



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS**  
**CARRERA INGENIERÍA BIOQUÍMICA**



---

**VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA: ÓSMOSIS INVERSA**  
**“MILLI – RX45” DE LA EMPRESA FARBIOVET S.A.**

---

*Trabajo de Investigación (Graduación), Modalidad: Trabajo Estructurado de Manera Independiente (TEMI) presentado como requisito previo a la obtención del título de Ingeniera Bioquímica otorgado por la Universidad Técnica de Ambato a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos.*

*Autora: Cristina Alexandra Flores Hernández*  
*Tutor : Dr. Ramiro Velasteguí Ph. D.*

**Ambato – Ecuador**  
**2012**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de Tutor del Trabajo de Investigación (Graduación) sobre el tema:

**“VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA: ÓSMOSIS INVERSA MILLI – RX45”  
DE LA EMPRESA FARBIOVET S.A.**”, elaborado por Cristina Alexandra Flores Hernández,  
egresada de la Carrera de Ingeniería Bioquímica, de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en  
Alimentos e Ingeniería Bioquímica, Universidad Técnica de Ambato, certifico que el trabajo fue  
realizado por la persona indicada en la Empresa de Fármacos y Biológicos Veterinarios – Farbiovet  
S.A.

Considero que dicho informe investigativo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser  
sometidos a la evaluación del Tribunal de Grado, que el Honorable Consejo Directivo designe, para  
su correspondiente estudio y calificación.

Ambato, Septiembre de 2012

---

**Dr. Ramiro Velasteguí Ph. D.**

## **AUTORÍA**

El presente trabajo de investigación: **“VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA: ÓSMOSIS INVERSA MILLI – RX45” DE LA EMPRESA FARBIOVET S.A.**”, es absolutamente original, auténtico y personal, en tal virtud, el contenido, efectos legales y académicos que se desprenden del mismo son de exclusiva responsabilidad de la autora.

Ambato, Septiembre de 2012

---

CRISTINA ALEXANDRA FLORES HERNÁNDEZ

CI: 180434029 – 5

# **APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO**

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS  
CARRERA DE INGENIERÍA EN ALIMENTOS E INGENIERÍA BIOQUÍMICA**

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el presente Trabajo de Graduación de acuerdo a las disposiciones reglamentarias emitidas por la Universidad Técnica de Ambato.

Ambato, Septiembre de 2012

Para constancia firman:

---

**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL**

---

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

---

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

## DEDICATORIA

A mi Padre Celestial, quien cada día me obsequia un nuevo amanecer y la sabiduría para dar cada paso de mi vida, a El a quien mi vida he encomendado siempre y me ha mostrado la luz cuando más lo he necesitado.

A mis padres Milton y Herminia, por todo lo que han hecho por mí durante toda mi vida, amándome, cuidándome y guiándome a cada instante, jamás dejándome sola pese a las circunstancias y problemas que se nos han presentado, siempre han sido el pilar fundamental de nuestro núcleo familiar haciendo hincapié en la constancia y perseverancia y han fortalecido mis creencias y valores para hacer de mi un ser útil en la vida.

A mis hermanas Fernanda y María José, por ser no solo mis hermanas sino mis mejores amigas, su amor y sus palabras de aliento en los momentos difíciles que nos ha tocado vivir han sido la fortaleza de mi alma, cada momento que hemos vivido, cada risa, cada lágrima juntas están plasmados en mi mente y mi corazón.

A todos ustedes va dedicado este trabajo con mucho amor y respeto, como una muestra de todo lo que ustedes me han enseñado: El que persevera alcanza.

Lo logramos...!

*Cristina*

## **AGRADECIMIENTO**

*A Dios, por darme la fortaleza necesaria para escalar cada peldaño de mi vida, consiguiendo mis metas y cristalizando mis sueños.*

*A mi Familia, gracias por la paciencia y la comprensión que han tenido conmigo, por enseñarme a luchar contra todo lo que quiera obstruir mi camino y salir adelante en las adversidades.*

*A mi Tutor y Amigo, Doctor Ramiro Velasteguí, quien con sus conocimientos, paciencia y entusiasmo me brindó la confianza para pisar fuerte en el campo de la investigación, su ayuda incondicional ha propiciado este trabajo.*

*A la empresa “Fármacos y Biológicos Veterinarios – Farbiovet S.A.” por permitirme llevar a cabo la fase experimental de la presente, especialmente a mi maestro y amigo Doctor Raúl Défaz.*

*A todos mis amigos y conocidos que de una u otra manera participaron leyendo, opinando, dándome ánimo, acompañándome en los momentos de dificultad y de felicidad; me es difícil mencionarlos a todos pero saben que los tengo muy presentes.*

*A todos ustedes que confiaron en mí, ¡MUCHAS GRACIAS!*

*Cristina*

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

### PÁGINAS PRELIMINARES

|  | Pág. |
|--|------|
| Aprobación del Tutor .....             | i    |
| Autoría .....                          | ii   |
| Aprobación del Tribunal de Grado ..... | iii  |
| Dedicatoria .....                      | iv   |
| Agradecimiento .....                   | v    |
| Índice General de Contenidos .....     | vi   |
| Índice de Tablas .....                 | ix   |
| Índice de Gráficas .....               | x    |
| Índice de Anexos .....                 | x    |
| Resumen .....                          | xi   |
| Introducción .....                     | xii  |

### CAPITULO I

#### PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

|  |    |
|--|----|
| Tema .....                                     | 01 |
| Planteamiento del Problema .....               | 01 |
| Contextualización .....                        | 01 |
| Análisis crítico .....                         | 03 |
| Prognosis .....                                | 04 |
| Formulación del Problema .....                 | 05 |
| Preguntas Directrices .....                    | 05 |
| Delimitación del Objeto de Investigación ..... | 05 |
| Justificación .....                            | 06 |
| Objetivos .....                                | 06 |

**CAPITULO II**  
**MARCO TEORICO**

|   |    |
|---|----|
| Antecedentes Investigativos .....                   | 08 |
| Fundamentación Filosófica .....                     | 23 |
| Fundamentación Legal .....                          | 23 |
| Categorías Fundamentales .....                      | 24 |
| Marco Conceptual de la Variable Independiente ..... | 25 |
| Marco Conceptual de la Variable Dependiente .....   | 25 |
| Hipótesis .....                                     | 26 |
| Señalamiento de Variables .....                     | 27 |

**CAPITULO III**  
**METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

|   |    |
|---|----|
| Modalidad Básica de la Investigación .....    | 28 |
| Nivel o Tipo de Investigación .....           | 28 |
| Población y Muestra .....                     | 29 |
| Operacionalización de Variables .....         | 30 |
| Plan de Recolección de Información .....      | 31 |
| Plan de Procesamiento de la Información ..... | 46 |

**CAPITULO IV**  
**ANÁLISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS**

|   |    |
|---|----|
| Análisis e Interpretación de Resultados ..... | 47 |
| Alcance .....                                 | 47 |
| Responsabilidades .....                       | 48 |
| IQ: Calificación de la Instalación .....      | 48 |
| Descripción del Equipo .....                  | 49 |
| Parámetros de Calificación .....              | 51 |
| Proceso de Calificación .....                 | 51 |



|  |    |
|--|----|
| Calificación de IQ 1 .....   | 51 |
| Calificación de IQ 2 .....   | 52 |
| Calificación de IQ 3 .....   | 53 |
| Calificación de IQ 4 .....   | 53 |
| OQ: Calificación de la Operación .....                                   | 54 |
| Parámetros de Calificación .....   | 54 |
| Proceso de Calificación .....  | 54 |
| Calificación de OQ 1 .....   | 54 |
| Calificación de OQ 2 .....   | 57 |
| Calificación de OQ 3 .....   | 58 |
| PQ: Calificación del Desempeño .....                                     | 58 |
| Fase de validación prospectiva (PVP) .....                               | 58 |
| Análisis a realizar .....  | 59 |
| Especificaciones de Aceptación Físico – Químicas y Microbiológicas ..... | 59 |
| Resultados de Análisis Físico – Químicos .....                           | 60 |
| Resultados de Análisis Microbiológicos .....                             | 64 |
| No Conformidades .....   | 66 |
| Reporte Sumario Validación Sistema de Agua .....                         | 66 |
| Instructivo de Manejo del Equipo de Ósmosis Inversa .....                | 67 |
| Verificación de Hipótesis .....  | 67 |

