para sistemas de agua más pequeños. Las configuraciones de la unidad y del sistema varían mucho con respecto al tipo de medios de filtración y la localización de estos en el proceso. Los filtros granulares o filtros de cartucho para filtración previa a menudo están situados al principio del sistema de purificación de agua antes de las operaciones unitarias diseñadas para eliminar los desinfectantes del agua fuente. También se pueden usar filtros gruesos tipo cartucho para capturar partículas finas liberadas de los lechos granulares, tales como carbón activado y lechos de desionización. No obstante, estas ubicaciones no descartan la necesidad de evaluación microbiana periódica.

Los problemas relativos al diseño y a la operación que pueden tener un impacto sobre el funcionamiento de los filtros de profundidad incluyen la formación de canales en los medios filtrantes, la obstrucción por la formación de sedimento, el crecimiento microbiano y la pérdida del medio de filtración durante un lavado a contracorriente inapropiado. Los métodos de control incluyen el seguimiento de la presión y del flujo durante el uso y el lavado a contracorriente, la higienización y el reemplazo de los medios de filtración. Una cuestión importante relativa al diseño es determinar el tamaño apropiado del filtro para impedir la formación de canales o la pérdida de medios a consecuencia de una velocidad inapropiada del flujo de agua, así como el tamaño apropiado para reducir al mínimo los lavados a contracorriente excesivamente frecuentes o infrecuentes, o el reemplazo del filtro de cartucho.

5.1.2 CARBÓN ACTIVADO

Los lechos de carbón activado, dependiendo del tipo y colocación, se usan para absorber material orgánico de bajo peso molecular, endotoxinas bacterianas y aditivos oxidantes, tales como compuestos que contengan cloro y cloramina, eliminándolos del agua. Se usan para lograr ciertos atributos de calidad y para proteger de ciertas reacciones a las operaciones unitarias, las superficies de acero inoxidable, las resinas y las membranas que están a continuación en el sistema.

Las cuestiones operativas principales relativas a los lechos de carbón activado incluyen la propensión de este material a desarrollar crecimiento bacteriano, la posibilidad de formación de canales, la capacidad de absorción orgánica y el tiempo de contacto adecuados. Las deficiencias de las operaciones pueden resultar en la liberación de bacterias, endotoxinas, productos químicos orgánicos y partículas finas de carbón.

Las medidas de control pueden incluir el monitoreo de las velocidades de flujo y de las presiones diferenciales, la higienización con agua caliente o vapor, el lavado a contracorriente, las pruebas de capacidad de adsorción y el reemplazo frecuente del lecho de carbón. El monitoreo de la operación de la unidad de lecho de carbón también puede incluir carga microbiana, reducción química de desinfectante y carbono orgánico total cuando se use para la reducción de carbono orgánico total. El

uso de agua caliente o vapor para la higienización del lecho de carbón pierde su efectividad si se presenta la formación de canales en lugar de una permeación uniforme en todo el lecho. La formación de canales puede mitigarse mediante el diseño y las velocidades de flujo apropiadas durante la higienización.

El desarrollo de biopelícula microbiana en la superficie de las partículas granulares de carbón pueden ocasionar la aglomeración de gránulos del lecho adyacentes. Esto puede resultar en la eliminación ineficaz de desechos atrapados y biopelícula frágil durante el lavado a contracorriente, así como una higienización poco efectiva.

Se pueden usar tecnologías alternativas en lugar de los lechos de carbón activado para evitar los desafíos microbianos de estos lechos. Éstas incluyen aditivos químicos que neutralizan desinfectantes y luz ultravioleta (UV) intensa para eliminar cloro, así como resinas desionizantes para barrido orgánico regenerables para la eliminación de materia orgánica.

5.1.3 ADITIVOS

Los aditivos químicos se emplean en los sistemas de agua 1) para controlar microorganismos mediante el uso de sustancias higienizantes, como los compuestos clorados y el ozono; 2) para mejorar la eliminación de sólidos en suspensión mediante el uso de agentes floculantes; 3) para eliminar compuestos clorados; 4) para evitar el depósito de sarro sobre las membranas de ósmosis inversa y 5) para ajustar el pH y lograr una eliminación más efectiva de compuestos que contienen amoníaco y carbonatos mediante ósmosis inversa. Estos aditivos no constituyen "sustancias agregadas" en tanto se eliminen mediante etapas de procesamiento posteriores o mientras estén ausentes de alguna otra manera del agua terminada. El control de los aditivos para asegurar una concentración efectiva continua y su seguimiento posterior para asegurar su eliminación deben formar parte del diseño del sistema y estar incluidos dentro del programa de seguimiento.

5.1.4 BARRIDO ORGÁNICO

Los dispositivos de barrido orgánico emplean resinas de intercambio aniónico débilmente básicas macrorreticulares capaces de eliminar del agua materiales orgánicos y endotoxinas con carga negativa. Las resinas de barrido orgánico pueden regenerarse con soluciones de salmuera cáustica biocidas apropiadas. Los problemas operativos se asocian con la capacidad de barrido orgánico, la contaminación microbiológica, química y por partículas de la superficie de la resina reactiva, la velocidad de flujo, la frecuencia de regeneración y la pérdida de partículas finas de las resinas frágiles. Las medidas de control incluyen el análisis del Carbono Orgánico Total del flujo de entrada y del efluente, el lavado a contracorriente, el seguimiento del desempeño hidráulico y el uso de filtros ubicados a continuación en el sistema para eliminar escamas de resina.

5.1.5 ABLANDADORES

Los ablandadores de agua pueden estar ubicados antes o a continuación de las unidades de eliminación de desinfectante. Usan resinas de intercambio catiónico en su forma sódica para eliminar los iones que confieren la dureza al agua, como por ejemplo el calcio y el magnesio, que podrían ensuciar o interferir con el desempeño de los equipos de procesamiento ubicados a continuación en el sistema, como por ejemplo las membranas de ósmosis inversa, los dispositivos de desionización y las unidades de destilación. Los ablandadores de agua también se pueden usar para eliminar cationes de menor afinidad, tal como el ion amonio, que se puede liberar a partir de los desinfectantes que contienen cloramina comúnmente usados en el agua potable. Si la eliminación del amonio es uno de sus propósitos, el ablandador debe estar ubicado en el sistema después de la operación de eliminación de desinfectante. Los lechos de resina ablandadora de agua se regeneran con solución de cloruro de sodio concentrada (salmuera).

Las cuestiones de mayor inquietud incluyen la proliferación de microorganismos, la formación de canales, las velocidades de flujo y los tiempos de contacto apropiados del agua, la capacidad de intercambio iónico, la contaminación superficial de la resina con sustancias orgánicas y partículas, el lixiviado orgánico de resinas nuevas, la fractura de las perlas de resina, la degradación de la resina por agua excesivamente clorada y la contaminación proveniente de la solución de salmuera usada para regenerar el sistema.

Las medidas de control incluyen la recirculación de agua durante los períodos de escaso uso de agua, la higienización periódica del sistema de resina y salmuera, el uso de dispositivos de control microbiano (p.ej., luz UV y cloro), ubicar antes en el sistema el paso de eliminación de desinfectante (si se usa exclusivamente para ablandar el agua), una frecuencia de regeneración apropiada, el monitoreo químico de los efluentes (p.ej., de los iones de dureza y la posibilidad de que haya amonio) y la filtración posterior en el sistema para eliminar escamas de resina. Si se usa un ablandador para la eliminación del amonio del agua fuente que contiene cloramina, entonces la capacidad, el tiempo de contacto, la contaminación superficial de la resina, el pH y la frecuencia de regeneración son muy importantes.

5.1.6 DESIONIZACIÓN

La desionización (DI, por sus siglas en inglés) y la electrodesionización continua (CEDI, por sus siglas en inglés) son métodos eficaces para mejorar los atributos de calidad química del agua mediante la eliminación de cationes y aniones. Los sistemas de DI tienen resinas cargadas que requieren una regeneración periódica con un ácido y una base. Usualmente, las resinas catióni-

cas se regeneran empleando ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, que reemplazan los iones positivos capturados con iones hidrógeno. Las resinas aniónicas se regeneran con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, que reemplazan los iones negativos capturados con iones hidróxido. Debido a que las endotoxinas libres tienen carga negativa, la resina aniónica logra algo de eliminación de endotoxinas. El sistema puede estar diseñado de tal manera que las resinas catiónicas y aniónicas estén en lechos separados o "gemelos" o pueden estar combinadas entre sí para formar un lecho "mixto".

El sistema de CEDI emplea una combinación de materiales de intercambio aniónico, tales como resinas o material injertado, membranas selectivamente permeables y una carga eléctrica, que proporciona un flujo continuo (del producto y del concentrado de desecho) y una regeneración continua. El agua ingresa tanto a la sección de resina como a la sección de desechos (concentrados). La resina actúa como un conductor de electricidad que permite que el potencial eléctrico impulse los cationes y aniones capturados a través de la resina y las membranas apropiadas para concentrarlos y eliminarlos en la corriente de agua de desecho. A medida que el agua pasa a través de la resina, se produce la desionización para convertirse en agua producto. El potencial eléctrico también separa el agua en la sección de la resina (producto) en iones hidrógeno e hidróxido. Esto permite la regeneración continua de la resina sin la necesidad de agregar regeneradores. Sin embargo, a diferencia de las unidades de desionización convencional, las unidades CEDI se deben alimentar con agua que ya esté parcialmente purificada, debido a que generalmente no pueden lograr el atributo de conductividad de Agua Purificada cuando la carga de iones del agua fuente es muy pesada.

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

Las medidas de control pueden incluir circuitos de recirculación, control antimicrobiano del efluente mediante luz UV, seguimiento de la conductividad, análisis de la resina, filtración microporosa del aire de fluidización de lecho, monitoreo microbiano, regeneración frecuente para reducir al mínimo y control del crecimiento de microorganismos, uso de un equipo de tamaño adecuado para obtener un flujo de agua y un tiempo de contacto adecuado y el uso de temperaturas elevadas. Las cañerías de regeneración y del distribuidor interno para unidades de lecho de desionización se deben configurar de manera que se asegure que los productos químicos de regeneración entren en contacto con todas las superficies internas del lecho y las cañerías y las resinas.

Los envases recargables pueden ser una fuente de contaminación y se les debe realizar un seguimiento cuidadoso. El conocimiento cabal del uso previo de la resina, la minimización del tiempo de almacenamiento entre la regeneración y el uso, y los procedimientos de higienización apropiados son factores clave para garantizar un funcionamiento adecuado.

5.1.7 ÓSMOSIS INVERSA

Las unidades de ósmosis inversa (RO, por sus siglas en inglés) emplean membranas semipermeables. Los “poros” de las membranas de ósmosis inversa son espacios intersegmentales entre las moléculas del polímero. Estos espacios son lo suficientemente grandes para la permeación de las moléculas de agua, pero limitan el pasaje de iones químicos hidratados, compuestos orgánicos y microorganismos. Las membranas de ósmosis inversa pueden lograr mejorar la calidad química y de contenido microbiano y de endotoxinas. Muchos factores, incluyendo el pH, la temperatura, la dureza del agua fuente, la velocidad del flujo de permeado y rechazo y la presión diferencial a través de la membrana afectan la selectividad y efectividad de esta permeación. Las corrientes del proceso están formadas por agua de suministro, agua producto (permeato) y agua residual (desecho). Dependiendo del agua fuente, pueden ser necesarias variaciones en el pretratamiento y en la configuración del sistema, así como también los aditivos químicos para lograr el desempeño y la confiabilidad deseados. Para la mayoría de las aguas fuente, por lo general no es suficiente una sola etapa de filtración por ósmosis inversa para cumplir con las especificaciones de conductividad del Agua Purificada. Por lo general, un segundo pasaje de esta agua de permeato a través de otra etapa de ósmosis inversa logrará la pureza de permeato necesaria si otros factores como el pH y la temperatura se han ajustado apropiadamente y se ha eliminado previamente el amoníaco del agua fuente que ha sido previamente tratada con cloraminas.

Las preocupaciones asociadas con el diseño y la operación de unidades de ósmosis inversa incluyen la sensibilidad de los materiales de la membrana a los agentes higienizantes y la contaminación superficial microbiana, química y por partículas de la membrana; la integridad de la membrana y el sello; el pasaje de gases disueltos, como por ejemplo dióxido de carbono y amoníaco. Las fallas en la integridad de la membrana o el sello darán lugar a la contaminación del agua producto. Los métodos de control involucran el pretratamiento adecuado de la corriente de agua que ingresa al sistema, la selección de un material de membrana apropiado, el diseño de la membrana y la tolerancia al calor, la higienización periódica y el monitoreo de las presiones diferenciales, la conductividad, los niveles microbianos y el Carbono Orgánico Total.

El desarrollo de unidades de ósmosis inversa que pueden tolerar temperaturas de higienización de agua y también operar eficientemente y de manera continua a temperaturas elevadas ha contribuido enormemente a su capacidad de control microbiano y a prevenir la contaminación biológica. Las unidades de ósmosis inversa pueden emplearse solas o en combinación con unidades de DI y CEDI, así como también con la ultrafiltración para mejorar la operatividad y la calidad del agua.

5.1.10 LUZ ULTRAVIOLETA

El uso de lámparas UV de baja presión que emiten una longitud de onda de 254 nm para el control microbiano se trata en *5.3 Higienización*, pero también está surgiendo la aplicación de luz UV en la purificación química. Esta longitud de onda de 254 nm también es útil para la destrucción del ozono. A longitudes de onda de aproximadamente 185 nm (así como también a 254 nm), las lámparas UV a media presión han demostrado utilidad para la destrucción de los desinfectantes que contienen cloro usados en el agua de alimentación, así como para las etapas intermedias del tratamiento previo del agua. Las altas intensidades de 185 nm independiente, o 254 nm en combinación con otros higienizantes por oxidación, como por ejemplo el peróxido de hidrógeno, se han usado para hacer descender los niveles de carbono orgánico total en los sistemas de distribución recirculantes. Estas sustancias orgánicas se convierten típicamente en dióxido de carbono, que se equilibra en bicarbonato y en ácidos carboxílicos no completamente oxidados, y ambas sustancias se pueden eliminar fácilmente mediante resinas de intercambio iónico de purificación o pulido.

Los aspectos que se deben tener en consideración incluyen una intensidad UV y un tiempo de permanencia inadecuados, la pérdida gradual de la capacidad de emisión UV con el tiempo de vida de la lámpara, la formación gradual de una película que absorbe UV en la superficie de contacto con el agua, la fotodegradación incompleta durante una imprevista hipercloración del suministro de agua, la liberación de amoníaco proveniente de la fotodegradación de cloramina, fallas no evidentes de la lámpara UV y la degradación de la conductividad en los sistemas de distribución que usan lámparas UV de 185 nm.