## **CAPITULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Conclusiones .....    | 68 |
| Recomendaciones ..... | 69 |

## **CAPÍTULO VI**

### **PROPUESTA**

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Datos Informativos .....           | 71 |
| Antecedentes de la Propuesta ..... | 72 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Justificación .....              | 73 |
| Objetivos .....                  | 73 |
| Análisis de Factibilidad .....   | 73 |
| Fundamentación .....             | 73 |
| Metodología .....                | 76 |
| Plan de Acción .....             | 79 |
| Administración .....             | 80 |
| Previsión de la Evaluación ..... | 81 |
| <br>                             |    |
| Bibliografía .....               | 82 |
| Anexos .....                     | 86 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Análisis Realizados .....  | 32 |
| Tabla 2. Detalle de Materiales, Equipos y Reactivos .....                               | 33 |
| Tabla 3. Especificaciones de Aceptación Físico – Químicas Aguas Tratada y de Cisterna   | 42 |
| Tabla 4. Especificaciones de Aceptación Microbiológicas Aguas Tratada y de Cisterna ... | 42 |
| Tabla 5. Formato para resultados de Análisis Físico – Químicos de Agua Purificada       | 43 |
| Ósmosis Inversa o Cisterna .....  |    |
| Tabla 6. Formato para resultados de Análisis Microbiológicos de Agua Purificada         | 44 |
| Ósmosis Inversa o Cisterna .....  |    |
| Tabla 7. Equipo de Ósmosis Inversa perteneciente a Farbiovet S.A. ....                  | 47 |
| Tabla 8. Responsables de Validación .....   | 48 |
| Tabla 9. Descripción del equipo de ósmosis inversa “Milli – RX45” .....                 | 49 |
| Tabla 10. Calificación de IQ 1 .....  | 51 |
| Tabla 11. Calificación IQ 2 .....   | 52 |
| Tabla 12. Calificación IQ 3 .....   | 53 |
| Tabla 13. Calificación de OQ 1 .....  | 54 |
| Tabla 14. Calificación de OQ 2 .....  | 57 |
| Tabla 15. Calificación de OQ 3 .....  | 58 |

|   |    |
|---|----|
| Tabla 16. Resultados de Análisis Físico – Químicos de Agua Purificada por Ósmosis Inversa ..... | 60 |
| Tabla 17. Resultados de Análisis Físico – Químicos de Agua de Cisterna .....                    | 62 |
| Tabla 18. Resultados de Análisis Microbiológicos de Agua Purificada por Ósmosis Inversa .....   | 64 |
| Tabla 19. Resultados de Análisis Microbiológicos de Agua de Cisterna .....                      | 65 |
| Tabla 20. Modelo Operativo (Plan de Acción) .....   | 79 |
| Tabla 21. Administración de la Propuesta .....  | 80 |
| Tabla 22. Previsión de la Evaluación .....  | 81 |

### ÍNDICE DE GRÁFICAS

|  |    |
|--|----|
| Gráfica 1. Árbol del Problema .....        | 4  |
| Gráfica 2. Ósmosis y Ósmosis Inversa ..... | 13 |

### ÍNDICE DE ANEXOS

|   |    |
|---|----|
| Anexo 1. Encuesta de evaluación dirigida al personal sobre la capacitación del manejo y limpieza del equipo de ósmosis inversa “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A. .... | 87 |
| Anexo 2. Proceso de Análisis Físico Químicos de Agua Purificada .....   | 89 |
| Anexo 3. Proceso de Análisis Físico Químicos de Agua de Cisterna .....  | 90 |
| Anexo 4. Análisis Microbiológicos de Aguas Purificada y de Cisterna: Metodología de Purga y Muestreo .....  | 91 |
| Anexo 5. Técnica de Análisis de <i>Pseudomona aeruginosa</i> .....  | 92 |
| Anexo 6. Técnica de Análisis de <i>Staphylococcus aureus</i> .....  | 93 |
| Anexo 7. Técnica de Análisis de <i>Escherichia coli</i> .....   | 94 |
| Anexo 8. Técnica de Análisis de <i>Salmonella</i> .....   | 95 |
| Anexo 9. Técnica de Análisis del Total de Bacterias Aeróbicas .....   | 96 |
| Anexo 10. Técnica de Análisis de Hongos, Mohos y Levaduras .....  | 97 |
| Anexo 11. Instructivo para el manejo del Equipo de Ósmosis Inversa “Milli – RX45” .....   | 98 |
| Anexo 12. Investigación de Fallas .....   | 99 |

## RESUMEN

En el presente estudio se validó el sistema de purificación de agua por ósmosis inversa de la empresa Farbiovet S.A, del Cantón Quito, Provincia de Pichincha, para conocer su funcionamiento, determinar si sus condiciones eran adecuadas a través de las especificaciones del equipo de ósmosis inversa, su ubicación y el estudio de análisis físicos, químicos, microbiológicos en el líquido que circulaba por este.

Inicialmente no se contaban con una base de datos que determinara el estado del sistema, por lo que se procedió a levantar información. La obtención de resultados experimentales comparables del agua de cisterna y purificada dio paso al proceso de validación.

Se inició con la verificación del buen funcionamiento del equipo de ósmosis inversa, la inspección de su ubicación, así como con la capacitación y evaluación del personal que estaba encargado.

Se determinó que el equipo y demás componentes del sistema de agua estaba en funcionamiento, pero se necesitaba afirmar que la calidad de agua que producía era óptima para la industria farmacéutica, por lo que durante un mes se estudiaron los efluentes de entrada y de salida a través de análisis de: apariencia, pH, conductividad, cloruros, sulfatos, sustancias oxidables, *Escherichia coli*, total de bacterias aeróbicas, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp., hongos, mohos, levaduras, *Pseudomonas*.

Los resultados estaban dentro de los rangos establecidos por la United State Pharmacopeia 32 para estos tipos de agua; se confirmó el cumplimiento de los límites máximos permisibles establecidos por dicha legislación, por lo que al finalizar esta investigación se concluyó que el sistema podía considerarse como validado.

## INTRODUCCIÓN

El Ecuador representa el 2% del mercado farmacéutico latinoamericano, mismo que agrupa 243 laboratorios incluidos 117 extranjeros, pero muy pocos de los nacionales cuentan con normas certificadas aplicables en sus productos.

La industria farmacéutica está dedicada a proporcionar a los seres vivos calidad de vida, salud, bienestar mediante el descubrimiento de medicamentos, cumplimiento de normas, calidad, sostenibilidad y eficiencia operacional.

El agua es un recurso primordial para la actividad industrial, aunque su utilización ha sido modificada este elemento continúa siendo indispensable; entre sus principales usos tenemos: procesos de transmisión de calor, refrigeración, producción de vapor, obtención de energía, disolvente universal, recurso de limpieza de instalaciones, uso sanitario y como materia prima.

El agua es uno de los principales elementos que comprende un medicamento, por esta razón debe ser purificada utilizando un sistema completo que permita ablandarla, regular el pH, eliminar microorganismos patógenos y metales pesados.

La unidad de Garantía de Calidad de Farbiovet S.A., tuvo como objetivo primordial, la planificación y ejecución de un estudio para la validación del sistema de purificación de agua, tomando como antecedentes las recomendaciones internacionales referentes al tema.

Cuando no es validada a tiempo, la ósmosis inversa puede rendir hasta un 50% menos de lo esperado: atraviesa por un deterioro acelerado, el agua provoca oxidación de tuberías y paredes de tanques; además de las pérdidas económicas adjuntas a esos factores, debe agregarse el tiempo perdido por la inoperatividad que implica.

El presente proyecto tiene la finalidad de estudiar y validar el sistema de purificación de agua que utiliza esta empresa para ofrecer seguridad en sus productos.

# **CAPÍTULO I**

## **EL PROBLEMA DE INVESTIGACION**

### **1.1 TEMA**

**“VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA: ÓSMOSIS INVERSA “MILLI – RX45” DE LA EMPRESA FARBIOVET S.A.”**

### **1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Farbiovet S.A. es una empresa dedicada a la elaboración y comercialización de productos farmacéuticos veterinarios desde hace diez años en el comercio ecuatoriano y en el de seis países de Latinoamérica.

Su prestigio se ha visto resaltado en la calidad de sus productos, mismos que dependen de la eficacia de la materia prima y cuidado en la elaboración de los mismos, es por esto que se ha visto la necesidad de validar el sistema de purificación de agua de la empresa ya que esta es la base principal para obtener productos en excelentes condiciones, aptos para el consumo animal (mascotas, ovinos, bovinos, porcinos, caballar), un amplio mercado comercial, enfocado primordialmente al existente en el país.

Con esto se espera calificar aún más a esta empresa, aportándole un “plus” a su producción.

#### **1.2.1 Contextualización**

El agua es un recurso primordial para la actividad industrial, su utilización se ha visto modificada a lo largo del tiempo, disminuyendo su aprovechamiento como fuente de energía primaria (turbinas y molinos), pero continúa siendo indispensable para el desarrollo industrial empleada como medio de reacción y disolvente o como regulador térmico torres de refrigeración y en calderas (EUETII, 2011).

Su valor ha aumentado de forma casi exponencial, pasando de ser un bien libre y muy económico a considerarse como materia prima costosa y regulada. En la cumbre de la Tierra de Johannesburgo

se la considero materia prima estratégica y posible fuente de conflictos internacionales, ejemplos próximos de conflictividad los podemos ver en los proyectos de trasvase planteados en España. Desde la crisis del petróleo de los setenta, tanto en la industria como en la sociedad civil nos acostumbramos a hablar del coste y de la gestión de la energía, actualmente en muchos procesos industriales el valor de esta se puede equiparar al del agua (Días & Ortiz, 2007).

Los usos principales del agua en la industria se enfocan en procesos de transmisión de calor o refrigeración, producción de vapor, obtención de energía, materia prima, utilización como disolvente en los diferentes procesos productivos, labores de limpieza de las instalaciones y uso sanitario.

La industria farmacéutica está dedicada en su totalidad a proporcionar a todos los seres humanos y animales calidad de vida, salud y bienestar. Incluso a través de los malos momentos económicos a nivel mundial, esta industria sigue superando a otras industrias en crecimiento y beneficios. Las áreas de enfoque claves de una empresa farmacéutica son: el descubrimiento de medicamentos, cumplimiento de normas, la calidad, sostenibilidad y la eficiencia operacional (NALCO, 2011).

En dicha industria el agua se destaca como una materia primordial. Por lo general se refiere equivocadamente al agua con un nivel de filtración superior a la que provee un municipio. Pero en realidad PW o AGUA PURIFICADA es uno de los principales elementos que comprende un medicamento.

Es por esto que el sistema de purificación de agua es el núcleo de la industria farmacéutica.

Uno de los problemas más frecuentes, particularmente en empresas medianas y pequeñas, es la falta de visión de los alcances de la fase de la validación del sistema de agua con los controles de sanitización y mantenimiento del sistema en su totalidad.

A diferencia de los sistemas de purificación de aguas instalados en otras industrias, los límites microbiológicos aceptados en la industria farmacéutica son parte de la exigencia regulatoria de la calidad del producto.

Lastimosamente, cuando la validación microbiológica no se realiza adecuadamente dentro de la validación total del sistema, o peor aun cuando se omite, las consecuencias pueden ser irreparables.

Estas no son visibles en el corto plazo, pero en el mediano plazo los tratamientos comienzan a ser inoperantes. En pocos días, luego de la sanitización, los controles revelan su ineficacia en el control de los límites aceptados. Y finalmente, unidades operativas tan delicadas como la de Ósmosis en Reversa (OR), que es la más cara, tienen un promedio de vida menor a la mitad del esperado. El sistema en su conjunto tiene un potencial de deterioro acelerado, sea por oxidación de tuberías o paredes de tanques, por la frecuencia de tratamientos y por la renovación requerida de las unidades.

Además de las pérdidas económicas adjuntas a esos factores, debe agregarse la del tiempo perdido por la inoperatividad que implican (Rabinovich, 2007).

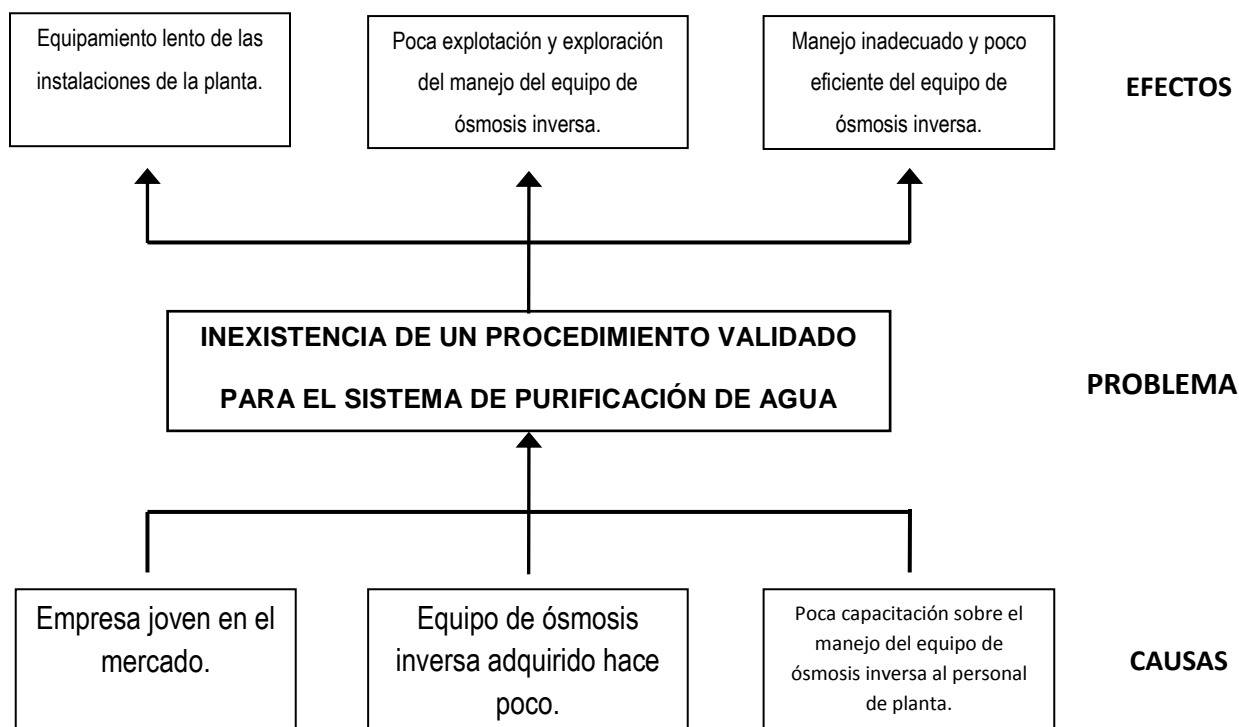
A escala global el Ecuador representa el 2% del mercado farmacéutico latinoamericano, mismo que agrupa 243 laboratorios incluidos 117 extranjeros, pero muy pocos de los laboratorios locales cuentan con normas internacionales que certifiquen realmente una excelente calidad requerida para estos productos (Maldonado, 2008).

Obtener una certificación internacional como ISO 9001 o BPO es un reto constante para nuestra industria, por lo cual Farbiovet ha visto necesario implantar un sistema que valide el agua que usa en sus instalaciones, a través del presente proyecto.

### **1.2.2 Análisis Crítico**



**Gráfica 1. Árbol del Problema**



Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011.

### 1.2.3 Prognosis

La presente investigación promueve la validación del sistema de purificación de agua – ósmosis inversa para asegurar la calidad del agua empleada en la elaboración de productos veterinarios Farbiovet, ya que si esta no llegara a concretarse se iniciaría un decaimiento en las instalaciones de la empresa por la mala calidad del agua, acortando el tiempo de vida útil de las maquinarias y equipos, lo que desembocaría en costos de reparación o sustitución de los mismos, además se puede asegurar que la producción bajaría notablemente tanto en calidad como en cantidad.