Las medidas de control incluyen inspecciones regulares o alarmas de emisión para detectar fallas de la lámpara u oclusiones por película, limpieza y secado regular del soporte de la lámpara UV, detectores de cloro ubicados posteriormente en el sistema (cuando se usen para eliminación de cloro), desionizadores de pulido ubicados posteriormente en el sistema (cuando se usen para reducción de carbono orgánico total) y reemplazo regular de la lámpara (aproximadamente cada año). Las lámparas UV generan calor durante la operación, lo cual puede ocasionar fallas en las lámparas o incrementar la temperatura del agua. Se deben tomar precauciones para asegurar que el flujo de agua esté presente para controlar un aumento excesivo de temperatura.

5.1.12 TANQUES DE ALMACENAMIENTO

Los tanques de almacenamiento se incluyen como parte de los sistemas de distribución de agua para optimizar la capacidad del equipo de procesamiento. El almacenamiento también permite el mantenimiento de rutina dentro del sistema de purificación mientras se mantiene un suministro continuo de agua para satisfacer las necesidades de producción. Se necesita tener en cuenta el diseño y las condiciones de operación para impedir o reducir al mínimo el desarrollo de biopelículas, minimizar la corrosión, ayudar a usar la higienización química de los tanques y proteger la integridad mecánica.

Las áreas a tener en cuenta incluyen el crecimiento microbiano o la corrosión ocasionada por una higienización irregular o incompleta y la contaminación microbiana por falta de alarmas en fallas de ruptura de discos ocasionadas por los filtros de ventilación ocluidos por condensado.

Las consideraciones sobre control pueden incluir el uso de tanques cerrados con interiores lisos, la capacidad de rociar el espacio libre superior del tanque usando aspersores en ciclos de recirculación de retorno y el uso de tanques con aislamiento o camisas. Esto reduce al mínimo la corrosión y el desarrollo de una biopelícula y facilita la higienización térmica o química. Los tanques de almacenamiento requieren ventilación para compensar la dinámica del cambio de los niveles de agua. Esto puede lograrse con un soporte de filtro con rastreo térmico y debidamente orientado, equipado con un filtro de membrana hidrófobo de retención microbiana unido a una ventilación atmosférica. Alternativamente, puede emplearse un sistema automático para proporcionar una atmósfera de gas comprimido filtrado por membrana. En ambos casos, se deben usar discos de ruptura equipados con un dispositivo de alarma como una protección adicional para la integridad mecánica del tanque.

5.1.13 SISTEMAS DE DISTRIBUCIÓN

La configuración del sistema de distribución debe permitir el flujo continuo de agua en la cañería por medio de la recirculación. El uso de sistemas o segmentos de sistemas de un solo sentido, sin salida o no recirculantes debe evitarse siempre que sea posible. Si no fuera posible, estos sistemas se deben purgar periódicamente y monitorear con más detenimiento. La experiencia ha indicado que los sistemas de recirculación continua son más fáciles de mantener. Las bombas deben estar diseñadas para que proporcionen condiciones de flujo de turbulencia total para facilitar la distribución exhaustiva del calor (para sistemas higienizados mediante agua caliente), así como para facilitar una distribución exhaustiva de las sustancias químicas higienizantes. El flujo turbulento también parece retardar el desarrollo de biopelículas o reducir la tendencia de estas biopelículas a desprender bacterias al agua. Si se usan componentes redundantes, tales como bombas o filtros, éstos deben estar configurados y deben usarse de manera que se impida la contaminación del sistema.

Los componentes y las líneas de distribución deben tener una pendiente y estar equipados con puntos de drenaje, de modo que el sistema pueda vaciarse por completo. En los sistemas de distribución, se deben evitar las vías muertas (dead legs) y las condiciones de flujo bajo, y los puntos de conexión con válvulas deben tener una relación de longitud con respecto al diámetro de seis o menos. En los sistemas que operan a temperaturas de autohigienización, se deben tomar precauciones para evitar puntos fríos en donde pudiera producirse el desarrollo de biopelícula. Si se quiere que los componentes de drenaje o las líneas de distribución sirvan como estrategia para el control microbiano, también deben estar configurados para permitir un secado completo usando aire comprimido seco debido a que las superficies drenadas, aunque todavía húmedas, aún sustentarán la proliferación de microorganismos. El agua que sale del sistema de distribución no debe retornar al sistema sin pasar antes a través de todo o parte del sistema de purificación.

El diseño de distribución debe incluir la colocación de válvulas de muestreo en el tanque de almacenamiento y en otros sitios, como, por ejemplo, en la línea de retorno del sistema de recirculación de agua. Las conexiones directas a procesos o equipos auxiliares deben estar diseñadas para impedir el flujo inverso hacia el sistema de agua controlado. Las mangueras y los intercambiadores de calor que están unidos en los puntos de uso para suministrar agua no deben degradar la calidad del agua tanto química como microbiológicamente. El sistema de distribución debe permitir la higienización para el control de los microorganismos. El sistema puede operarse de manera continua en condiciones de higienización, o ser higienizado en forma periódica.

5.2 Instalación, Materiales de Construcción y Selección de Componentes

Las técnicas de instalación son importantes porque pueden afectar la integridad mecánica, sanitaria y de corrosión del sistema. La instalación de válvulas debe favorecer el drenaje por gravedad. Los soportes de las cañerías se deben instalar de forma que confieran pendientes apropiadas para el drenaje y estar diseñados para dar soporte a la cañería adecuadamente aun en las condiciones térmicas y de flujo más adversas. Los métodos de conexión de los componentes del sistema—incluyendo unidades de operación, tanques y cañerías de distribución—requieren una atención cuidadosa para excluir potenciales problemas operativos y microbiológicos.

Las soldaduras de acero inoxidable deben proporcionar juntas confiables que posean superficies internas lisas y exentas de corrosión. El acero inoxidable de bajo contenido de carbono, el relleno de alambre compatible, cuando fuera necesario, el gas inerte, las máquinas de soldadura automática, y la inspección regular y la documentación ayudan a asegurar una calidad de soldadura aceptable. La limpieza de seguimiento y la pasivación de superficies metálicas son importantes para eliminar los productos de contaminación y corrosión y restablecer la superficie resistente a la corrosión pasiva.

Los materiales plásticos se pueden fundir (soldar) en algunos casos y también requieren superficies internas lisas y uniformes. Se deben evitar los adhesivos y los disolventes puesto que los mismos pueden potencialmente producir vacíos y sustancias orgánicas extraíbles. Los métodos mecánicos de unión, como, por ejemplo, los conectores de brida, requieren atención para evitar la creación de desviaciones, brechas, penetraciones y vacíos. El uso de materiales plásticos puede contribuir con los niveles de carbono orgánico total.

Las medidas de control incluyen una buena alineación, selección de un tamaño adecuado para las juntas, espaciamiento apropiado, fuerza de sellado uniforme y evitar los accesorios con uniones de rosca.

Se deben seleccionar materiales de construcción que sean compatibles con las medidas de control, tales como la higienización, la limpieza o la pasivación. El intervalo de temperatura es un factor crítico para la elección de materiales apropiados puesto que puede requerirse que las superficies soporten temperaturas elevadas para la operación e higienización del sistema. Si se van a emplear productos químicos o aditivos para limpiar, pasivizar o higienizar el sistema, se deben usar materiales resistentes a estos productos químicos o aditivos. Los materiales deben ser capaces de soportar un flujo turbulento y altas velocidades sin erosionar la película resistente a la corrosión (como por ejemplo la superficie de óxido de cromo pasivo del acero inoxidable) o reducir el espesor de la pared para plásticos. El acabado de los materiales metálicos, como, por ejemplo, del acero inoxidable, ya sea un acabado de fábrica, un pulido hasta cierta textura específica, o un tratamiento de electropulido, debe complementar el diseño del sistema y proporcionar un grado satisfactorio de resistencia a la corrosión y al desarrollo microbiano. El acabado también debe ser un material que se pueda higienizar con productos químicos. El equipo auxiliar y los accesorios con uniones que requieran sellos, juntas, diafragmas, medios de filtración y membranas deben excluir materiales que permitan la posibilidad de extracción de sus componentes, la descamación y el desarrollo microbiano. Los materiales aislantes expuestos a las superficies de acero inoxidable deben estar exentos de cloruros para evitar el fenómeno de fisura corrosiva por estrés, ya que puede producir la contaminación del sistema y la destrucción de los tanques y de componentes críticos del sistema.

Las especificaciones son importantes para asegurar la selección adecuada de materiales y sirven como una referencia para la calificación y el mantenimiento del sistema. La información, tal como los informes metalúrgicos del fabricante de acero inoxidable y los informes referentes a la composición, clasificación y capacidad de manejo de materiales para sustancias no metálicas se debe revisar para constatar su aptitud y retenerse como referencia. La selección de componentes (equipo auxiliar) se debe realizar asegurándose de que no generen una fuente de ingreso de contaminación. Se deben construir intercambiadores de calor para evitar filtraciones de medio de transferencia de calor al agua para uso farmacéutico y para el caso de los diseños de intercambiadores de calor en los que la prevención puede fallar, deben existir medios para detectar fugas. Las bombas deben tener un diseño sanitario con sellos que impidan la contaminación del agua. Las válvulas deben poseer superficies internas lisas con el asiento y el dispositivo de cierre expuestos a la acción de descarga del agua como ocurre, por ejemplo, con las válvulas de diafragma. Se debe evitar el empleo de válvulas con cámaras o dispositivos de cierre (p.ej., esféricas, de tapón, de compuerta, de globo) que se desplacen entrando y saliendo de las áreas de flujo.

5.3 Higienización

En los sistemas de agua, el control microbiano se logra principalmente mediante prácticas de higienización. Los sistemas se pueden higienizar empleando medios térmicos o (foto)químicos.

5.3.1 HIGIENIZACIÓN TÉRMICA

Los enfoques térmicos para la higienización del sistema incluyen la circulación periódica o continua del agua caliente y el uso de vapor. Las temperaturas de uso más común para higienización térmica están en el intervalo de 65°–80°. La recirculación de agua a temperaturas de al menos 65° en la ubicación más fría del sistema de distribución se ha usado de forma efectiva en sistemas de distribución de acero inoxidable cuando se presta atención a la uniformidad y distribución de tales temperaturas de autohigienización. Estas técnicas están limitadas a sistemas compatibles con las altas temperaturas que se requieren para lograr la higienización. El uso frecuente de higienización térmica a temperaturas apropiadas debe eliminar la necesidad de otros métodos de higienización.

No se recomienda el uso de métodos térmicos a temperaturas superiores a 80°, debido a que no añaden nada al control microbiano del sistema o a la reducción de biopelícula. Algunos métodos (p.ej., higienización con vapor, circulación de agua caliente a temperaturas $\geq 100^\circ$) pueden ser menos efectivos o incluso destructivos debido a la necesidad de eliminar condensado o de manipular componentes del sistema, a estrés en los materiales de construcción, filtros deformados y su impacto adverso sobre los instrumentos.

Aunque los métodos térmicos controlan el desarrollo de biopelículas al inhibir continuamente su crecimiento o en el caso de aplicaciones intermitentes, al matar los microorganismos dentro de las biopelículas que se desarrollan, no son eficaces para eliminar las biopelículas que ya se han establecido. Las biopelículas con microorganismos ya muertos pero intactas pueden convertirse en una fuente de nutrientes para un nuevo crecimiento de la biopelícula después de que las condiciones de higienización se eliminan o cesan. En los casos de higienizaciones térmicas poco frecuentes que permiten el desarrollo de biopelículas entre tratamientos, puede ser más efectiva una combinación de tratamiento térmico de rutina y suplemento periódico con higienización química. Cuanto más frecuente sea la higienización térmica, más probable será que se pueda eliminar la oportunidad de que una biopelícula vuelva a desarrollarse y crecer.

5.3.2 HIGIENIZACIÓN QUÍMICA

Se pueden emplear métodos químicos, dependiendo de su compatibilidad, sobre una amplia variedad de materiales de construcción. Por lo general, estos métodos emplean agentes oxidantes, tales como ozono, peróxido de hidrógeno, ácido peracético o combinaciones de éstos. Los compuestos halogenados pueden ser higienizantes eficaces, pero son menos agresivos que los agentes oxidantes, y pueden ser difíciles de eliminar por lavado del sistema. Los agentes químicos podrían no penetrar la matriz completa de la biopelícula o no extenderse en todas las ubicaciones de la biopelícula (por ejemplo, en grietas en accesorios con juntas) y pueden no inactivar por completo las biopelículas. Los compuestos, tales como ozono, peróxido de hidrógeno y ácido peracético, oxidan las bacterias y biopelículas con peróxidos muy reactivos y forman radicales libres muy reactivos (en particular, radicales hidroxilos). La breve vida media del ozono en particular, y su limitación con respecto a las concentraciones que se pueden lograr, requiere su adición continua durante el proceso de higienización. El peróxido de hidrógeno y el ozono se degradan rápidamente en agua y oxígeno; y el ácido peracético se convierte en oxígeno y ácido acético. La facilidad de degradación del ozono en oxígeno usando luces UV de 254 nm en circuitos circulantes permite usarlo de forma efectiva para la higienización continua en tanques de contención e intermitentemente (p.ej., a diario o semanalmente) en los circuitos de distribución. La naturaleza altamente reactiva del ozono requiere el uso de materiales y componentes del sistema que son incluso más resistentes a la oxidación que aquellos típicamente usados con los otros agentes oxidantes.

Es importante tener en cuenta que los microorganismos en una biopelícula bien desarrollada pueden ser muy difíciles de matar, incluso usando productos químicos oxidantes agresivos. Cuanto menos desarrollada y, por lo tanto, más fina sea la biopelícula, más efectiva será la inactivación de la biopelícula. Por lo tanto, el control microbiano óptimo se logra mediante el uso de productos químicos oxidantes con una frecuencia que no permita un desarrollo significativo de biopelícula entre los tratamientos.

La validación de la higienización química requiere demostrar la concentración química adecuada en la totalidad del sistema, la exposición de todas las superficies húmedas, incluyendo el cuerpo de las válvulas de punto de uso y la completa eliminación del higienizante del sistema al completarse el tratamiento. La validación de los métodos para la detección y cuantificación de residuos del higienizante o los productos de su degradación objetables es una parte esencial del programa de validación.

5.3.3 HIGIENIZACIÓN UV

La luz UV en línea a una longitud de onda de 254 nm también se puede usar para "higienizar" de manera continua solo el agua que circula en el sistema, pero el tamaño de estos dispositivos debe determinarse adecuadamente para el flujo de agua. Tales dispositivos inactivan un alto porcentaje (pero no el 100%) de los microorganismos que fluyen a través del dispositivo, pero no se pueden usar directamente para controlar la biopelícula existente en ubicaciones previas o posteriores a la del dispositivo. Sin embargo, cuando se suma a las tecnologías de higienización térmica o química convencional o se ubica inmediatamente antes de un filtro de retención microbiana, la luz UV es más efectiva y puede prolongar el intervalo entre las higienizaciones requeridas del sistema.

5.3.4 PROCEDIMIENTOS DE HIGIENIZACIÓN

Las etapas de higienización requieren validación para demostrar la capacidad de reducir y retener la contaminación microbiana a niveles aceptables. La validación de los métodos térmicos debe incluir un estudio de distribución del calor para demostrar que las temperaturas de higienización se logran en todo el sistema, incluyendo el cuerpo de las válvulas de punto de uso, puertos de muestreo, bifurcaciones del instrumento, así como accesorios, acoplamientos y adaptadores, basándose en la convección del agua y la conducción térmica en los materiales del sistema para transferencia de calor a superficies humedecidas.

La frecuencia de la rutina de higienización debe estar avalada por los resultados del seguimiento microbiano del sistema. Se deben emplear las conclusiones obtenidas del análisis de tendencias de los datos microbiológicos como el mecanismo de alarma cuando se requiera mantenimiento extraordinario del sistema. La frecuencia de la rutina de higienización debe establecerse de tal manera que el sistema opere en un estado de control microbiológico y no exceda regularmente los Niveles de Alerta y Acción (ver 9.4 *Definición de Niveles de Alerta y Acción y Especificaciones*).

5.4 Operación, Mantenimiento y Control

Se debe establecer un programa de mantenimiento preventivo que asegure que el sistema de agua permanece en un estado de control. El programa debe incluir lo siguiente: 1) los procedimientos para operar el sistema; 2) los programas de seguimiento de los atributos de calidad críticos y de las condiciones operativas que incluyan la calibración de instrumentos críticos; 3) un programa periódico de higienización; 4) el mantenimiento preventivo de los componentes y 5) el control de cambios en el sistema mecánico y las condiciones de funcionamiento.

5.4.1 PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS

Los procedimientos operativos para el sistema de agua y para la realización del mantenimiento de rutina y las acciones correctivas deben estar por escrito; éstos además deben definir cuándo es necesaria una acción. Los procedimientos deben estar bien documentados y deben detallar la función de cada tarea, asignando las personas responsables del cumplimiento del trabajo y describiendo cómo se debe realizar el trabajo, e identificar parámetros operativos aceptables. La efectividad de estos procedimientos debe evaluarse durante la validación del sistema de agua.

5.4.2 PROGRAMA DE MONITOREO DEL PROCESO

Un programa de monitoreo del proceso debe establecer los atributos de calidad críticos y los parámetros operativos que se documentan y monitorean. El programa puede incluir una combinación de sensores y de instrumentos automáticos en línea (p.ej., para la temperatura, el carbono orgánico total, la conductividad, la dureza y el cloro), documentación manual o automática de parámetros operativos (p. ej., las velocidades de flujo o caída de presión en el lecho de carbón, el filtro o la unidad de ósmosis inversa) y pruebas de laboratorio (p.ej., los recuentos microbianos totales). Se deben incluir la frecuencia de muestreo, el requisito para evaluar resultados de prueba y la necesidad de iniciar medidas correctivas.

5.4.3 CONTROL MICROBIANO DE RUTINA

La higienización puede ser integral a la operación y el mantenimiento, y requerirse de forma rutinaria, dependiendo del diseño del sistema y de las unidades seleccionadas de operación, para mantener el sistema en un estado de control microbiano. Las tecnologías de higienización se han descrito anteriormente en mayor detalle en 5.3 *Higienización*.

5.4.4 MANTENIMIENTO PREVENTIVO

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

5.4.5 CONTROL DE CAMBIOS

Se debe controlar la configuración mecánica, las condiciones operativas y las actividades de mantenimiento del sistema de agua. Se deben evaluar los cambios propuestos, considerando su impacto en el sistema total. Se debe determinar la necesidad de recalificar el sistema después de efectuados los cambios. Después de tomar una decisión que modifique un sistema de agua, se deben revisar los planos, manuales y procedimientos afectados. Las partes u operaciones del sistema de agua que se ven afectadas por la modificación deben ser analizadas para demostrar un estado de control continuo. El grado y la duración del análisis deben relacionarse con el impacto del riesgo del cambio al sistema.

ANEXO N°8
REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO RTCA 11.03.42:07.
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, MEDICAMENTOS DE USO HUMANO,
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA. < APARTADO 9 EQUIPO, ÍTEM 9.3 SISTEMA DE AGUA >

9.3 Sistema de agua

9.3.1 Suministro.

Debe tener un suministro de agua potable que le permita satisfacer sus necesidades.

9.3.2 De la calidad del agua.

Todo laboratorio de productos farmacéuticos debe contar con un sistema de tratamiento de agua que le permita obtener agua de calidad que cumpla con las especificaciones de los libros oficiales para la producción de sus productos.

9.3.3 Del monitoreo de los sistemas de suministro de agua.

Los sistemas de suministro, tratamiento de agua y el agua tratada, deben ser monitoreados. Deben mantenerse registros del monitoreo y de las acciones realizadas.

9.3.4 Del mantenimiento del sistema.

El sistema de tratamiento de agua debe estar sujeto a mantenimiento planificado y monitoreo.

9.3.5 De las especificaciones.

Para la producción de los productos y el enjuague final en la limpieza de los recipientes y equipos, se debe usar agua que cumpla con las especificaciones de los Libros Oficiales.

9.3.6 Del almacenamiento y sus condiciones

Los tanques o cisternas para almacenamiento de agua potable y de agua calidad farmacéutica deben cumplir con condiciones que aseguren su calidad. Para los mismos, debe haber procedimientos escritos para la limpieza, sanitización y control; debe registrarse la frecuencia, las acciones llevadas a cabo (rutinarias o correctivas) y los puntos de muestreo. El almacenamiento del agua de calidad farmacéutica, no debe ser mayor de 24 horas o mantenerla en recirculación.

9.3.7 De los controles.

Deben realizarse y registrarse los controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable y agua calidad farmacéutica, con la frecuencia necesaria.

ANEXO N°9
COSTO APROXIMADO DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO PROPUESTO.

Elemento	Costo inicial estimado
1. Tanque de agua potable	n/a
2. Clorinador	\$300.00
3. Bomba de suministro	\$500.00
4. Filtro de arena	\$100.00
5. Filtro de carbón activado	\$300.00
6. Suavizador	\$300.00
7. Salmuera	\$250.00
8. Dosificador de Antiescalante	\$500.00
9. Lámpara UV	\$500.00
10. Filtro de Sedimentos de 1 micrómetro	\$400.00
11. Sistema de Osmosis Inversa	\$5000.00
12. Lámpara UV	\$500.00
13. Electrodeionizador	\$15000.00
14. Filtro microbiológico	\$400.00
15. Lámpara UV	\$500.00
16. Tanque de Agua Purificada USP 500 Litros	\$4000.00
17. Bomba de distribución	\$2000.00
18. Lienzo de agua de acero inoxidable 316L	\$10000.00
19. Lámpara UV en lienzo	\$2000.00
20. Punto de uso	\$500.00
Total	\$43050.00

Simbología:

Letras color morado: Etapas de pretratamiento

Letras color verde: Etapas de tratamiento

Letras de color azul: Lienzo o distribución del agua.

Costo no incluye impuestos y posibles gastos adicionales de materiales y mano de obra en instalación, solo se refleja el costo actual promedio de mercado en el año 2023 de cada operación unitaria del sistema.

ANEXO N°10
“REQUERIMIENTOS DE USUARIO”

1 REQUERIMIENTOS

Especifique: (x) Planta () Laboratorio () Almacén () otro

1.1 DESCRIPCIÓN

La instalación de sistema de distribución de agua purificada (loop) consta de:

- Desmontaje de elementos actuales de purificación de agua desmineralizada, actividad que realizará el personal del Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador
- Instalación del sistema de purificación y distribución del loop de agua: de acuerdo a plano de diseño
- Proceso de soldadura orbital, deben realizarse cortes, y soldaduras de tuberías, dejar evidencia con fotos y videos de baroscopio, el soldador debe presentar evidencia de la calificación del mismo.

1.2 REQUERIMIENTOS TÉCNICOS DEL SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA (LOOP)

ERU	Descripción del requerimiento	Observaciones
1.2.1 Bomba centrífuga sanitaria	1 hp, 240 v, 316 L	Proporcionada por Proveedor
1.2.2 Tanque de almacenamiento 500 Litros	Acero inoxidable 316 L	Proporcionada por Proveedor
1.2.3 Codos Clamp	1 “, acero inoxidable	Proporcionada por Proveedor
1.2.4 Válvulas de diafragma tipo U	1”, sanitaria 316 L	Proporcionada por Proveedor
1.2.5 Férula a soldar acero inoxidable	1”, sanitaria 316L	Proporcionada por Proveedor
1.2.6 Abrazadera de acero inoxidable	1”, acero inoxidable 304	Proporcionada por Proveedor
1.2.7 Empaques	1”, silicone	Proporcionada por Proveedor
1.2.8 Tubería de acero inoxidable 316 L	1”, acero inoxidable 316L	Proporcionada por Proveedor
1.2.9 Tee clamp	1”, acero inoxidable 316 L	Proporcionada por Proveedor
1.2.10 Hanger acero inoxidable	20”, acero inoxidable 304	Proporcionada por Proveedor
1.2.11 Hanger acero inoxidable	10”, acero inoxidable 304	Proporcionada por Proveedor
1.2.12 Lámpara UV	20 GPM, 250 nm	Proporcionada por Proveedor
1.2.13 Spray Ball	Sanitaria, acero inoxidable 316 L	Proporcionada por Proveedor
1.2.14 Válvula de rápida apertura	1”, acero inoxidable 316 L	Proporcionada por Proveedor

1.3 REQUERIMIENTOS TÉCNICOS DE DISTRIBUCIÓN (LOOP) Y ALMACENAMIENTO

ERU	Descripción del requerimiento	Observaciones
1.3.1 Nivel del tanque de agua purificada 500 litros	Debe tener transductores de presión calibrados conectados a un PLC. Debe detectar el nivel de agua purificada dentro del tanque, el agua purificada está en el límite inferior establecido debe enviar una señal para activar el sistema de tratamiento y producir agua purificada y una vez se tenga el nivel máximo establecido se debe detener.	Proporcionada por Proveedor
1.3.2 Velocidad del agua en el loop	Velocidad de flujo 4 – 5 Litros por minuto	
1.3.3 Prueba hidrostática en la tubería del loop	Ausencia de fugas	
1.3.4 Parámetros de calidad en loop en línea	Carbono orgánico total (TOC) <= 500 ppb Conductividad <= 1. 3 µS/cm	

Fuente: Elaboración propia

1.4 REQUERIMIENTOS AMBIENTALES

ERU	Aplica	No Aplica	Observaciones
1.4.1 Temperatura		x	
1.4.2 Humedad Relativa		x	
1.4.3 Radiofrecuencia		x	
1.4.4 Vibraciones		x	
1.4.5 Otros:			

Fuente: Elaboración propia

1.5 REQUERIMIENTOS DOCUMENTALES.

ERU	Aplica	No Aplica	Observaciones
1.5.1 Propuesta técnica y presupuesto de inversión	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.2 Aprobación de propuesta técnica	X		Director técnico
1.5.3 Manual de instalación, operación y mantenimiento del sistema de distribución	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.4 Diagrama de tubería e instrumentación del sistema de distribución	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.5 Diagrama isométrico del sistema de distribución	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.6 Diagrama de Planta trayectoria de tubería	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.7 Plano de soldaduras	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.8 Plano de pendientes en el sistema de distribución	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.9 Certificado de calibración de equipo de soldadura	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.10 Diploma del soldador / Diploma de inspección de soldadura	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.11 Copia autorizada de la calificación de los procedimientos de soldadura	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.12 Tickets de soldadura, reporte de cupones de soldadura, reporte de soldadura orbital.	X		Proporcionada por Proveedor

Fuente: Elaboración propia

ERU	Aplica	No Aplica	Observaciones
1.5.13 Informe de boroscopia documentada del 10%	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.14 Informe de funcionamiento de sprayball	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.15 Reporte técnico de pasivación y sanitización	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.16 Informe de prueba de efectividad de pasivación.	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.17 Ficha técnica del gas Argon		X	
1.5.18 Certificados de materiales construcción	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.19 Certificados de calibración instrumentos críticos		X	
1.5.20 Listado de repuestos y especificación funcional de los componentes	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.21 Reporte técnico y puesta en marcha	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.22 Reporte de pruebas de desempeño. Verificación de parámetros. Prueba hidrostática Velocidad y tipo de flujo. Prueba de simultaneidad Pruebas de calidad: TOC y conductividad	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.23 Verificación de parámetros de control al ingreso y salida del sistema de agua	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.24 Plan de mantenimiento preventivo	X		Proporcionada por Proveedor
1.5.25 Otros: Capacitación del uso del sistema de distribución y manejo y operación del sistema, emisión de diplomas.	X		Proporcionada por Proveedor

Fuente: Elaboración propia

1.6 REQUERIMIENTOS DE SEGURIDAD

ERU	Se requiere	No se requiere	Observaciones
1.6.1 Instalación: Durante los trabajos de instalación se llevan a cabo las acciones previstas en el plan de seguridad y salud de los trabajadores	X		
1.6.2 Recurso preventivo: El proveedor de la instalación nombrará un recurso preventivo, encargado de supervisar las labores críticas durante la ejecución de la instalación.	X		
1.6.3 Elementos de protección: El proveedor propondrá elementos de protección necesarios a emplear durante la ejecución de las operaciones	X		
1.6.4 Seguridad eléctrica: La instalación eléctrica contará con todas las regulaciones.	X		
1.6.5 Operaciones de mantenimiento: Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben suponer ningún peligro para la calidad de los productos.	X		

Fuente: Elaboración propia

1.7 REQUERIMIENTOS TÉCNICOS Y VALIDACIÓN

ERU	Se requiere	No se requiere	Observaciones
1.7.1 Pruebas de aceptación en fabrica (FAT)		X	
1.7.2 Pruebas de aceptación en sitio (SAT)	X		
1.7.3 Garantía	X		1 año
1.7.4 Soporte Técnico	X		
1.7.5 Calificación de Diseño	X		
1.7.6 Calificación de Instalación	X		
1.7.7 Calificación de Operación	X		
1.7.8 Calificación de Desempeño	X		
1.7.9 Gestión de riesgos	X		
1.7.10 Alta del equipo	X		Después de fase 2 de validación de desempeño

Fuente: Elaboración propia

1.8 REQUERIMIENTOS REGULATORIOS

ERU	Aplica	No aplica	Observaciones
Reglamento técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 16 Validación	X		16.4 De la calificación y validación, F) sistema de agua
Informe 36 WHO Good Manufacturing practices: Water for pharmaceutical use	X		

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N°11
“PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR PARA REALIZAR PROCEDIMIENTOS DE
OPERACIÓN”

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

<p style="text-align: center;"><u>Título:</u> PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR PARA REALIZAR PROCEDIMIENTOS DE OPERACION</p>	Código: PEO-EQ-9.3-01-00
	Edición: Inicial
	Vigente desde: Enero de 2023
	No. Total de Páginas: 13

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
<p style="text-align: center;">Melvin Antonio de la Cruz Alvarado</p>	<p style="text-align: center;">Mario Enrique Anaya Pineda</p>	<p style="text-align: center;">Sergio Armando Maravilla Miranda</p>
Firma:	Firma:	Firma:
Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

HOJA DE CONTROL DE MODIFICACIONES

Edición	Fecha	Descripción de la Modificación
00	Enero de 2023	Edición Inicial

GENERALES

OBJETO Y FINALIDAD	Establecer un procedimiento para elaborar, codificar, revisar, autorizar, distribuir y controlar los procedimientos normalizados de trabajo que cumplan con Buenas Prácticas de manufactura y establecer la estructura que debe tener todo procedimiento de trabajo de la Droguería.
AMBITO DE APLICACION	Desde que se genere o revise un documento, ya sea procedimiento o registro hasta la autorización y posterior control de toda la documentación.
RESPONSABILIDAD	Es responsabilidad de las personas involucradas en la elaboración de procedimientos estandarizados el cumplimiento de este procedimiento.
CONTENIDOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definiciones 2. Procedimiento 3. Frecuencia
REGISTROS	Registro de Difusión de Procedimientos R-9.30100-01 Registro de Control de Procedimientos R-9.30100-02

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

CONTENIDO

1. DEFINICIONES:

- **PROCEDIMIENTO:** Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento. (Fuente: Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07)
- **PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR:** Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que son específicas para un producto o material determinado. (Fuente: Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07)
- **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA:** Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad. (Fuente: Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07)

2. PROCEDIMIENTO:

2.1 GENERALIDADES

- 2.1.1 Los Procedimientos deberán ser escritos en lo posible con letra tipo “Times New Roman” tamaño 12, con interlineado de 1.15.
- 2.1.2 En la parte descriptiva se escribirán los elementos con mayúscula y negritas.
- 2.1.3 Si es necesario resaltar información dentro de los procedimientos se pueden utilizar la opción de **negrita**, *cursiva* o subrayado sin perder el orden del procedimiento.
- 2.1.4 Pueden incorporarse tablas, tablas de datos, fotos, imágenes, en la parte descriptiva del Procedimiento, los que deben de identificarse como figura x, tabla x.
- 2.1.5 También pueden utilizarse formatos, tablas, tablas, fotos, imágenes como anexo.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.1.6 Cuando se agregue un formato para obtener registro, en lo posible hacer una descripción general de cómo se completa la información requerida de estos, o debe ser detallada en la capacitación de este después de su autorización.