El costo beneficio de la información aportada a través de la presente investigación es vital para continuar con el ascenso de la empresa y su búsqueda por mantener y adquirir nuevos mercados nacionales e internacionales.

#### 1.2.4 Formulación del Problema

¿La inexistencia de un procedimiento validado para el sistema de purificación de agua, a través de ósmosis inversa, impide el cumplimiento de las normas de Buenas prácticas operativas (BPO) en Farbiovet S.A.?

**Variable Independiente:** Ósmosis inversa para purificación de aguas.

**Variable Dependiente:** Validación del sistema de purificación del agua por osmosis inversa en Farbiovet S.A.

#### 1.2.5 Preguntas Directrices

1.2.5.1 ¿Al establecer evidencia documentada, que demuestre el cumplimiento de aspectos claves del funcionamiento del equipo de ósmosis inversa, se conseguirá validar dicho equipo?

1.2.5.2 ¿La determinación de las propiedades físico – químicas, orgánicas y microbiológicas del agua de cisterna y purificada, son la ruta correcta para alcanzar la validación del equipo de ósmosis inversa?

1.2.5.3 ¿Al elaborar un instructivo de manejo sobre el uso del equipo de ósmosis “Milli – RX45”, se apoyará al personal para que conozca su funcionamiento y cumpla de mejor manera su trabajo?

#### 1.2.6 Delimitación del Objeto de Investigación

**Área** : Biotecnología.

**Sub – área** : Microbiología.

**Sector** : Química Analítica.

**Sub – sector:** Métodos Analíticos Físico – Químicos.

**Temporal** : El tiempo del problema a ser investigado se sitúa de noviembre de 2011 a

mayo de 2012.

**Espacial** : Laboratorios del Área de Control de Calidad y actuales instalaciones del equipo de ósmosis inversa de FARBIOVET S.A.

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

La industria farmacéutica es un campo que requiere de meticulosidad a la hora de realizar su trabajo, por lo que requiere instalaciones, materiales y equipos en óptimas condiciones que garanticen un buen trabajo; es por esto que la importancia de esta investigación reside en la búsqueda de información veraz y aplicable que permita validar el sistema de agua en mención para garantizar con total seguridad la calidad de los productos a elaborarse, esto beneficiará enormemente a la empresa ya que le ahorrará gastos innecesarios como mantenimientos a corto plazo de equipos, mejor empleo de los recursos humanos, mejor uso del factor tiempo.

Además que la norma ISO 9001:2008 (acreditada en julio de 2011 a Farbiovet S.A.), exige un avance continuo de mejoras en la empresa y sus instalaciones, por lo que esta validación es necesaria y será una verificación palpable de las aptitudes de la empresa para continuar en el mercado y de poder obtener una acreditación de BPO (Buenas prácticas operativas), misma a la que se enfoca la compañía actualmente.

### **1.4 OBJETIVOS**

#### **1.4.1 General**

- Validar el sistema de purificación de agua del Equipo de Ósmosis Inversa “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A.

#### **1.4.2 Específicos**

- Establecer evidencia documentada que demuestre el cumplimiento de aspectos claves de calibración y funcionamiento del equipo de ósmosis inversa “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A.

- Determinar las propiedades físico – químicas y microbiológicas del agua potable original de cisterna y de la purificada por ósmosis inversa que permitan la estipulación de datos estables y aceptables.
- Proponer un instructivo de manejo sucinto y práctico para uso del personal de la empresa encargado del equipo de ósmosis “Milli – RX45”.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS**

El proceso de validación tiene cada día más importancia para las autoridades sanitarias y todas las industrias farmacéuticas deben disponer de documentación detallada de la validación de los sistemas, equipos y procesos de fabricación, así como también de la validación de los métodos analíticos.

El primer paso a cumplir para asegurar el correcto funcionamiento de un sistema es que cada uno de los equipos, componentes, materiales de construcción y consideraciones generales del diseño cumplan con las Farmacopeas vigentes y con las Normas de Correcta Fabricación.

En el caso de la validación de un sistema de producción de agua para la Industria Farmacéutica, la validación debe demostrar documentalmente la confiabilidad del sistema, es decir, asegurar que el sistema producirá de forma constante un agua con la calidad requerida (Lerín, 1999).

A nivel internacional, las Farmacopeas son una herramienta de mucha utilidad para el trabajo de una farmacéutica ya que proporcionan la información necesaria de todo tipo de sustancias y compuestos empleados en esta industria, además de facilitar datos importantes como normas y requerimientos de las materias primas y formas farmacéuticas que se produzcan (sustancias tópicas, orales o inyectables).

Una de estas indica los requerimientos que el agua a usarse debe tener, tanto en forma física, química y microbiológica, por lo que todas las entidades involucradas en el tema farmacéutico deben acatar los límites allí detallados y asegurar que se están cumpliendo con los mismos.

Las BPO de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, identifican al agua de calidad USP (United State Pharmacopeia) como ingrediente para la fabricación del producto, pero además, como producto de enjuague final para equipos, materiales y todo tipo de superficie en contacto directo con el producto (Lemus, 1999).

### **2.1.1 Agua Purificada**

Es el agua usada generalmente para consumo humano, es lo más cercano existente al agua potable que se bebía hace miles de años por el hombre.

El agua purificada es agua potable que se somete a diferentes procesos de purificación, para lograr los estándares de calidad que le dan el nombre de agua purificada, que generalmente son más estrictos que los del agua potable común (Aquarent, 2011).

La purificación del agua para uso industrial puede ser muy compleja o relativamente simple, dependiendo de las propiedades del agua cruda y del grado de pureza requeridos (Castillo, 2011).

### **2.1.1 Métodos de Purificación de Agua Para Uso Industrial**

Las impurezas suspendidas y/o disueltas en el agua potable impiden que ésta sea adecuada para numerosos fines. Los materiales indeseables se extraen tratamiento con ciertos compuestos, como el carbón activado, que eliminan los sabores y olores desagradables. También se puede purificar el agua por filtración, por cloración o irradiación que matan los microorganismos infecciosos.

La dureza del agua se produce principalmente por las sales de calcio y magnesio, y en menor proporción por el hierro, el aluminio y otros metales. La que se debe a los bicarbonatos y carbonatos de calcio y magnesio se denomina dureza temporal y puede eliminarse por ebullición, que al mismo tiempo esteriliza el agua. La dureza residual se conoce como dureza no carbónica o permanente.

Las aguas que poseen esta dureza pueden ablandarse añadiendo carbonato de sodio y cal, o filtrándolas a través de zeolitas (aluminosilicatos de calcio y de sodio) naturales o artificiales que absorben los iones metálicos que producen la dureza, y liberan iones sodio en el agua. Los detergentes contienen ciertos agentes separadores que inactivan las sustancias causantes de la dureza del agua.

El hierro, que produce un sabor desagradable en el agua potable, puede extraerse por medio de la ventilación y sedimentación, o pasando el agua a través de filtros de zeolita. También se puede

estabilizar el hierro añadiendo ciertas sales, como los polifosfatos. El agua que se utiliza en los laboratorios, se destila o se desmineraliza pasándola a través de compuestos que absorben los iones (Silva, 2011).

Entre los métodos más empleados tenemos:

**2.1.1.1 Alúmina Activada:** Es una forma granulada de óxido de aluminio. En este proceso, el agua que contiene el contaminante se pasa por un cartucho o canastilla de alúmina activada que absorbe al contaminante y el agua fresca continua al fregadero. El cartucho de alumna activada debe ser reemplazado regularmente.

Es importante determinar a través de exámenes cuando la capacidad de eliminar el contaminante en el dispositivo ha llegado al agotamiento, para que la técnica de tratamiento elimine, no que contribuya, al contaminante. También dispositivos de Alúmina Activada acumulan gérmenes, así que el agua tratada tiene contenido más alto de gérmenes que agua sin tratar. Los principales contaminantes eliminados son Arsénico y Fluoruro.