2.2 ELABORACION, REVISION Y AUTORIZACION DE UN PROCEDIMIENTO.

2.2.1 Un Procedimiento puede ser elaborado por la persona encargada del proceso o persona delegada para tal fin.

2.2.2 Este proceso seguirá el siguiente orden:

- a) La persona encargada de la elaboración digitara el documento siguiendo los lineamientos de este procedimiento, el documento escrito será llamado “borrador”, este lo compartirá con el compañero para su revisión.
- b) El compañero tendrá que revisar el borrador del procedimiento teniendo los lineamientos de este procedimiento, en el caso de que no estuviera conforme o faltare alguna información se le comunicara a la persona que lo elaboro porque realice el cambio, si este no presenta observaciones el firma y fecha de revisado y envía al encargado de autorizar el procedimiento para revisión.
- c) El asesor o persona a cargo de la investigación le dará la última revisión al documento si este no tuviere ninguna observación lo firmara y autorizara, en el caso de tener observaciones se regresara y al que levanto el procedimiento y realizara las correcciones pertinentes.
- d) Dicho procedimiento después de pasar el proceso de revisión y autorización las firmas de los mismos pueden ser en formato físico o digital.

2.3 ESTRUCTURA DE UN PROCEDIMIENTO

2.3.1 PARTE IDENTIFICATIVA: En esta parte se indican los elementos que identifican un procedimiento y se dividen en 3 partes: Encabezado, Portada y pie de página.

- a) **ENCABEZADO:** Información general en todas las páginas del Procedimiento que contiene los siguientes elementos:

- Logos de la institución

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

- Nombre de la institución
- Tipo de Documento
- Nombre del procedimiento
- Fecha de próxima revisión
- Fecha de elaboración

b) **PORTADA:** Es la primera página numerada, contiene los siguientes elementos:

- Tipo de Documento
- Título
- Código
- Edición y Vigencia desde
- Número total de paginas
- Firma y fecha de la persona que elaboró el Documento
- Firma y fecha de la persona que revisó el Documento
- Firma y fecha de la persona que autorizó el Documento

c) **PIE DE PAGINA:** Información intrínseca del procedimiento, el cual contiene los siguientes elementos:

- Código
- Nombre del procedimiento
- Edición / Vigencia desde
- Numero de página

2.3.2 PARTE DESCRIPTIVA

Conformado por los elementos que debe contener la estructura de un Procedimiento: **HOJA DE CONTROL DE MODIFICACIONES, GENERALES Y CONTENIDO**. Si alguno no es utilizado, se coloca “**No Aplica**”, para mantener siempre la estructura y numeración.

2.3.2.1 El contenido de cada elemento será el siguiente en generalidades:

1. **HOJA DE CONTROL DE MODIFICACIONES:** Historial de los cambios que ha sufrido el procedimiento, contiene el número de edición, fecha y la descripción

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

de modificaciones, en caso de ser la primera en crearse se colocara edición 00 en descripción de la modificación será “Edición Inicial”.

2. **OBJETO Y FINALIDAD:** indica el fin que se desea alcanzar con la realización o aplicación del procedimiento. Puede ser uno o más objetivos.
3. **AMBITO DE APLICACION:** Se toma en consideración, áreas, equipos o sistemas que se verán influenciados por la aplicación del Procedimiento.
4. **RESPONSABILIDAD:** Indica el compromiso asignado de las actividades a realizar para cada una de las áreas al personal involucrado.
5. **CONTENIDO:** indica el procedimiento que es la descripción de pasos a seguir con un lenguaje claro y comprensible, que indique la acción u operación en orden lógico y cronológico, además puede contener definiciones de conceptos y la frecuencia en que se realiza el procedimiento, este apartado contendrá las siguientes partes: Definiciones, Procedimiento, Frecuencia.
6. **REGISTROS:** son los formatos que utiliza el procedimiento.

2.4 VIGENCIA DE LOS PROCEDIMIENTOS

2.4.1 La vigencia de los Procedimientos será de 3 años.

2.4.2 Cuando la vigencia de un Procedimiento esté por finalizar (1 mes antes) la Unidad a cargo deberá iniciar su actualización o reedición.

2.5 DIFUSIÓN DE DOCUMENTOS

2.5.1 Una vez autorizado el procedimiento, las personas a cargo del procedimiento deberá programar la fecha de difusión del mismo, se proporcionara dichos documentos a las personas interesadas a la investigación por medios digitales o por medio USB o micro-sd, dejando evidencia en el Registro de Difusión (Anexo 1) el cual consta de las siguientes partes:

- a) Nombre del Registro

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

- b) Código del Documento
- c) Nombre del documento
- d) Fecha de lectura del procedimiento
- e) Nombre del participante
- f) Firma del participante
- g) Área o departamento
- h) Firma de la persona que difunde el documento
- i) Número de pagina

2.5.2 El control de los registros de difusión será por medios digitales, como formularios u otros que sean necesarios.

2.6 CONTROL Y DISTRIBUCION DE LOS PROCEDIMIENTOS

2.6.1 Los Procedimientos firmados de autorizados deben ser archivados y administrados por el Jefe químico de la Facultad de Químico y Farmacia de la Universidad de El Salvador

2.6.2 Se llevará un control de los Procedimientos emitidos y autorizados en una “Lista maestra de Procedimientos y Documentos”.

2.6.3 La distribución de las Copias Autorizadas será de carácter obligatorio que las soliciten las personas involucradas en los procesos. Se llevará un control de los Procedimientos emitidos en una “Lista maestra de Procedimientos y Documentos”.

2.6.4 Las copias serán clasificadas de la siguiente manera:

- a) **COPIAS AUTORIZADAS:** Distribuidos internamente a los sectores de aplicación del Procedimiento, estas deben estar en los lugares de utilización, serán selladas con la leyenda copia autorizada con tinta verde, tendrá fecha de entrega y el número de copia.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

b) COPIAS NO CONTROLADAS: Estas copias son emitidas previa autorización del Jefe Químico y son distribuidas a entes regulatorios y/o líderes de procesos que lo soliciten. Estas copias deberán devolverse al Jefe Químico para ser destruidas inmediatamente.

c) “COPIA OBSOLETA”: Toda copia distribuida deberá documentarse en el “Registro de Control de Documentos” (Anexo 2).

2.7 ARCHIVOS ELECTRONICOS DE LOS PROCEDIMIENTOS

El Jefe Químico es el encargado de controlar y distribuir todos los procedimientos físicos y electrónicos. En el caso particular de los archivos electrónicos tiene acceso únicamente el Jefe Químico.

2.8 CAMBIOS, ACTUALIZACIONES, MODIFICACION Y REEDICION DE LOS PROCEDIMIENTOS

2.8.1 Los cambios, actualizaciones, modificaciones y reedición de un procedimiento se ejecutarán con los siguientes criterios:

- Si en el uso del procedimiento se identifica que se omitió un paso importante.
- Si el proceso sufre cambios significativos.
- Si hay una nueva técnica de trabajo o cambio de algún material significativo descrito del procedimiento.
- Si la vigencia del procedimiento está por finalizar.
- Por errores de digitación u observaciones de revisión de este procedimiento.

2.8.2 Cuando un procedimiento sufra algún cambio deberá seguirse el mismo procedimiento de un procedimiento nuevo (Ver numeral 2.2.2)

2.9 CODIFICACION DE LOS DOCUMENTOS

2.9.1 Cada documento es identificado por un código alfanumérico:

PEO-WW-XX-YY-ZZ

PEO-EQ-9.3-01-00 “Procedimiento estándar para realizar procedimiento de operación”
(Ed. Inicial / Enero de 2023)

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PROCEDIMIENTO ESTANDAR PARA REALIZA PROCEDIMIENTOS DE OPERACION			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.9.2 Subcódigo de Primer Orden: son cuatro letras asignadas según el tipo de Documento:

- PEO= Procedimiento Estándar de Operación

2.9.3 Subcódigo de segundo orden: son 2 letras asignadas según el capítulo del RTCA 11.03.42:07 “PRODUCTOS FARMACEUTICOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA”:

- WW (EQ) = Equipo

2.9.4 Subcódigo de tercer orden: es un número en el cual los primeros dos dígitos indican el capítulo:

- XX (9.3) = Sistema de agua.

2.9.5 Subcódigo de cuarto orden: es el número asignado según se elaboran los procedimientos es decir es el orden correlativo:

- YY (01) = Indica el primer procedimiento levantado

2.9.6 Subcódigo de quinto orden: es el número asignado según su edición:

- ZZ (00) = Me indica que es edición inicial, en caso que fuera 01 indica que se realizaron las primeras actualizaciones del procedimiento.



2.9.4 Formatos de Registros para Procedimiento Estándar de Operación (PEO): Están codificados alfanuméricamente de la siguiente forma:

R-XXXXXX-YY

2.9.4.1 Subcódigo de Primer Orden: el primer Subcódigo, estará formado por la letra R, que identifican el tipo de documento como Registro.


2.9.4.2 Subcódigo de Segundo Orden: el segundo Subcódigo, XXXXXX, separado del primero por un guion, es un número de seis dígitos que indica el número del Procedimiento Estándar de Operación al que se encuentra relacionado el registro a codificar.

ANEXO N°12
**“PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR DEL SISTEMA DE
TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA”**

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

<u>Título:</u> SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA	Código: PEO-EQ-9.3-02-00
	Edición: Inicial
	Vigente desde: Enero de 2023
	No. Total de Páginas: 28

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Melvin Antonio de la Cruz Alvarado	Mario Enrique Anaya Pineda	Sergio Armando Maravilla Miranda
Firma:	Firma:	Firma:
Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

HOJA DE CONTROL DE MODIFICACIONES

Edición	Fecha	Descripción de la Modificación
00	Enero de 2023	Edición Inicial

GENERALES

OBJETO Y FINALIDAD	Que el Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador posea un sistema de tratamiento de agua que cumpla con las especificaciones de los libros oficiales para su producción.
AMBITO DE APLICACION	A todas aquellas personas que están íntimamente involucradas con el sistema de tratamiento y loop de agua
RESPONSABILIDAD	Es responsabilidad de la persona designada velar y garantizar el buen funcionamiento del sistema.
CONTENIDOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definiciones 2. Procedimiento 3. Frecuencia
REGISTROS	A/N

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

CONTENIDO

1. DEFINICIONES:

- **Agua de Calidad farmacéutica o purificada:** es el agua tratada que se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, tal como la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral (Fuente: Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07).



2. PROCEDIMIENTO:

2.1 Generalidades.

Para la producción de los productos y el enjuague final en la limpieza de los recipientes y equipos, se debe usar agua que cumpla con las especificaciones de los libros oficiales es por ellos que se debe de tomar todas las operaciones unitarias y tener en cuenta su uso mantenimiento y todo aquello que sea de suma importancia para obtener agua de mejor calidad.

La calidad del agua es muy importante para el rendimiento óptimo del sistema UV. Se recomiendan los siguientes niveles para la instalación:

Calidad del agua y minerales	Nivel
Hierro	< 0,3 ppm (0.3 mg/L)
Dureza *	< 7 gpg (120 mg/L)
Turbiedad	< 1 NTU
Manganeso	< 0,05 ppm (0,05 mg/L)

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Taninos	< 0,1 ppm (0,1 mg/L)
Transmisión UV	>75 %

*cuando la dureza total es inferior a 7 gpg, la unidad UV debería funcionar de manera eficaz, siempre y cuando la vaina tubular de cuarzo se limpie periódicamente. Si la dureza total supera los 7 gpg, el agua se debería ablandar. Si la química del agua presenta niveles superiores a los indicados anteriormente, se recomienda realizar un tratamiento previo adecuado para corregir estos problemas del agua antes de instalar el sistema de desinfección UV. El tratamiento previo adecuado es fundamental para el correcto funcionamiento del sistema de desinfección UV.

A continuación se detalla cada uno de los elementos relacionados al sistema de tratamiento de agua purificada.



2.2 Lámpara Ultravioleta:

Modelo Validado de acuerdo con la normativa NSF estándar VIQUA (30mJ/cm²), para el loop de agua, modelos: S5Q-PA,VH410

2.2.1 Precauciones de Seguridad:

2.2.1.1 Descarga Eléctrica: para evitar posibles descargas eléctricas, se deben tomar precauciones debido a la presencia de agua cerca de los equipos eléctricos. A menos que surja una situación que se indique explícitamente en las secciones de mantenimiento y solución de problemas. No intente realizar reparaciones usted mismo.

2.2.1.2 Conexión a tierra: este equipo se debe conectar a tierra. En el caso que se produzca un fallo o una avería, la conexión a tierra proporciona una ruta de menor resistencia de la corriente eléctrica para reducir el riesgo de descarga eléctrica. Este sistema viene equipado con un cable con conductor y toma de conexión a tierra. La toma se debe enchufar a una toma de corriente instalada correctamente, con conexión a tierra, de acuerdo con las leyes y normativas locales. La conexión inadecuada del conductor de conexión a tierra del equipo puede resultar en riesgo de electrocución. No modifique la toma que se suministra con este sistema. Si no cabe en la toma de corriente debe cambiarse dicha toma. No use ningún tipo de adaptador con este sistema.


	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.2.1.3 Protección de interruptor de circuito de fallos de conexión a tierra: este sistema se debe conectar únicamente a un receptáculo de control adecuadamente conectado a tierra y protegido mediante un interruptor de circuito de fallos de conexión a tierra (GFCI) o que un dispositivo de corriente residual (RCD) tenga una corriente operativa residual nominal que no supere los 30 mA. Inspeccione el funcionamiento del GFCI según el programa de mantenimiento sugerido por el fabricante.

- a) No use el sistema de desinfección si su cable o toma está dañado, si no funciona correctamente o si se ha caído o dañado de algún modo.
- b) No use el sistema de desinfección para propósitos distintos de los previstos (aplicaciones de agua potable). El uso de accesorios no recomendados o comercializados por el fabricante o distribuidor pueden provocar condiciones inseguras.
- c) No instale el sistema de desinfección en una ubicación en la que quedará expuesto a la intemperie o a temperaturas bajo cero.
- d) No almacene este sistema de desinfección en una ubicación en la que quedará expuesto a la intemperie.
- e) No almacene este sistema de desinfección en una ubicación en la que quedará expuesto a temperaturas bajo cero, a menos que el agua se haya drenado y el suministro de agua se haya desconectado.

2.3 Advertencia:

- a) Durante períodos prolongados sin flujo de agua, el agua del depósito se podría calentar excesivamente (aprox. 60 °C) y provocar quemaduras. Se recomienda hacer correr el agua hasta que se haya drenado el agua caliente del depósito. Durante esta operación evite que el agua entre en contacto con la piel. Para eliminar esta condición, se puede instalar una válvula de temperatura en la salida del sistema UV.
- b) Este sistema contiene una lámpara de luz ultravioleta (UV). No utilice la lámpara UV si ha sido extraída de la cámara. Un uso no previsto o daños en el sistema pueden derivar en exposiciones a radiaciones peligrosas de luz ultravioleta. La radiación UV, incluso en pequeñas dosis, puede dañar los ojos y la piel.



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.4 Precaución: el incumplimiento de estas instrucciones puede ocasionar lesiones leves o moderadas.

- a) Bipolar/ Fusión neutra.
- b) Examine cuidadosamente el sistema de desinfección después de su instalación. No se debe enchufar si hay agua en las piezas que no están diseñadas para mojarse, por ejemplo, el controlador o el conector de la lámpara.
- c) Debido a las precauciones de expansión térmica y la degradación potencial del material debido a la exposición a rayos UV, es recomendable usar accesorios metálicos y canalización de cobre al menos 25.4 cm en la salida de la cámara UV.
- d) Hg EXPOSICIÓN: la lámpara UV contiene mercurio. En caso de rotura, evite inhalar o ingerir los restos y evite la exposición de ojos y piel. Nunca utilice una aspiradora para limpiar una lámpara rota, ya que podría dispersar el mercurio vertido.

2.5 AVISO:

- a) La lámpara UV en el interior del sistema de desinfección tiene una clasificación nominal con una vida eficaz de aproximadamente 9000 horas. Para garantizar una protección continua, reemplazar la lámpara UV una vez al año.
- b) Las personas con capacidades físicas, sensoriales y mentales reducidas, o las que carecen de experiencia y conocimientos, tampoco no deberían manipular el sistema UV a menos que hayan recibido supervisión o instrucción.
- c) Este sistema está diseñado para ser conectado de forma permanente a las líneas de agua.
- d) El sistema no está diseñado para su uso en o sobre el agua, en exteriores ni en piscinas cuando haya personas bañándose.
- e) Cables alargadores: si es necesario usar un cable alargador, utilice únicamente cables de 3 hilos con tomas de conexión a tierra de 3 clavijas y conectores de cable de 3 polos que acepten la toma de este sistema. Utilice solo cables alargadores diseñados para uso en exteriores. Utilice solo cables alargadores con una clasificación eléctrica superior a la clasificación del sistema. Un cable con una clasificación de menos amperios o vatios que los del sistema puede sobrecalentarse.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Tenga cuidado a la hora de colocar el cable para evitar que las personas tropiecen o tiren de él. No use alargadores dañados. Examine el cable alargador antes de usarlo y reemplácelo si está dañado. No abuse del cable alargador. Mantenga el alargue alejado de fuentes de calor y cantos agudos. Desconecte siempre el cable alargador del receptáculo antes de desconectar el sistema del alargador. No tire nunca del cable para desenchufarlo. Sujeta siempre la toma y tire de ella para desconectar.

- f) Si el cable del suministro estuviera dañado, deberá sustituirse por un cable especial.
- g) Protección del sistema: para proteger el controlador, se recomienda el uso de un supresor de tensiones transitorias certificado por UL 1449 o equivalente.

2.6 INSTALACIÓN DE LA LAMPARA UV:


2.6.1. SISTEMA DE DESINFECCIÓN UV:

2.6.1.1 Precaución: el controlador electrónico se debe conectar a un receptáculo de circuito de protección de fallos de conexión a tierra (GFCI). Asegúrese de que el anillo de cable de conexión a tierra verde se conecte firmemente al broche de conexión a tierra de la cámara UV.

2.6.1.2 El sistema de desinfección está diseñado para montarse en posición horizontal o vertical en el punto de uso o punto de entrada en función del caudal específico de la unidad.

Nota: la instalación ideal es la vertical con el conector de la lámpara arriba. Así se evita que el agua dañe las clavijas y el conector de la lámpara.

- a) El controlador se debe montar encima o al lado de la cámara UV. Siempre monte el controlador horizontalmente para evitar que la humedad se filtre por la canalización de los cables y provoque un peligro de incendio. Es muy recomendable usar bucles de goteo en los cables conectados al controlador.
- b) El sistema de agua completo, incluidos los depósitos de presión o agua caliente, se deben esterilizar antes de la puesta en marcha. Para ello enjuague con cloro (lejía doméstica) para destruir toda contaminación residual. El sistema de desinfección está diseñado para el uso exclusivamente en interiores. NO instale este sistema de desinfección en una ubicación en la que quedará expuesto a la intemperie.
- c) Instale el sistema de desinfección solo en la línea de agua fría, antes de que se ramifiquen las líneas.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

- d) Un filtro de sedimento de 5 micrones debe preceder al sistema de desinfección. Idealmente, el sistema de desinfección debería ser el último tratamiento que reciba el agua antes de llegar al grifo.

2.6.2. Procedimiento:



2.6.2.1 Se recomienda el uso de un conjunto de desvío en el caso de que el sistema requiera mantenimiento “fuera de línea”. En dicho caso, tenga en cuenta que el sistema requiere una desinfección adicional para el sistema de distribución si se usa agua durante la condición de desvío. Además, durante el desvío, el agua NO se desinfectará y se deberá colocar físicamente la etiqueta “NO CONSUMIR EL AGUA” en el conjunto de desvío hasta que el sistema haya saneado y puesto en servicio nuevamente. Si el agua se va a consumir mientras el sistema está fuera de línea, se deberá hervir durante dos minutos antes del consumo.

2.6.2.2 Seleccione una ubicación adecuada para el sistema de desinfección y sus componentes relacionados. Como se recomienda instalar un GFCI, asegúrese de que esto se tiene en cuenta antes de cualquier instalación. El sistema se puede instalar en posición vertical (con el puerto de entrada abajo) o en posición horizontal. Pero el método de preferencia es el de la instalación vertical. Cuando seleccione una ubicación de montaje, deje suficiente espacio para que se pueda extraer la lámpara UV o la vaina tubular de cuarzo (normalmente se debe dejar un espacio del tamaño de la cámara UV).

2.6.2.3 Para conectar la fuente de agua al sistema se recomiendan los conectores de unión. El uso de un dispositivo limitador del caudal ayuda a mantener el caudal nominal del fabricante. El limitador de caudal debe instalarse en el puerto de salida y está diseñado para instalarse en una sola dirección. Asegúrese de que el flujo del agua coincide con la dirección de flujo indicada en el limitador de caudal. (ver figura 4 del manual).

Nota: no suelde las conexiones mientras estén sujetas al sistema ya que podría dañar las juntas tóricas.

2.6.2.4. Monte el controlador VIQUA ICE de forma horizontal a la pared, cerca de la cámara UV. Lo ideal sería colocar el controlador sobre la cámara y lejos de cualquier punto de conexión de agua para evitar que se vierta agua en el controlador por medio de fugas en

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

un punto de conexión o un sistema de transpiración. Asegúrese de permitir un “bucle de goteo”, en la lámpara UV y el cable para evitar, de nuevo, que entre agua en el controlador.

2.6.2.5 Instale la lámpara UV.

2.6.2.6 Cuando se hayan realizado todas las conexiones de tuberías, conecte el suministro de agua lentamente y compruebe si hay fugas. La causa más probable de fugas está en la junta tórica. En caso de que haya una fuga, corte el agua, drene la célula, quite la tuerca de retención y limpie la junta tórica y las roscas. Limpie y vuelva a instalar.

1. Una vez que se ha determinado que no hay fugas, conecte el sistema en el interruptor de circuito de fallos de conexión a tierra y compruebe el controlador para asegurarse de que el sistema funcione correctamente. El controlador debería estar iluminado sin ninguna alarma.

Nota: no mire nunca directamente una lámpara UV encendida.

2. Deje que corra el agua unos minutos para limpiar el aire o el polvo que pueda haber en la cámara UV.


Nota: cuando no haya flujo, el agua de la célula se calentará ya que la lámpara UV siempre está encendida. Para solucionar esto, deje correr agua fría en un grifo de cualquier parte de la casa durante un minuto para drenar el agua caliente.

2.6.2.7 Procedimiento de desinfección:

La desinfección UV es un proceso de desinfección física que no añade sustancias químicas potencialmente dañinas al agua. Dado que la tecnología UV no proporciona residuos de desinfección, es imprescindible que se desinfecte químicamente todo el sistema de distribución situado después de UV para asegurar que el sistema de tuberías esté libre de cualquier contaminante bacteriológico. Se debe llevar a cabo el proceso de desinfección inmediatamente después de instalar la unidad de UV. Asimismo, se debe repetir un poco después cuando la UV deje de funcionar por el servicio, cuando no haya energía o cuando no esté operativa por algún motivo.

El procedimiento para sanear el sistema de tuberías se realiza rápidamente del siguiente modo:

- Asegúrese de que el controlador esté conectado durante todo el proceso de desinfección.
- Corte el suministro de agua y cierre los grifos.
- Pulse el botón de presión para liberar la presión de los cartuchos.
- Quite las carcasas del cárter con una llave para filtros de agua.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

e) Quite los cartuchos y vierta dos vasos de solución de lejía de uso doméstico en las carcasas de cárter.

Nota: no utilice peróxido de hidrógeno.

f) Conecte solo las carcasas del cárter a la unidad.

g) Abra los grifos y encienda el suministro de agua. Permite que el agua rellene la cámara.

h) Cierre todos los grifos y permita que la lejía se deposite en las líneas de agua durante 30 minutos.

i) Con todos los grifos cerrados, quite la carcasa del cárter con una llave para filtros de agua.

j) Vuelva a instalar los cartuchos en las carcasas del cárter y conéctese a la unidad. Limpie todas las salidas de agua hasta que no huela a lejía (5 minutos por lo menos).

k) Pulse el botón de presión para purgar el aire y para finalizar el procedimiento de desinfección.

Notas:

1. La adición de cloro (lejía) a un tanque de agua caliente en el que anteriormente se haya vertido agua no potable sin tratar con altos niveles de otros contaminantes (hierro, manganeso, sulfuro de hidrógeno, orgánicos, etc.) dará lugar a la oxidación de dichos contaminantes y es posible que sea necesaria una limpieza repetida del tanque de agua caliente. Esta eventualidad se debe tratar de forma independiente bajo el procedimiento de puesta en funcionamiento para cualquier otro acondicionador que pueda formar parte del tratamiento previo para la unidad UV.



2. El procedimiento de desinfección anterior dará lugar a un residuo de cloro masivo muy superior a los 0.5 y 1.0 mg/L normalmente presentes en el agua clorada por el municipio y a una magnitud consistente en la solución de cloro mínima de 50 mg/L recomendada para la desinfección de sistemas de distribución contaminados.

No consuma agua hasta que no se haya limpiado todo el sistema.

2.6.3. MANTENIMIENTO DE LA LAMPARA UV:

Advertencia:

a) Desconecte siempre la corriente antes de llevar a cabo cualquier trabajo en el sistema de desinfección.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

- b) Corte siempre el flujo de agua y libere la presión del agua antes de realizar el servicio.
- c) Examine con frecuencia el sistema de desinfección para asegurar que los indicadores de corriente estén encendidos y que no hay ninguna alarma.
- d) Reemplace la lámpara UV anualmente (o cada dos años si se trata de uso temporal) para garantizar la máxima desinfección.
- e) Drene siempre la cámara al cerrar la temporada o al dejar la unidad en un área sujeta a la temperatura de congelación.

2.6.4. Reemplazo de la lámpara UV:



Aviso: una vez sustituida la lámpara UV, reinicie el temporizador de la vida útil de la lámpara UV. Consulte en www.lamprecycle.org cómo desechar la lámpara UV.

No utilice agua durante la reposición de la lámpara UV.

La reposición de la lámpara UV es un procedimiento rápido y sencillo que no necesita herramientas especiales. Se debe reemplazar la lámpara después de 9000 horas de funcionamiento continuo (un año aproximadamente) con el fin de garantizar una desinfección adecuada.

Procedimiento:

- a) Corte la línea de agua de la cámara y libera la presión del sistema antes de realizar el servicio.
- b) Desconecte la fuente de alimentación principal y deje que la unidad se enfríe durante 10 minutos.
- c) Quite el conector de la lámpara presionando las pestañas de bloqueo de plástico del lado del conector.
- d) Quite la lámpara tirando hacia arriba de la cámara y de la base del conector de la lámpara. Sujete siempre la lámpara por los extremos de la cerámica.
- e) Introduzca por completo la lámpara nueva en la cámara de manera que la lámpara sobresalga aproximadamente 5 cm de la cámara.
- f) Conecte el conector a la lámpara teniendo en cuenta que solo se instalará correctamente en una posición.
- g) Empuje el conector de la lámpara contra la base del conector hasta que se oiga un clic. Vuelva a realizar la presurización del sistema para comprobar si hay fugas.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

- h) Mantenga pulsado el botón de reinicio del temporizador y vuelva a aplicar alimentación al controlador hasta que se vea Rset; a continuación suelte el botón. Después de un retardo de 5 segundos, oirá un tono audible y en la pantalla LED volverá a leerse la indicación 365.

2.6.5. Limpieza y reposición de la vaina tubular de cuarzo:



Nota: los minerales del agua van formando lentamente una capa en la vaina tubular de cuarzo de la lámpara. Esta capa debe retirarse porque reduce la cantidad de luz UV que llega al agua, reduciendo de este modo el rendimiento de la desinfección. Si la vaina tubular no puede limpiarse, deberá reemplazarse por otra.