**2.1.1.2 Carbón Activado:** Son filtros que absorben impurezas del agua según pasa por un cartucho o tanque de carbón. Tales filtros se utilizan para eliminar o despejar olores y sabores desagradables, compuestos orgánicos y residuos de cloro. Los filtros de carbón también eliminan algunos contaminantes sumamente peligrosos tales como el gas radón, sulfuro de hidrógeno, y varias sustancias químicas disueltas y trihalometanos.

La mayoría de sustancias químicas inorgánicas no son eliminadas por estos filtros. Los principales contaminantes eliminados son H<sub>2</sub>S, Radón, Cloruro, Compuestos Volátiles Orgánicos, Pesticidas, Benceno, Colores, Olores.

**2.1.1.3 Aireación:** Estos sistemas esparcen el agua a través de una cámara llena de aire, empleando un abanico para mover el aire contaminado fuera del área. Elimina principalmente H<sub>2</sub>S y Radón.

**2.1.1.4 Intercambio de Aniones:** Las unidades de intercambio de aniones utilizan una resina que intercambia el cloruro, o en algunos casos el hidróxido, por los aniones contaminantes. La mayoría utiliza cloruro que aumenta el contenido de cloruro en el agua según elimina aniones tales como el nitrato, sulfatos y bicarbonatos. Los contaminantes eliminados son Nitrato, Sulfato, Fluoruro y Taninos.

**2.1.1.5 Precipitación Química:** Aquí ciertos compuestos se añaden al agua que reacciona químicamente con el contaminante. Los productos de la reacción pueden caer al fondo o flotar a la superficie del tanque de almacenamiento, para que sean eliminados. Se eliminan principalmente Arsénico, Bario, Cadmio, Cromo, Plomo, Mercurio, Selenio y Plata.

**2.1.1.6 Tratar con Cloro:** Es el método más comúnmente empleado, el más antiguo y relativamente el más barato usado para desinfectar el agua. Una bomba química descarga el cloro continuamente en la fuente de abastecimiento de agua. El Cloro, un agente oxidante, mata la mayoría de gérmenes y algunos virus. En las concentraciones adecuadas y bajo tiempo de exposición adecuado, el cloro es un desinfectante excelente.

El cloro reacciona con ciertos metales y materia orgánica en el agua para formar sustancias químicas orgánicas clorinadas y peligrosa. El uso de un filtro de carbón activado después de usar cloro es recomendable ya que eliminará cloro en exceso y cantidades limitadas de cualquier compuesto del cloro que se forme. Tratar con cloro también puede oxidar y eliminar alguna sustancia que cause olor y color, incluyendo al Sulfuro de Hidrógeno y al Hierro.

**2.1.1.7 Destilación:** Se calienta el agua hasta que evapora como vapor. Minerales, gérmenes y otras sustancias se quedan atrás cuando el vapor se vuelve a condensar a agua relativamente pura.

Los destiladores eliminan gérmenes, minerales, rastros de metales, varias sustancias químicas volátiles y orgánicas, nitrato, plomo, cloruro de sodio, diversos pesticidas. El proceso de destilación es muy lento (regularmente a diario solo de dos a cinco galones). Aproximadamente cinco galones de agua del grifo producen un galón de agua destilada.



**2.1.1.8 Intercambio de Iones:** Estos sistemas suavizan el agua dura al eliminar minerales como calcio y magnesio que causan la dureza. También eliminan eficazmente hierro, manganeso y varios metales fuertes. El agua dura pasa a través de un tanque que contiene la resina de intercambio, el sodio en la resina reemplaza la dureza de los minerales. El sodio permanece en una forma soluble en el agua suavizada.

**2.1.1.9 Filtración Mecánica:** O microfiltración, es un método que elimina material suspendido del agua incluyendo arena, masilla u otra materia orgánica. Estos filtros no eliminan partículas disueltas o muy finas y se utilizan regularmente en combinación con otros equipos de tratamiento. Los Filtros son comúnmente de tela, fibra, cerámica u otro material que sea de material protector.

**2.1.1.10 Filtros Neutralizantes:** Estos filtros tratan agua ácida. El filtro trata las fuentes de agua pasándola a través del calcito granulado (mármol, carbonato de calcio o cal) o colocando carbonato de sodio o soda caustica (hidróxido de sodio).

**2.1.1.11 Filtros que Oxidan:** Utilizan un filtro cubierto de zeolita para oxidar hierro disuelto, manganeso o sulfuro de hidrógeno. Los contaminantes entonces forman grandes partículas que el filtro puede atrapar.

**2.1.1.12 Ultravioleta:** Las lámparas de urna de mercurio producen luz ultravioleta que tiene propiedades germicidas. La radiación mata o desactiva los patógenos. Los gérmenes se matan con cantidades relativamente bajas de radiación, los virus son más resistentes, y los quistes (tales como *Cryptosporidium* y *Giardia*) y gusanos no son afectados. La radiación no deja residuos del producto que continua desinfectando más allá del período del tratamiento (Excelwater, 2011).

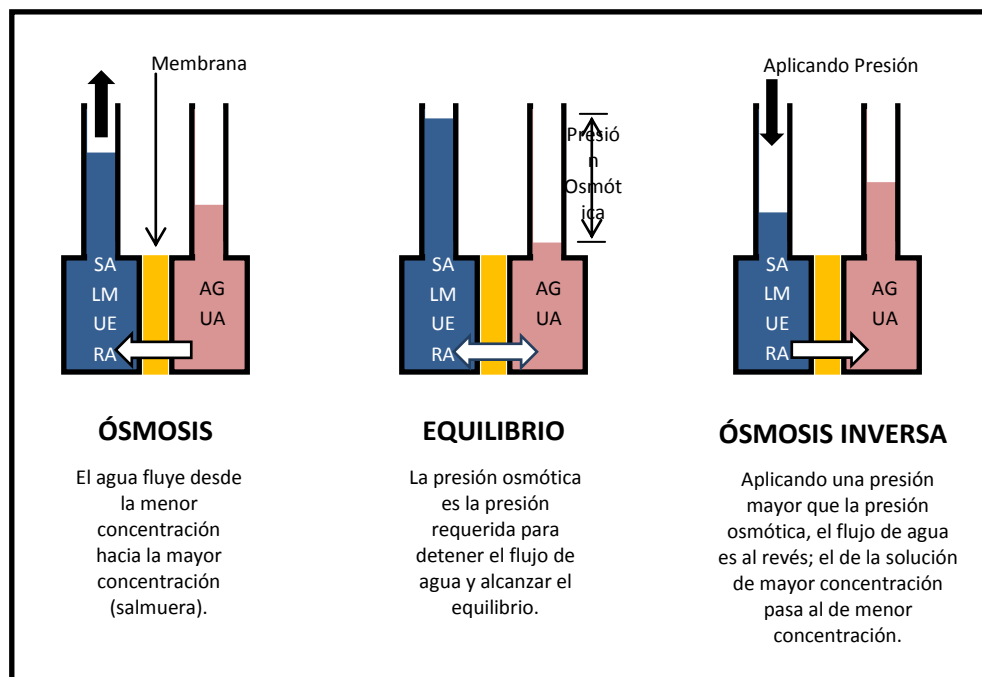
**2.1.1.13 Ósmosis Inversa:** El fenómeno de la Ósmosis está basado en la búsqueda del equilibrio entre dos fluidos separados por una membrana permeable, ya que el fluido de menor concentración se moverá a través de la membrana hacia el sitio del fluido de mayor concentración. Al cabo de un tiempo el contenido en agua será mayor en uno de los lados de la membrana. La diferencia de altura entre ambos fluidos se conoce como Presión Osmótica (Matthew, 2005).

Si se utiliza una presión superior a la presión osmótica, se produce el efecto contrario. Los fluidos se presionan a través de la membrana, mientras que los sólidos disueltos quedan atrás.

Para poder purificar el agua necesitamos llevar a cabo el proceso contrario al de la ósmosis convencional, es lo que se conoce como Ósmosis Inversa. Se trata de un proceso con membranas.