Requisitos previos:

- Cortar el suministro de agua y drenar todas las líneas.
- Quitar la lámpara UV.

Procedimiento:

- Drene la cámara usando el puerto de drenaje.
- Quite la tuerca de retención, el muelle flotante y la junta tórica de la parte inferior.
- Quite la tuerca de retención y la junta tórica de la parte superior.
- Con cuidado, quite la junta tórica adhiriéndose a la vaina tubular de cuarzo. Quite la vaina tubular de cuarzo.
- Limpie la vaina tubular de cuarzo con un trapo empapado en CLR, vinagre u otro ácido blando y, a continuación, aclárese con agua. Nota: si no es posible limpiar la vaina tubular por completo o si se raya o se quiebra, reemplácese.
- Vuelva a instalar la vaina tubular de cuarzo en la cámara de tal forma que sobresalga la misma distancia por ambos extremos de la cámara. Pase las juntas tóricas suministradas por cada extremo de la vaina tubular de cuarzo.
- Vuelva a instalar las tuercas de retención, el muelle flotante y las juntas tóricas de la parte superior e inferior, respectivamente. Cuando haya finalizado el servicio, realice los pasos que aparecen en los requisitos previos en orden inverso al desmontaje.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

- h) Empuje el conector de la lámpara contra la base del conector hasta que se oiga un clic. Enchufe el conector y compruebe la pantalla LED de ENCENDIDO. Vuelva a realizar la presurización del sistema para comprobar si hay fugas.

Tras reemplazar la lámpara UV o la vaina tubular de cuarzo, realice el procedimiento de desinfección en el numeral 2.6.2.6 de este procedimiento.

2.7. VÁLVULAS PARA PROCESO DE LAVADO A CONTRACORRIENTE DE LAS RESINAS CATIÓNICAS:

Especificaciones de las válvulas:

AQT-MFV-1:

AQT-MFV-2

Rango de temperatura: 5 a 45 grados Celsius.

5 a 45 grados Celsius.

Rango de presión: 21 a 87 psi

21 a 87 psi

Tipo de control: manual

manual

Electricidad: no requerida

no requerida

Base: 2.5 pulgadas

4 pulgadas

Entrada: 1 pulgada

2 pulgadas

Salida: 1 pulgada

2 pulgadas

Tubo vertical: 1.05 pulgadas

1.96 pulgadas

Servicio de agua: 16.5 gpm (velocidad máxima de flujo)

46.3 gpm

Agua de contracorriente: 17 gpm

41.85 gpm

Diámetro del tanque: 6 – 12 pulgadas.

6 – 12 pulgadas

Material de construcción: cuerpo: polifenilenoóxido.

polifenilenoóxido

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Manija: metal

plástica

Disco interno: cerámica.

Cerámica

2.7.1 Operación: un simple giro de la rueda dentro de la posición deseada:

PROCESO	DESCRIPCIÓN	TIEMPO RECOMENDADO
SERVICIO	El agua cruda entra a la válvula y fluye a través de los medios. Esta agua filtrada fluye desde el fondo a través del tubo vertical al cuerpo de la válvula y finalmente sale a través de la válvula de salida	Sistema automático de llenado de tanque, según demanda.
LAVADO A CONTRACORRIENTE	El agua cruda entra a la válvula y fluye a través del tubo vertical, expandiéndose a media cama lavando todas las impurezas. El agua de lavado fluye hacia el drenaje.	10 minutos cada mes.
ENJUAGUE RÁPIDO	El agua cruda entra a la válvula y fluye a través del medio, luego hacia arriba a la tubería ascendente al cuerpo de la válvula y finalmente sale a través del drenaje	5 minutos cada mes

2.7.2. VASOS POLY GLASS:

Los vasos están aprobados y certificados por la Asociación de Calidad del Agua (WQA) según la norma 44 de NSF/ ANSI para los requisitos de seguridad del material e integridad estructural, y la norma 372 para el cumplimiento de bajo nivel de plomo.

Los vasos Poly Glass Pentair Structural han sido el estándar de la industria por su calidad y rendimiento durante más de 30 años. Con un revestimiento de polietileno de alta densidad

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

continuo y de una pieza, y una entrada de polímero encapsulada. Diseñada para la protección de fugas y brindan años de rendimiento.

2.7.2.1. Características/ Ventajas: Para aplicaciones de filtraciones/ ablandadores de agua comerciales livianas. Diámetros delgados con capacidad de 2 a 49 galones. Fortaleza incomparable y resistencia a los productos químicos.

2.7.2.2. Material de construcción: carcasa interior de polietileno de alta densidad. Entrada roscada en varios tamaños 2.5, 4, 4.5 pulgadas.

2.7.2.3. Aplicaciones: ablandamiento residencial/ comercio liviano. Tanques de reposición portátiles.

2.7.2.4. Parámetros operativos: presión operativa máxima: 150 psi. Temperatura operativa máxima: 120 grados Fahrenheit.

2.7.2.5. Parámetros de diseño Pentair: Factor de seguridad -4:1. Explosión mínima a 600 psi. Probado en 250.000 ciclos sin fugas.

2.7.2.6. Norma NSF/ANSI 44 Parámetros de diseño: Factor de seguridad: -4:1 / Explosión mínima a 600 psi / Probado en 100.000 ciclos sin fugas.

2.8 SISTEMA DE OSMOSIS INVERSA:

Modelo DERO 1500 S

1500 GPD de agua altamente purificada.

Capacidad de 800 a 3000 galones por día.

Posee medida digital TDS

Alarma de luz indicadora de baja presión

Alarma de luz alta indicadora TDS

Interruptor de paso de presión

Operación On/Off

Verificar cada mes que cartucho de ósmosis inversa produzca agua de menos de 10 ppm de dureza. De superar éste límite cambiar por uno nuevo.

2.8.1. Características Estándar:

TFC RO: membrana con 99 % de rechazo promedio de sal.



Bomba de paletas rotativas con una fase de motor.

Alimentación de agua automática en la válvula de cierre.

Pre filtros de sedimentos de 5 micrones.

PEO-EQ-9.3-02-00 "Sistema de tratamiento y loop de agua"

(Ed. Inicial / Enero de 2023)

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Configuración de la alarma de alto TDS
Vaso de presión de acero inoxidable.
Marco recubierto
Manómetro de concentrado
Medidor de flujo de agua del producto
Interruptor de cierre de baja presión
Indicador luminoso del estado de funcionamiento
Bloqueo externo
Bomba de acero inoxidable
Motor 50 Hz/ 220 v
Manómetros de pre filtro
Protección contra fallas del motor
Protección de alta presión.



2.9. CARBÓN ACTIVADO:

El carbón de alta actividad (HAC) es utilizado para una variedad de aplicaciones de tratamiento de agua que requieran la reducción de cloro, sabores y olores.

El carbón granular activado CARBSORB 20 está diseñado para la reducción de sabores, olores y químicos orgánicos disueltos presentes en el abastecimiento de aguas municipales e industriales. Producida en Estados Unidos con grados selectos de carbón bituminoso/blando para producir un producto granular de alta densidad capaz de soportar la abrasión y las dinámicas asociadas con el transporte hidráulico repetido, del retrolavado, y manejo mecánico. La activación es cuidadosamente controlada para producir una superficie interna excepcionalmente alta con un tamaño de poro óptimo para la absorción de un amplio rango de contaminantes orgánicos de bajo y alto peso molecular.

Una de las aplicaciones más comunes para el carbón de alta actividad marca CARBSORB 20, es la reducción de sabores y olores indeseables presentes en muchas de las fuentes de agua con cloro. El producto final es agua limpia y fresca con ninguna característica de sabor u olor objetable.

Para obtener la máxima eficiencia del carbón activado en el proceso de adsorción, es mejor tener la mayor área de superficie posible en el menor volumen práctico. Esto es necesario porque el rango de adsorción es proporcional a la cantidad de área promedio de la superficie del medio de adsorción. Este material tiene un área de superficie de 850 metros cuadrados por

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

gramo. Esto redundará en una alta eficiencia y mayor economía del sistema; es utilizado para el tratamiento y remoción de impurezas específicas.

HAC requiere retro lavados periódicos para eliminar la materia suspendida acumulada y para recargar el lecho del filtro. HAC tiene una capacidad extremadamente alta, pero debe reemplazarse cuando el lecho del filtro pierde la capacidad para la reducción de olor y sabor. HAC puede utilizar el flujo por gravedad o filtros a presión.

2.9.1 Ventajas:

- HAC es un material sobresaliente para las aplicaciones que requieran la remoción de sabor, olor y químicos orgánicos disueltos con materia suspendida presentes en el agua. Este producto puede utilizarse para filtrar aguas que tengan un amplio rango de niveles de pH.
- El área de superficie grande resulta en una capacidad y eficiencia excepcionalmente altas.
- La estructura de poro balanceada proporciona un rango de adsorción más eficiente.
- HAC es muy durable por lo que la pérdida causada por desgaste se mantiene al mínimo.
- HAC tiene un contenido de ceniza bajo y un contenido de carbón alto.
- El servicio de 5 gpm 1 pie cuadrado es un rango práctico para cargas ordinarias de sabores y olores cloro.
- HAC le dará al agua una buena “pulida”.

2.9.2. Propiedades Físicas:

Color: negro

Tamaño de tamiz: 12 x 40

Densidad en masa: 311 libras/pie cúbico

Gravedad específica: 1.4 – 1.5 gm/cc

Tamaño efectivo: 0.55 – 0.75 mm, 0.65 típico



Ceniza soluble en agua: menos del 0.5 %

Yodo: # 850 min.

Abrasión: #75 min., 81 típico

Humedad al envasar: 2 % max., 0.7 % típico

Cumple con el estándar B604-96 de American Water Works Association.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.9.3. Condiciones para operación

- El agua a ser filtrada debiera preferiblemente estar libre de aceite y materia suspendida.
- El agua a ser filtrada debiera estar relativamente libre de hierro y turbidez para un servicio óptimo.
- Rango de pH en el agua: amplio
- Profundidad del lecho: 26 a 30 pulgadas
- Espacio libre: 50 % de la profundidad del lecho (mínimo)
- Velocidad de flujo de servicio: 5 gpm 1 pie cuadrado
- Velocidad de flujo de retrolavado: 10 – 12 gpm 1 pie cuadrado
- Expansión del lecho de retrolavado: 30 – 40 % de la profundidad del lecho
- Al momento de instalación, realice un retrolavado para remover finos de carbón antes de poner la unidad en servicio.

2.9.4. Ventajas:

- Menor manipuleo: después de colocar HAC en el lecho del filtro, éste no requiere más manejo hasta el momento de su reemplazo.
- La capacidad de reserva del carbón activado elimina la necesidad de ajustes de operación cuando la calidad del agua fluctúa.
- Mejora la calidad, sabor, olor y apariencia del agua
- La capacidad de reserva proporciona un margen de seguridad contra contaminantes orgánicos no detectados y derrames accidentales de materiales orgánicos tóxicos.

2.9.5. Descripción:

HAC es un grado de carbón activado granular para la remoción de químicos orgánicos disueltos presentes en las fuentes de agua industrial. Fabricado de grados selectos de carbón blando para producir un producto granular durable de alta densidad, capaz de soportar la abrasión y dinámica asociada con el caudal hidráulico repetido de retro lavado y manejo mecánico. La activación es cuidadosamente controlada para producir un área de superficies internas excepcionalmente altas con un tamaño de poro óptimo para la adsorción de un amplio rango de contaminantes orgánicas de alto y bajo peso molecular.



2.9.6. Propósito:

HAC ejecuta una doble función, la filtración y la adsorción de químicos orgánicos disueltos, tales como insecticidas, detergentes, fenoles y otros contaminantes de origen natural e industrial que causan problemas de sabor, olor y color. El carbón de alta actividad puede

PEO-EQ-9.3-02-00 "Sistema de tratamiento y loop de agua"

(Ed. Inicial / Enero de 2023)

Página 18 de 28

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

utilizarse para mejorar la calidad del agua utilizando equipo de filtración rápida de arena. Utilizando como un reemplazo completo para arena o carbón, ambos funcionan como un medio de doble propósito; proporcionando tanto filtración como adsorción. Como un reemplazo parcial del medio filtrante, puede utilizarse como un adsorbente para complementar los procesos normales de filtración.

2.10. ELEMENTOS DE MEMBRANA:

Los elementos de membrana son marcas de fábrica de elección para las más demandantes aplicaciones. Estos elementos de membrana ofrecen un rendimiento excepcional y operación duradera. Se espera lo mejor cuando se usa este tipo de membranas.

Los filtros y elementos de membrana no son para ser instalados en suministros inseguros de agua microbiológica. Los elementos de membrana pueden ser afectados por las fluctuaciones en la calidad del agua.

2.11. RESINA CATIONICA Y DE LECHO MIXTO:

Materia prima: esferas de poliestireno.

Color: amarillo amarronado a marron

Aplicaciones: suavizadores de agua o descalcificadores también conocido como ablandamiento del agua, retención de calcio y magnesio, desmineralización del agua.

Categoría: medios filtrantes granulares.

Etiquetas: agua dura, resina catiónica, resina ciclo sodio, resina para suavizador de agua, resinas catiónicas, resinas de intercambio iónico, suavización de agua.

2.12. TANQUE DE CAPTACIÓN DE AGUA.

Es un recipiente que está hecho de acero inoxidable de tipo 316L, con capacidad de 500L, tiene en su parte superior externa un sistema de venteo (es un sistema es que está compuesto por un filtro de carbón activado para poder filtrar el aire que está en contacto directo con es sistema) para poder mantener la presiones dentro del tanque, en la parte superior interna contiene un sistema de riego en forma de bola para poder dispersar el agua que está entrando y así evitar que ninguna parte interna quede sin estar en contacto con el agua, contiene sensores que verifican los niveles internos del agua.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.13. SANITIZANTE DE TUBERIAS Y DEL TANQUE DE CAPTACIÓN

a) Información del producto:

Sinónimo: no tiene

Nombre comercial: SANI CLEAN

Fórmula: no disponible

Composición química: ácido Peracético, peróxidos y estabilizadores

Uso del producto: específico para lograr un efecto sanitizante a equipos y utensilios.

b) Información de precaución:

Salud: este producto es altamente corrosivo. Evite el contacto con los ojos, piel y mucosas, puede causar quemaduras. No ingerir alimentos, ni bebidas, ni fumar cuando manipule el producto.

c) Datos Físicos:

Punto de congelación: no aplica

Punto de ebullición: no aplica

Presión a vapor: no aplica

Apariencia: líquido transparente e incoloro

Olor: característico

d) Protección especial:

Requerimiento de ventilación: cuando se aplica deberá ser un área ventilada.

e) Recomendación al personal:

Respiratorio: si es necesario usar mascarilla

Ojos: usar lentes protectores

Guantes: use guantes de hule


Vestuario: uniforme de trabajo diario

Zapatos: zapatos cerrados

f) Almacenamiento y manejo:

Requerimiento para el manejo de este producto: manipule con cuidado, evite derrames y salpicaduras.

Almacenamiento: en área fresca

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

g) Procedimiento por derrame:

Procedimiento: lavar con un compuesto alcalino y agua

Método para descartar: descartar neutralizado al drenaje

h) Datos de transporte:

Nombre del embarque: AXL

Clasificación: producto ácido

Sustancias peligrosas: no contiene

i) Precauciones:

Absorción por la piel: no se reportan datos

Inhalación: irritación de la nariz y garganta

Ingestión: quemaduras e irritación severa de las mucosas gástricas

j) Límites a la exposición:

Exposición aguda: corrosivo e irritante de la piel, ojos y mucosa.

Exposición crónica: efectos considerados

Incluye:

Sensibilidad: ligera

Teratogénesis, mutagénesis: no se produce

Productos sinérgicos: condiciones de atención médica general si se agrava a la exposición: consulte inmediatamente con el médico.

k) Emergencia y primeros auxilios:

Ojos: lavar con abundante agua a presión durante 20 minutos

Piel: lavar con abundante agua a presión y jabón, puede aplicarse crema humectante.

Inhalación: alejar al paciente inmediatamente del contacto con el producto.

Ingestión: NO INDUCIR EL VÓMITO. Dar grandes cantidades de gel de hidróxido de Aluminio o leche de magnesio. Luego dar leche o clara de huevo batidas con agua.

Medicamento: según indicación médica.

Peso específico: 1.090-1.190



PH: 0.50-1.50

Coefficiente agua en aceite: no aplica

l) Datos de reactividad:

Punto de flasheo: no determinado

Temperatura de ignición: no determinado

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Límite de flamabilidad:

Alta: no determinado

Baja: no determinado

Medios para extinguir el fuego: extintores de polvo químico seco, Halón, bióxido de carbono tipo B

Procedimiento especial para el control de fuego: utilizar el extintor adecuado, llame inmediatamente a los bomberos

Grado de inflamabilidad y riesgo de explotación: no exponer a altas temperaturas

Estabilidad: estable a condiciones normales

Riesgo de polimerización: ninguno

Condiciones a evitar: recipientes mal cerrados, altas temperaturas

Contenido de contaminantes: no contiene

Sustancia que contribuye a la inestabilidad e incompatibilidad: sustancias alcalinas y agentes reductores.

Sensibilidad al impacto: ninguno

Sensibilidad al almacenamiento estático: mediano

m) Efectos a la exposición:

Contacto con los ojos: puede ser corrosivo e irritante

Contacto con la piel: puede ser corrosivo e irritante de la piel. Puede causar quemaduras



2.14. BOMBA CENTRÍFUGA DE LOOP DE AGUA:

a) Seguridad:

Atención: los equipos de servicio de energía industrial pueden ser peligrosos. Severos daños o muerte pueden resultar de choque eléctrico, quemaduras o desatención del control del equipo. Se recomienda desconectar y bloquear los equipos industriales de la fuente de energía y liberar energía almacenada si está presente.

b) Dispositivos de bloqueo y enclavamiento: estos dispositivos deberían ser chequeados en condiciones propias de trabajo adecuado y capacidad de realizar sus funciones previstas.

c) Inspección periódica: los equipos industriales deberían ser inspeccionados periódicamente. Los intervalos de inspección deberían estar basados sobre el ambiente

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026



y las condiciones de operación. Se recomienda como mínimo una inspección inicial seguida cada 3 ó 4 meses después de haber sido instalado. Inspección del sistema de control eléctrico debería reunir las recomendaciones especificadas en la National Electrical Manufacturers Association (NEMA) Estándar No. ICS 1.3.

- d) Equipo de reemplazo:** use sólo repuestos recomendados por el fabricante para mantener la integridad del equipo. Asegúrese que las partes están propiamente emparejadas a la serie del equipo, modelo, número de serie, nivel de revisión del equipo.

2.15. PASIVACIÓN

De acuerdo a ASTM A380-99 la pasivación es la extracción de hierro exógeno o compuesto de hierro de la superficie del acero inoxidable mediante un oxidante, normalmente una solución ácida (nitríco, cítrico, oxálico, agentes quelantes...) que retira la contaminación de la superficie, favoreciendo la formación de una película fina químicamente inactiva (“pasiva”) de óxido de cromo protectora pero que no afecta sustancialmente al acero inoxidable, esta película protege el acero inoxidable de la corrosión.

2.15.1 Corrosión del acero inoxidable: la resistencia a la corrosión es mayor cuando una película de óxido es formada en la superficie del acero inoxidable. Si la película es afectada o destruida, el acero inoxidable se convierte en menos resistente a la corrosión, óxido, hoyos o grietas. Picaduras de corrosión, oxidación y grietas pueden ocurrir por ataque de los químicos. Use solamente químicos de limpieza especificados por el fabricante. No use excesivas concentraciones, temperaturas o tiempos de exposición. Evitar el contacto con ácidos altamente corrosivos como ácido clorhídrico o sulfúrico. Evite el contacto prolongado con químicos conteniendo cloruro, especialmente en presencia de ácido. Si la sanitización que se usa es hipoclorito de sodio no exceder en las concentraciones de 150 ppm de cloro disponible, no exceder el tiempo de contacto de 20 minutos y no excederse a temperaturas de 40 grados Celsius. Corrosión, depósitos o picaduras pueden ocurrir bajo los depósitos del producto o bajo las juntas. Mantenga las superficies limpias, incluyendo bajo las juntas, en ranuras y esquinas. Limpie inmediatamente después de su uso. No permita que el equipo se vuelva inactivo, expuesto al aire con acumulación de material extraño sobre la superficie. Corrosión puede ocurrir cuando corrientes eléctricas extraviadas se ponen en contacto con el acero inoxidable

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

húmedo. Asegúrese que todas las corrientes eléctricas conectadas al equipo están correctamente conectadas.

2.15.2. Sustitución del sello de elastómero después de la pasivación: la pasivación química puede dañar las áreas de contacto del producto de este equipo. Los elastómeros (componentes de caucho) son los más probablemente afectados. Siempre inspeccione todos los sellos de los elastómeros antes que la pasivación sea completada. Reemplace cada sello con signos de ataque químico. Las indicaciones pueden incluir hinchazón, grietas, pérdida de elasticidad u otros cambios cuando se comparan con los nuevos componentes.

2.15.3. Parámetros de operación:

Capacidad: 0 a 780 gpm

Viscosidad: 0 a 1500 cPs

Máxima temperatura de operación: 100 grados Celsius

Presión de entrada: 1.7 bar

Velocidad de operación: 1 a 2950 RPM – 50 Hz, 1 a 3500 RPM-60 Hz

Especificaciones mecánicas:

Construcción estándar:

Carcaza: Acero Inoxidable 316L

Tapa Posterior: Acero Inoxidable 316L

Impulsor: Acero Inoxidable 316L

Conexiones de Puertos: S-Clamp estándar; I-Clamp Hembra; conexión rápida o NPT (Macho o Hembra) son opcionales.

Tipo de Sello: Sello tipo D, externo balanceado (estándar) Sello tipo F, (tipo D con cascada de agua) Sello tipo DG (Asiento estático) Sello tipo E, (Doble Mecánico) Nota: Los sellos tipo DG, F, y E no están disponibles en bomba C-100

Material del sello rotatorio: Carbón (estándar), Carbon Siliconizado y Carburo de Tungsteno (opcionales)

Materiales de sello DG: Carbon siliconizado (estándar), cerámica y carburo de tungsteno Purebide(opcionales)

Elastómeros: Buna (estándar), Vitón (opcional)

Acabados: Pulido Sanitario 32Ra (Grado 150)

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Montaje: El cabezal de la bomba se monta a un motor brida “C”



2.16. LISTA DE COMPROBACIONES PARA EL ARRANQUE DE LAS BOMBAS DES SISMTEMA:

Las Bombas Waukesha son bombas de desplazamiento positiva y por ello puede producir presiones muy elevadas. Para proteger las tuberías, equipos y personal, se deben tomar ciertas precauciones.

1. Cerciórese de que las tuberías y la bomba estén limpias y libres de materias extrañas, tales como escorias de soldadura, junta, etc.
2. Asegúrese de que todas las conexiones de las tuberías estén apretadas y no tengan fugas. Siempre que sea posible, compruebe el sistema con fluido “no peligroso”.
3. 4. Cerciórese de que la bomba y la unidad de impulsión estén lubricadas.
4. Cerciórese de que todos los protectores estén colocados y fijos.
5. sellos mecánicos dobles y sellos de "O" ring dobles con lavado suministre un caudal adecuado de fluido limpio de lavado.
6. Compruebe que todas las válvulas estén abiertas en el sistema de descarga, y que el recorrido del fluido esté despejado hasta su destino.
7. Compruebe que todas las válvulas estén abiertas en el lado de entrada, y que el fluido pueda llegar a la bomba.
8. Compruebe el sentido de giro de la bomba y de la unidad de impulsión (se recomienda mover lentamente por impulsos).
9. Arranque la unidad de impulsión de la bomba. Siempre que sea posible, arranque a baja velocidad, o muévala a impulsos lentos. Cerciórese de que el líquido llegue a la bomba en un espacio de varios minutos.

2.16.1. Método de limpieza de las bombas:

Use un recipiente o tanque de lavado con el fondo cubierto por una estera de goma. Lave las piezas completamente con compuesto de limpieza usando cepillos y agua tibia abundante a unos 52°C (125°F). Enjuague bien las piezas con agua a 77°C (170°F) y guárdelas para permitir que se drenen libremente y se sequen de forma natural. Vuelva a montar la bomba y esterilizar según las prácticas de esterilización aceptadas. Si se usa una

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

solución de cloro (200 ppm de cloro disponible), no debe dejar depósitos residuales que puedan quedar en la bomba.

NOTA: Los limpiadores ácidos tienen una velocidad de corrosión del metal mucho mayor y por lo tanto las piezas de la bomba no deben permanecer en estas soluciones de limpieza más del tiempo necesario. Los ácidos fuertes de base mineral perjudiciales para las manos serán perjudiciales para las piezas de la bomba.

2.16.2. Mantenimiento de las bombas:

En el mantenimiento de las bombas es importante descubrir el momento en que las piezas se están desgastando excesivamente. La detección del desgaste en sus primeras etapas le permitirá reparar la bomba a un costo mínimo y volverla a poner en funcionamiento cuanto antes. Se recomienda efectuar una limpieza y una inspección sencilla periódicas de la bomba como buenos métodos de operación y como medio de detectar indicios de problemas en una etapa inicial. Sólo requieren unos pocos minutos y pueden ahorrarle una cantidad considerable de dinero. Todos los años se debe programar una inspección de mantenimiento detallada. Las siguientes comprobaciones de rutina deben ser efectuadas por el operador del sistema durante los períodos de parada.

Comprobaciones visuales:

Normalmente ambas piezas se desgastan. La causa normal de desgaste es un rotor suelto durante períodos prolongados de funcionamiento.

Comprobaciones con las manos:


Contra juego de los engranajes. Si existe un movimiento libre al girar cualquiera de los ejes sin transmitir movimiento al otro eje, el contra juego es excesivo.

2.16.3 Mantenimiento anual de las bombas:

En este período de comprobación anual se deben observar los mismos métodos generales y medidas correctivas descritos y además se deben llevar a cabo las siguientes operaciones de mantenimiento preventivo.

PUNTOS DE TENSION DEL ROTOR

1. Compruebe el rodamiento con un indicador de esfera para medir el juego radial del eje. Si la desviación es mayor o igual que la holgura diametral del rotor al cuerpo, reemplace los rodamientos.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2. Quite la tapa del engranaje e inspeccione los engranajes para ver si están desgastados, si existe contra juego y si están flojos. Vuelva a apretar las tuercas de retención de los engranajes al par adecuado.
3. Inspeccione completamente los rotores para ver si las estrías están desgastadas, el resalto de los rodamientos desgastados y grietas debidas a la tensión. Use el método de comprobación con colorante para detectar cualquier fatiga de tensión que pueda ocasionar problemas graves.
4. Repase el registro de rendimiento de la bomba y compruebe las holguras radiales y de la cara trasera para determinar el desgaste y su efecto en el rendimiento deseado. Un ajuste de la velocidad de operación puede compensar el desgaste en ciertas aplicaciones.



NOTA: Si se reemplazan los rodamientos o los ejes en planta, se debe tener sumo cuidado al colocar el eje, usando calces, para mantener las holguras de funcionamiento suficientes entre las caras de las aletas de los rotores y las caras del cuerpo de la bomba (cara trasera y cara de la tapa). Si los rotores están ligeramente desincronizados, pueden volver a sincronizarse calzando los engranajes.

Es importante mantener la misma dimensión de la cara trasera en ambos rotores para impedir la interferencia transversal.

2.17. ELECTRODESIONIZADOR (EDI):

Descripción del proceso de Electrodesionización en Continuo (CEDI) La electrodesionización en continuo (CEDI) es un proceso continuo de producción de agua de alta pureza. En este proceso intervienen una pequeña cantidad de resinas de intercambio iónico, membranas semipermeables aniónicas y

Catiónicas alternadas y una corriente eléctrica continua entre dos electrodos (cátodo y ánodo). El agua procedente habitualmente de un sistema de ósmosis inversa atraviesa el módulo donde debido al potencial eléctrico aplicado a los electrodos se provoca la migración de los iones, produciéndose la desionización y desviándose así los iones al compartimiento del concentrado. El paso de los cationes y aniones está limitado por las membranas catiónicas y aniónicas. De esta forma el agua es desionizada en las celdas del diluido o producto y se concentran los iones en las celdas del

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SISTEMA DE TRATAMIENTO Y LOOP DE AGUA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

concentrado. Las concentraciones de iones en el agua son bajas en la parte inferior del compartimiento del líquido o producto, por lo que el agua es ionizada en las zonas de alto voltaje y los protones y iones hidroxilo que se forman regeneran las resinas catiónicas y aniónicas, respectivamente, haciendo que las resinas regeneradas in situ puedan continuar desalinizando el agua. En los primeros equipos de desionización en continuo las celdas de diluido o producto y de concentrado contenían resinas catiónicas y aniónicas mezcladas al uso de los lechos mixtos de intercambio iónico.



3. FRECUENCIA

- Ejecutar este procedimiento cada vez que sea necesario realizar el mantenimiento al sistema de tratamiento y loop de agua.