Para poder forzar el paso del agua que se encuentra en la corriente de mayor concentración a la corriente de agua con baja concentración, es necesario presurizar el agua a un valor superior al de la presión osmótica. Como consecuencia a este proceso, el flujo de mayor concentración se concentrará aún más (Lenntech, 2011).

**Gráfica 2.** Ósmosis y Ósmosis Inversa



Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011.

Las unidades de Ósmosis Inversa eliminan una cantidad considerable de la mayoría de sustancias químicas inorgánicas (tales como sales, metales, minerales, entre otros) la mayoría de

microorganismos, y muchas sustancias químicas orgánicas. No eliminan eficazmente algunos compuestos orgánicos. Los filtros mecánicos y filtros de carbón activado casi siempre se utilizan con ósmosis inversa.

La Osmosis Inversa usa grandes cantidades de agua. Típicamente, cerca de 75% o más de agua es desechada con contaminantes como plomo, sulfato, calcio, magnesio, sodio, potasio, manganeso, aluminio, cloruro, nitrato, fluoruro, boro y la mayoría de microorganismos (Excelwater, 2011).

### **2.1.2 Validación de Sistemas de Agua de Uso Farmacéutico**

El sistema de agua de los laboratorios farmacéuticos es siempre uno de los principales puntos críticos de cualquier tipo de inspección.

El diseño, construcción, cualificación y monitorización de un sistema de producción de agua para uso farmacéutico es fundamental para asegurar que el producto final mantendrá estándares de calidad adecuados y reproducibles en el tiempo. Por esto es importante establecer un plan exhaustivo y lógico cuando se aborda la validación de un sistema de producción de agua para uso farmacéutico.

A diferencia de otras validaciones, la de los sistemas de producción de agua, plantea diferentes cuestiones a los profesionales del sector: ¿cómo definir los estándares de calidad adecuados?, ¿cuál es el ámbito de la validación?, ¿cómo establecer el plan de monitorización en rutina?, ¿qué impacto tienen?

Al finalizar esta investigación se deberán:

- Definir los estándares de calidad.
- Establecer si el sistema produce de forma constante agua con la calidad requerida.
- Verificar que el diseño es adecuado y que la operación y el mantenimiento son correctos.
- Garantizar la confiabilidad del sistema.

**2.1.2.1 Validación Prospectiva:** Es un análisis de todas las actividades precedentes a la validación del sistema, entre los cuales se encuentran:

**2.1.2.1.1 IQ: Calificación de Instalaciones:**

- Aspectos específicos a considerar: qué , cómo, cuánto y cuándo se debe verificar y/o medir:
  - Características de diseño de los equipos.
  - Condiciones de la instalación.
  - Calibración y mantenimiento preventivo.
- Definición de los criterios de aceptación y/o rechazo:
  - Cumplimiento de las especificaciones del fabricante.
  - Recomendaciones del proveedor del equipo.
  - Estabilidad del equipo y sistemas auxiliares.
- Definición de la documentación requerida.

**2.1.2.1.2 OQ: Cualificación Operacional**

- Qué ensayos realizar para comprobar si el proceso opera en los límites establecidos.
- Definición de los parámetros de proceso.
- La definición de los límites de aceptación para el cumplimiento de los requerimientos.
- Cómo comprobar la capacidad de los programas indispensables para el correcto funcionamiento del sistema: calibración, sanitización, mantenimiento y control de cambios.
- Plan de acción ante contingencias: investigación y acciones correctivas.

**2.1.2.2 Validación del Sistema:** Se analiza cómo establecer evidencias que demuestren la consistencia y fiabilidad de los procesos, a través de:

**2.1.2.1.3 PQ: Calificación del Proceso**

- Requerimientos previos al inicio de la PQ:
  - Documentación (PNT = Procedimientos Normalizados de Trabajo / POE = Procedimientos de Operación Estandarizados).

- Funcionamiento.
  - Mantenimiento.
  - Métodos analíticos.
  - Especificaciones.
  - Limpieza y sanitización.
  - Calibración de instrumentos de medida.
- Recomendaciones EMEA y FDA a seguir para superar la evaluación de las Autoridades.
  - Periodo de evaluación.
  - Plan de muestreo para cada una de las etapas de la planta de producción de agua: procedimientos de muestreo.
  - Plan de acción ante resultados no conformes (Barnés, 2009).

### 2.1.3 United State Pharmacopeia

Según U.S. Pharmacopeia (2011): “La Farmacopea de Estados Unidos es una autoridad no gubernamental que establece estándares públicos oficiales para los medicamentos recetados y de venta libre, y otros productos para la salud fabricados o vendidos en los Estados Unidos. USP también establece estándares ampliamente reconocidos para ingredientes alimenticios y suplementos dietéticos. USP fija estándares para la calidad, pureza, concentración y consistencia de esos productos esenciales para la salud pública. Los estándares de USP son reconocidos y utilizados en más de 130 países en todo el mundo. Esos estándares han ayudado a asegurar la salud pública en todo el mundo durante casi 200 años”.

Entre las líneas de productos USP destacan:

**2.1.3.1 Estándares de Referencia:** Los Estándares de Referencia USP oficiales son muestras con un gran nivel de caracterización de medicamentos, excipientes, impurezas, productos de degradación, suplementos dietéticos, reactivos farmacopeicos y calibradores de desempeño. Su uso es obligatorio en la realización de pruebas y valoraciones USPNF.

**2.1.3.2 USP – NF:** La Farmacopea de Estados Unidos – Formulario Nacional (The United States Pharmacopeia, USP; National Formulary, NF) es un libro de estándares farmacopeicos públicos. Contiene estándares para medicamentos, formas farmacéuticas, fármacos, excipientes, dispositivos médicos y suplementos dietéticos (Labomersa, 2011).

El capítulo 1231 de la USP, versión no. 32, está completamente dedicado a “Validación y Calificación de los Sistemas de Purificación, Almacenamiento y Distribución de Agua”, por ende el análisis y determinación del agua de uso farmacológico, a través de técnicas, métodos y principios aplicables. Mismo capítulo es aceptable por la Norma ISO 9001:2008 (establecida en Farbiovet S.A.), por lo que esta será la utilizada para la presente investigación.

#### **2.1.4 Definiciones Varias**

**2.1.4.1 pH:** O potencial de hidrógeno, es una medida de la acidez o alcalinidad de una disolución. El pH indica la concentración de iones hidronio  $[H_3O^+]$  presentes en determinadas sustancias. Se define como el logaritmo negativo en base 10 de la actividad de los iones hidrógeno. Esto es:

$$pH = -\log_{10}[a_{H_3O^+}]$$

Desde entonces, el término "pH" se ha utilizado universalmente por lo práctico que resulta para evitar el manejo de cifras largas y complejas. En disoluciones diluidas, en lugar de utilizar la actividad del ion hidrógeno, se le puede aproximar empleando la concentración molar del ion hidrógeno.

Por ejemplo, una concentración de.

$$[H_3O^+] = 1 \times 10^{-7} \text{ M (0,0000001)}$$

es simplemente un pH de 7 ya que:

$$pH = -\log[10^{-7}] = 7$$

El pH típicamente va de 0 a 14 en disolución acuosa, siendo ácidas las disoluciones con pH menores a 7 (el valor del exponente de la concentración es mayor, porque hay más protones en la disolución), y alcalinas las que tienen pH mayores a 7. El pH = 7 indica la neutralidad de la disolución (cuando el disolvente es agua) (Garrido, 2006).

**2.1.4.2 Conductividad:** Es la capacidad de una sustancia o material para conducir corriente eléctrica; se dice que es la inversa de la resistencia. La medida de la conductividad es útil para las aplicaciones industriales en las cuales la calidad del agua o la mascarilla de una solución necesitan que se conozca, tales aplicaciones tienen en la industria alimenticia, farmacéutica, petrolera, entre otras (Harper, 2004).

**2.1.4.3 Cloruros:** Son una de las sales que están presentes en mayor cantidad en todas las fuentes de abastecimiento de agua y de drenaje.

El sabor salado del agua, producido por los cloruros, es variable y dependiente de la composición química del agua, cuando el cloruro está en forma de cloruro de sodio, el sabor salado es detectable a una concentración de 250 ppm de NaCl.

Cuando el cloruro está presente como una sal de calcio o de magnesio, el típico sabor salado de los cloruros puede estar ausente aún a concentraciones de 1000 ppm.

Un alto contenido de cloruros en el agua para uso industrial, puede causar corrosión en las tuberías metálicas y en las estructuras.

La máxima concentración permisible de cloruros en el agua potable es de 250 ppm, este valor se estableció más por razones de sabor, que por razones sanitarias (American Society for Testing and Materials, 1994).

**2.1.4.4 Sulfatos:** Suelen ser sales solubles en agua a excepción de los de Pb, Ba y Sr, por lo que se distribuye ampliamente en la naturaleza y puede presentarse en aguas naturales en un amplio intervalo de concentraciones, que van desde unos pocos a varios miles de miligramos por litro.

El origen de este ion en las aguas se debe fundamentalmente a los procesos de disolución de yesos ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), también los residuos del drenaje de minas pueden aportar grandes cantidades de sulfato provenientes de la oxidación de la piritita y del uso del ácido sulfúrico, así como también de la oxidación de menas de sulfuro, desechos industriales, entre otros.

Comúnmente se encuentra una concentración menor de 1000 mg/L excepto en vapores. En salmueras más de 200 g/L. Se combina con calcio para formar un adherente. Más de 250 mg/L es indeseable en el agua. Si el agua contiene 1000 mg/L puede ser catártica.

Ciertos efluentes industriales pueden ser otra fuente de sulfatos al medio hídrico, así como la lluvia ácida.

Los límites de concentración, por encima de los cuales se percibe un sabor amargo en el agua son:

- Para el sulfato de magnesio: 400 a 600 mg/L.
- Para el sulfato de calcio: 250 a 400 mg/L (Melgarejo, 2003),

**2.1.4.5 Sustancias Oxidables:** O sustancias oxidantes, son líquidos o sólidos que fácilmente liberan oxígeno u otra sustancia (como bromo, cloro o fluoruro). También incluyen materiales que reaccionan químicamente para oxidar materiales combustibles (abrasivo) significa que el oxígeno se combina químicamente con el otro material de manera que aumenta la posibilidad de fuego o de explosión.

Los líquidos y sólidos oxidantes comunes incluyen bromo, bromatos, cloratos, cromatos, dicromatos, hipocloritos, peróxidos inorgánicos, nitratos. (Fernández, 2003).



**2.1.4.6 Escherichia coli:** Es un huésped normal del aparato digestivo. No obstante, se ha aislado *E. coli* causante de enfermedades del agua corriente, fuentes de agua potable y corrientes de montaña. Estos microorganismos están presentes en todo el mundo y se han identificado por lo menos 60 cepas distintas de estos.

Es poco probable que *E. coli* pueda provocar una enfermedad por el uso de agua potable adecuadamente tratada, pero su análisis rutinario no es práctico dados las dificultades inherentes a la determinación de la naturaleza patogénica de las cepas aisladas (Bravo, 1992).

**2.1.4.7 Total de Bacterias Aeróbicas:** Son todas las bacterias heterótrofas, aerobias o anaerobias facultativas, mesófilas y psicotróficas capaces de crecer en un medio de agar nutritivo.

Este método se basa en contar el número de colonias desarrolladas en una placa de medio de cultivo sólido, en el que se ha sembrado un volumen conocido de agua muestra, transcurrido un tiempo y una temperatura de incubación determinados (Legislación de Aguas Potables, 2011).

**2.1.4.8 Stafilococcus aureus:** Son microorganismos que se pueden encontrar en el agua, aire, polvo, leche, aguas residuales, otras superficies y todos los artículos que entra en contacto con el hombre, además sobreviven muy bien en el medio ambiente.

La enfermedad causada por *S. aureus* es una intoxicación que puede llevar a conmoción o desmayo (H.H. Huss, 1999).

**2.1.4.9 Salmonella sp.:** es un género de bacterias que pertenece a la familia Enterobacteriaceae, formado por bacilos gram negativos, anaerobios facultativos, con flagelos peritricos y que no desarrollan cápsula (excepto la especie *S. typhi*) ni esporas. Son bacterias móviles que producen sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S). Fermentan glucosa por poseer una enzima especializada, pero no lactosa, y no producen ureasa.

Es un agente productor de zoonosis (cualquier enfermedad que puede transmitirse de animales a seres humanos) de distribución universal. Se transmite por contacto directo o contaminación cruzada

durante la manipulación, en el procesado de alimentos o en el hogar, también por vía sexual (Adelantado, 2011).

**2.1.4.10 Hongos, Mohos y Levaduras:** La contaminación microbiana de agua es un problema serio para la industria alimenticia y farmacéutica por las grandes pérdidas económicas que trae consigo. Este fenómeno es mixto por la participación de bacterias, hongos filamentosos y levaduras, pero ha sido estudiado mayormente en bacterias y hongos filamentosos por su protagonismo en el daño.

Los hongos y las levaduras se encuentran ampliamente distribuidos en el ambiente, pueden encontrarse como flora normal de un alimento, o como contaminantes del agua o en los equipos. Debido a su crecimiento lento y a su baja competitividad, los hongos y levaduras se manifiestan en los alimentos donde el crecimiento bacteriano es menos favorable.

Estas condiciones pueden ser bajos niveles de pH, baja humedad, alto contenido en sales o carbohidratos, baja temperatura de almacenamiento, la presencia de antibióticos, o la exposición de sustancias a la irradiación. Los hongos y levaduras pueden utilizar ciertos sustratos como pectinas, carbohidratos como polisacáridos, ácidos orgánicos, proteínas y lípidos. También pueden causar problemas a través de: síntesis de metabolitos tóxicos (micotoxinas), resistencia al calor, congelamiento, antibióticos o irradiación, y habilidad para alterar sustratos no favorables permitiendo el crecimiento de bacterias patógenas.

Pueden también causar malos olores y sabores y la decoloración de las superficies de alimentos y equipos. Esto puede estar dado por la capacidad que poseen de resistir factores físicos, compuestos químicos y factores ambientales que de forma natural o extrínseca contribuyen a proteger sustancias elaboradas contra el ataque de microorganismos y en especial de levaduras.

Además de afectar la industria la contaminación microbiana también afecta la salud. Algunos microorganismos produce enfermedades la mayoría de carácter gastrointestinal los cuales son síndromes originado por la ingestión de alimentos y/o agua que contengan agentes etiológicos en cantidades tales que afecten la salud del consumidor a nivel individual o grupos de población.

La Organización mundial de la Salud (OMS) ha definido a las Enfermedades transmitidas por alimentos (ETAs) como “una enfermedad de carácter infeccioso o tóxico que es causada, o se cree que es causada, por el consumo de alimentos o agua contaminada”.

Entre las bacterias productoras de ETAs encontramos el *Clostridium* sp., que es formador de esporas y un potente productor de neurotoxina. Aunque la incidencia de la enfermedad es baja es considerada de interés debido a la elevada tasa de mortalidad si no se diagnostica y tratada apropiadamente. Las esporas del microorganismo están presentes en el suelo, sedimentos y áreas sujetas a la polución fecal por humanos y animales (Pascual, 2000).

**2.1.4.11 Pseudomona sp.:** Es un bacilo gram negativo móvil, que pertenece a la familia Pseudomonadaceae. Es relativamente ubicua y comúnmente se la encuentra en el polvo, el agua, las plantas y verduras, medio ambiente marino y animales. Puede crecer bien en diferentes medios y soporta gran variedad de condiciones físicas.

Si bien su predilección son los ambientes húmedos, primariamente es un patógeno hospitalario y causa enfermedad en forma frecuente a huéspedes normales.

Los factores que contribuyen a la patogénesis y virulencia incluyen la capacidad de adherencia, producción de toxinas y producción de glucocáliz, esta última puede favorecer a la formación de un biofilm mucoso alrededor de las colonias de *Pseudomona* sp., formando una barrera contra las defensas del huésped, los antibióticos y desinfectantes.

Comúnmente produce enfermedades como otitis externa y media, infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario, e infecciones de herida en pacientes quemados. También puede causar infecciones del sitio quirúrgico y han sido responsables de epidemias del sitio quirúrgico (Maimone, 2004).