REGISTROS



N/A

ANEXO N°13
**“PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTANDAR DE SANITIZACIÓN DEL
SISTEMA DE GENERACIÓN DE AGUA PURIFICADA”**

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SANITIZACION DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Título: SANITIZACIÓN DEL SISTEMA DE GENERACIÓN DE AGUA PURIFICADA	Código: PEO-EQ-9.3-03-00
	Edición: Inicial
	Vigente desde: Enero de 2023
No. Total de Páginas: 5	

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Melvin Antonio de la Cruz Alvarado	Mario Enrique Anaya Pineda	Sergio Armando Maravilla Miranda
Firma:	Firma:	Firma:
Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SANITIZACION DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

HOJA DE CONTROL DE MODIFICACIONES

Edición	Fecha	Descripción de la Modificación
00	Enero de 2023	Edición Inicial

GENERALES

OBJETO Y FINALIDAD	Garantizar el adecuado funcionamiento del sistema de generación de agua purificada, en las etapas posteriores al filtro de carbón activado para reducir la probabilidad del surgimiento o proliferación de contaminación microbiológica y mantener la calidad requerida del agua generada.
AMBITO DE APLICACION	A todas aquellas personas que están íntimamente involucradas con el sistema de tratamiento y loop de agua
RESPONSABILIDAD	Es responsabilidad de la persona designada velar y garantizar el buen funcionamiento del sistema.
CONTENIDOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definiciones 2. Procedimiento 3. Frecuencia
REGISTROS	R-9.30300-01 “Registro de Sanitización”

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SANITIZACION DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

CONTENIDO



1. DEFINICIONES:

- **Agua de Calidad farmacéutica o purificada:** es el agua tratada que se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, tal como la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral. (RTCA 11.03.42:07, 2007, pág. 3).
- **Sanitización:** Control del desarrollo y reproducción de microorganismos patógenos del medio ambiente, mediante métodos físicos y químicos. (RTCA 11.03.42:07, 2007, pág. 9).

2. PROCEDIMIENTO

2.1. Generalidades.



En la industria farmacéutica el agua purificada es un servicio crítico que debe contar con la calidad necesaria para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación. El agua purificada está involucrada directamente en el producto, debida a que es usada en la formulación de medicamentos, además que es usada en el lavado de equipos e instrumentos que están en contacto directo con el producto, es por eso por lo que debe garantizar la calidad del agua purificada. Para la generación del agua purificada se cuenta con un sistema de purificación integrado por un sistema de filtros, suavizadores, ósmosis inversa e intercambio iónico para el sistema de filtros y distribución se tiene un tanque de almacenamiento y una bomba que se encarga de mantener circulando agua purificada por todo el loop de distribución de la planta. La desinfección es un proceso físico o químico que mata o inactiva a los microorganismos tales como bacterias, virus y protozoos de objetos, superficies o en este caso, del agua. Este proceso es requerido para proteger la integridad de los resultados de la prueba bacteriológica, la producción y-o prevenir la ocurrencia de fallos.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SANITIZACION DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.2. Desarrollo.

Nota: Durante el proceso de desinfección no hay generación de agua purificada.

1. Apagar el TOC (si se tuviera en línea). Cerrar la válvula y desconectar manguera del TOC.
2. Apagar las lámparas de luz Ultravioleta.
3. Depositar en el tanque del sistema del Loop 100 L de agua purificada. Mantener la generación de agua purificada por 19 minutos (usar cronómetro para control de tiempo).
4. Colocarse lentes de seguridad, guantes para químicos, mascarilla para manipular el ácido peracético.
5. Activar la recirculación del loop por 3 minutos (usar cronómetro)
6. Medir el nivel de ppm de Ácido peracético con tiras de Insta – test. Debe estar en el rango de 250 – 500 ppb
7. Si el valor de ácido peracético es menor de 250 ppb, agregar 100 mL más de ácido.
8. Mantener la recirculación del ácido peracético por 30 minutos (usar cronómetro).
9. Drenar todos los puntos de servicio de agua purificada.
10. Depositar en el tanque 50 litros de agua purificada (10 minutos para generar el volumen de agua, usar cronómetro).
11. Activar la recirculación del loop por 5 minutos (usar cronómetro).
12. Drenar todos los puntos de servicio (utilizar guantes de látex y mascarilla)
13. Realizar un segundo enjuague aplicando los pasos 10, 11, 12
14. Realizar un tercer enjuague aplicando los pasos 10, 11, 12
15. Realizar un cuarto enjuague aplicando los pasos 10, 11, 12
16. Depositar en el tanque 50 L de Agua purificada (10 minutos para generar el volumen de agua, usar cronómetro).
17. Medir el nivel de ppb de ácido peracético con tiras de Ista-test. el nivel debe ser 0 ppm.
18. Final de la sanitización
19. Encender la lámpara Ultravioleta
20. Encender el equipo TOC (si se tuviera), conectar mangueras y realizar autolimpieza por 30 minutos
21. Llenar el tanque

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: SANITIZACION DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

3. Frecuencia:



- Mensualmente
- Cuando se reporten tres resultados consecutivos de análisis microbiológicos en nivel de alerta en una o más válvulas.
- Cuando se realice alguna actividad de mantenimiento preventivo o correctivo desde la primera etapa de ósmosis inversa, que deje expuesto el sistema al ambiente.

REGISTROS

Anexo 1. R-9.30300-01 “Registro de Sanitización”



	Registro de sanitización R-9.30300-01				
	Fecha	Hor. Inicio	Hor. final	Actividad	

ANEXO N°14
**“PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTANDAR DE PASIVACIÓN DE
ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA.”**

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA.			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Título: PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA.	Código: PEO-EQ-9.3-04-00
	Edición: Inicial
	Vigente desde: Enero de 2023
	No. Total de Páginas: 5

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Melvin Antonio de la Cruz Alvarado	Mario Enrique Anaya Pineda	Sergio Armando Maravilla Miranda
Firma:	Firma:	Firma:
Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023	Fecha: Enero 2023


	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA.			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

HOJA DE CONTROL DE MODIFICACIONES

Edición	Fecha	Descripción de la Modificación
00	Enero de 2023	Edición Inicial

GENERALES

OBJETO Y FINALIDAD	Que el Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, con su sistema de pasivación de metales proteja de una manera eficaz ante posibles corrosiones de este y orientar a los encargados de este proceso para realizarlo de una manera sistemática.
AMBITO DE APLICACION	A todas aquellas personas que están íntimamente involucradas con el sistema de tratamiento y loop de agua
RESPONSABILIDAD	Es responsabilidad de la persona designada velar y garantizar el buen funcionamiento del sistema.
CONTENIDOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definiciones 2. Procedimiento 3. Frecuencia
REGISTROS	R-9.30400-01 “Registro de pasivación”

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA.			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

CONTENIDO

1. DEFINICIONES:

- **Pasivación:** La pasivación de acero inoxidable consiste en limpiar con un ácido (Usualmente nítrico o cítrico) la superficie del metal para remover hierro libre y producir una superficie más rica en cromo y más resistente a la corrosión.
- **Acero inoxidable 316L:** Es un acero inoxidable compuesto de cromo níquel austenítico que contiene molibdeno. Esta adición aumenta la resistencia a la corrosión general, mejora la resistencia a picaduras de soluciones de iones de cloruro y proporciona mayor resistencia a temperaturas elevadas
- **Agua Purificada USP:** Agua previamente tratada, el cual cumple con normas nacionales e internacionales con los valores mínimos y máximos requeridos.
- **Ácido Cítrico:** Es un ácido orgánico tricarbóxico, por ser un ácido débil no corroe al hierro rápidamente. El ácido cítrico afecta el óxido de hierro, dejando una pieza de hierro limpia y una reacción sólida que puede removerse fácilmente.



2. PROCEDIMIENTO

2.1. Generalidades.

El proceso de pasivación se debe realizar de tal manera que evite posibles corrosiones de los metales 316 L. Este procedimiento debe contar con los reactivos necesarios para pasivar los metales involucrados con el proceso de fabricación de medicamentos.

2.3. Preparación de solución de Ácido Cítrico

- 2.3.1. El personal tiene que utilizar mascarilla, guantes y lentes de protección personal.
- 2.3.2. En un recipiente de acero inoxidable de capacidad de 20 L, adicionar: 15 L de Agua Purificada.
- 2.3.3. Incorporar lentamente y con cuidado 3 kg de Ácido Cítrico, agitando el Agua Purificada constantemente, con ayuda de agitador de acero inoxidable.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA.			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.3.4. Agitar hasta disolver completamente y formar una solución transparente.

Nota: La solución de Ácido Cítrico debe prepararse en el momento de uso (Preparación reciente)

2.4. Al tanque de acero inoxidable 316 L del Loop de agua para uso farmacéutico adicionar:

2.4.1 85 L de Agua Purificada por medio de válvulas del Sistema de Generación (durante 16 minutos, controlar con cronómetro).

2.4.2 Colocarse mascarilla, guantes y gafas de protección personal para adicionar la siguiente solución de Ácido Cítrico.

2.4.3 Quitar la tapa, el sello, desinfectarlos con alcohol al 70 % v/v.

2.4.4 Manualmente, adicionar cuidadosamente 20 L de solución de Ácido Cítrico recientemente preparada.

2.4.5 Colocar la tapa, el sello, hay que asegurar que quede bien cerrado para evitar fuga durante la pasivación.

2.4.6 Limpiar con paño limpio, cualquier derrame de la superficie de la tapadera del tanque y mantener seco.

2.5. Pasivación

6.3.1 Circular la solución de Ácido Cítrico por todo el Loop de Agua Purificada durante 30 minutos.

6.3.2 Habilitar el aspersor (spray Ball) durante los 30 minutos de la pasivación.

6.3.3 Drenar completamente la solución de Ácido Cítrico.

2.6. Enjuague



2.6.1 Al tanque, adicionar 100 L de Agua Purificada (durante 19 minutos, controlar con cronómetro).

2.6.2 Enjuagar, circulando el agua Purificada por el Loop, durante 30 minutos.

2.6.3 Habilitar el aspersor (spray ball) durante los 30 minutos del enjuague.

2.6.4 Drenar completamente el Agua Purificada.

2.7. Repetir completamente el desarrollo (proceso).

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: PASIVACIÓN DE ACERO INOXIDABLE 316 L DEL SISTEMA DE LOOP DE AGUA.			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026



2.8. Documentar en anexo 1 el proceso completo.

3. Frecuencia:



Cuando se realiza una modificación al sistema, aquí se estima el tiempo en que se debe realizar nuevamente la acción.

REGISTROS

Anexo 1. R-9.30400-01 “Registro de pasivación”



	Registro de Pasivación R-9.30400-01				
Fecha	Hor. Inicio	Hor. final	Actividad	Realizó	Verificó

ANEXO N°15
**“PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTANDAR DE LIMPIEZA Y
REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL
SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP”.**

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

<u>Título:</u> LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP	Código: PEO-EQ-9.3-05-00
	Edición: Inicial
	Vigente desde: Enero de 2023
	No. Total de Páginas: 6

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Melvin Antonio de la Cruz Alvarado Firma: Fecha: Enero 2023	Mario Enrique Anaya Pineda Firma: Fecha: Enero 2023	Sergio Armando Maravilla Miranda Firma: Fecha: Enero 2023



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

HOJA DE CONTROL DE MODIFICACIONES

Edición	Fecha	Descripción de la Modificación
00	Enero de 2023	Edición Inicial

GENERALES

OBJETO Y FINALIDAD	Que el Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, con su sistema de regeneración de resinas proteja de una manera eficaz ante posibles corrosiones de este y orientar a los encargados al proceso para realizarlo de una manera sistemática y establecer un procedimiento general para la limpieza y regeneración de dichas resinas que se encuentran en el sistema de tratamiento.
AMBITO DE APLICACION	A todas aquellas personas que están íntimamente involucradas con el sistema de tratamiento y loop de agua
RESPONSABILIDAD	Es responsabilidad de la persona designada velar y garantizar el buen funcionamiento del sistema.
CONTENIDOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definiciones 2. Procedimiento 3. Frecuencia

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

REGISTROS	R-9.30500-01 “Registros de Limpieza y Regeneración del Suavizador” R-9.30500-02 “Registro de limpieza y cambio de filtros de sedimentos”
------------------	---

CONTENIDO

1. DEFINICIONES:

- **RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO:** Las resinas de intercambio iónico son materiales sintéticos, sólidos e insolubles en agua, que se presentan en forma de esferas o perlas de 0.3 a 1.2 mm de tamaño efectivo, aunque también las hay en forma de polvo. Están compuestas de una alta concentración de grupos polares, ácidos o básicos, incorporados a una matriz de un polímero sintético (resinas estirénicas, resinas acrílicas, etc.) y actúan tomando iones de las soluciones (generalmente agua) y cediendo cantidades equivalentes de otros iones.



2. PROCEDIMIENTO

2.1. Generalidades

El filtro de sedimentación y la resina de intercambio iónico deben ser regeneradas o cambiadas para mantener la calidad del agua calidad farmacéutica durante la generación.

2.2 Filtro para sólidos suspendidos (filtro de sedimentación).

2.2.1 Girar la válvula hasta posición Back wash, (Retro Lavado) dejar en esta posición durante 5 minutos. En esta etapa se genera turbulencia en el interior del filtro, pasando el agua en dirección inversa de esa manera, se elimina con el agua que está circulando, los sólidos suspendidos atrapados durante el proceso de filtración.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

2.2.2 Posteriormente colocar en posición Fast rinse (Enjuague), para despejar la suciedad en la dirección de producción de flujo de agua durante 3 minutos en esta etapa se sedimentan y lavan los materiales filtrantes arena y carbón activado

2.2.3 Dejar en posición final Filter (Filtro)

2.2.4 En el caso de evaluar el cambio del filtro se debe de hacer lo siguiente:

2.2.4.1 Para por completo el sistema de pre-tratamiento.

2.2.4.2 Drenar toda la cantidad de agua remanente y sanitizar el área de trabajo

2.2.4.3 Para la hora de manipular abrir el contenedor con el filtro es recomendable utilizar guantes limpios para disminuir la contaminación del sistema.

2.2.4.4 Abrir el contenedor, cambiar el filtro tomando todas las precauciones, colocar el nuevo filtro y cerrar.

2.2.4.5 Encender el sistema para su funcionamiento normal.



2.3. Regeneración de resina catiónica (Suavizador)

2.3.1 Colocar en posición Back wash durante 5 minutos: Elimina el exceso catiónico en suspensión.

2.3.2 Pasar a posición Brine slow: conectar con contenedor de solución Cloruro de sodio 50% (5 libras en 20L de agua purificada)

2.3.3 Mover la válvula hasta posición Fast rinse y dejar por 8 minutos para eliminar el exceso de solución de Cloruro de sodio



2.3.4 Colocar en posición Service, activándose el sistema



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

3. Frecuencia: Según plan de mantenimiento.



REGISTROS

Anexo 1: R-9.30500-01 “Registros de Limpieza y Regeneración del Suavizador”

	Registros de Limpieza y Regeneración del Suavizador R-9.30500-01				
	Fecha	Hor. Inicio	Hor. final	Actividad	

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
Título: LIMPIEZA Y REGENERACION DE FILTROS DE SEDIMENTACION Y SUAVIZADOR DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA PURIFICADA USP			
Fecha de elaboración:	29/01/2023	Fecha de revisión:	29/01/2026

Anexo 2: R-9.30500-02 “Registro de limpieza y cambio de filtros de sedimentos”

	Registro de limpieza y cambio de filtros de sedimentos. R-9.30500-02					
	Fecha	Hor. Inicio	Hor. final		Actividad	Realizó

ANEXO N°15
**“PROPUESTA DE PLAN DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO DEL SISTEMA DE
TRATAMIENTO DE AGUA PURIFICADA USP”**