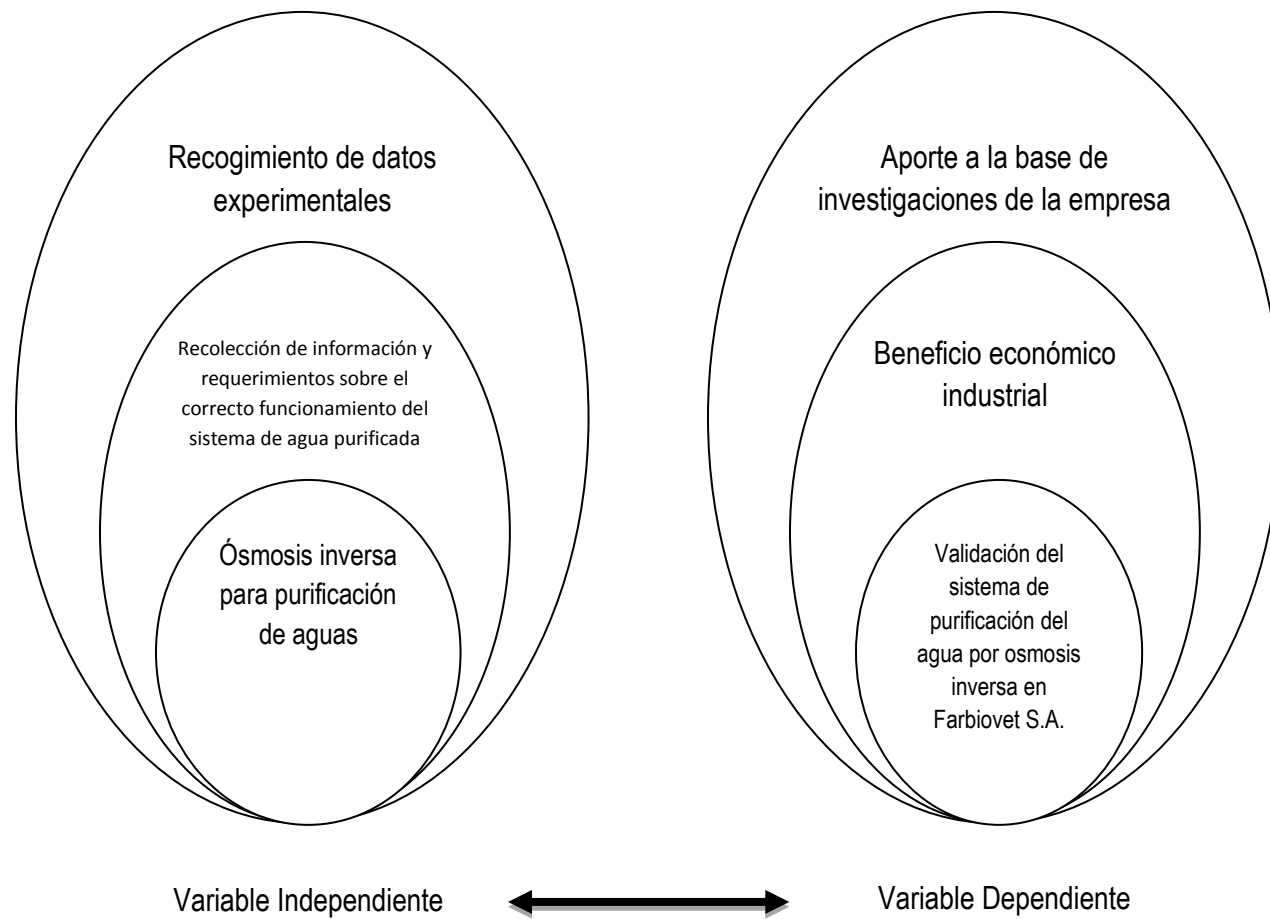
## **2.2 FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA**

Para esta investigación se tomó en cuenta el paradigma interpretativo, es decir, se partió del marco teórico establecido previamente para proceder al planteamiento de una hipótesis y la selección de métodos, técnicas y procedimientos estandarizados, normados, válidos y confiables, respetando el orden y rigor en su aplicación para evitar toda dificultad o contradicción con lo planificado. A partir de este momento, todo el trabajo investigativo se dirigió a la comprobación de la hipótesis.

## **2.3 FUNDAMENTACIÓN LEGAL**

La norma Internacional ISO 9001:2008, adaptada por Farbiovet S.A. desde julio de 2011, toma a consideración la legislación USP en cualquiera de sus versiones para conservar dicha norma; por lo tanto se tomó en cuenta la USP 32, vigente en la empresa y que también se orienta y es útil para la obtención de BPO, en la que el estudio del agua ocupa el capítulo 4 (Castejón, 2005).

## 2.4 CATEGORÍAS FUNDAMENTALES



#### **2.4.1 Marco Conceptual de la Variable Independiente**

En los procesos industriales el agua realiza importantes funciones: se utiliza para transportar otros materiales en diferentes procedimientos de lavado, como prima y en un sin número de otras aplicaciones que pueden ser exclusivas de una sola industria e incluso de una sola planta.

Pero la falta de perspectiva de ciertas industrias, impide la visualización de las ventajas que una validación del sistema de agua proporciona (Sagan, 2011).

A diferencia de los sistemas de purificación de aguas instalados en otras industrias, los parámetros aceptados en la industria farmacéutica son parte de la exigencia regulatoria de la calidad del producto.

Actualmente, los laboratorios farmacéuticos se han preocupado por mejorar la calidad de sus procesos y para lograrlo han utilizado la mayor cantidad de metodologías a su alcance, esto les ha funcionado para mostrar una mejor imagen de excelente calidad en medicamentos, champús, jabones, entre otros. Sin embargo se continua exigiendo una mejora continua con las más altas garantías de la calidad, por tal motivo surge la validación y creación y/o adaptación de protocolos (Martínez, 2010).

El desarrollo industrial farmacéutico depende, en muchos aspectos, de la comprensión sobre la importancia de mantener protocolos que permitan cuidar la planta en sí, garantizando de esta manera cada producto desarrollado aquí.

#### **2.4.2 Marco Conceptual de la Variable Dependiente**

Al examinar un informe de validación o al validar un sistema de agua de alta pureza, hay varios aspectos que se deberán tomar en cuenta. La documentación deberá incluir una descripción del sistema junto con un plano. El dibujo deberá mostrar todos los equipos del sistema desde la alimentación del agua hasta los puntos de uso. También deberá mostrar todos los puntos de muestreo y sus designaciones. Se deberá comparar el plano con el sistema real anualmente para asegurar su precisión, detectar cambios no notificados y confirmar los cambios notificados en el sistema.

Una vez verificados todos los equipos y tuberías por instalación correcta y funcionamiento según lo especificado, se puede comenzar con la fase inicial de la validación del sistema de agua. Durante esta fase se elaborarán los parámetros operacionales y los procedimientos de limpieza/higienización y su frecuencia. El muestreo deberá ser diario después de cada paso en el proceso de purificación y en cada punto de uso durante dos a cuatro semanas.

El procedimiento de muestreo para el muestreo de los puntos de uso deberá reflejar la forma en la cual se ha de extraer el agua, por ejemplo: si generalmente se establece una manguera, la muestra deberá tomarse al final de la misma. Al final del período de dos a cuatro semanas la empresa deberá haber elaborado sus protocolos para la operación del sistema de agua.

La segunda fase de la validación del sistema es demostrar que el sistema produce constantemente la calidad de agua deseada cuando se opera de acuerdo con los protocolos. Se realiza el muestreo de la misma manera que en la fase inicial y durante el mismo período. Al final de esta fase los datos deberán expresar que el sistema produce constantemente la calidad de agua que se desea.

Aunque el referido régimen de validación no es la única manera en la cual se puede validar un sistema, contiene los elementos necesarios para la validación de un sistema de agua. Primero, deberá haber datos para apoyar los protocolos. Segundo, deberá haber datos que demuestren que los protocolos son válidos y que el sistema es capaz de producir constantemente agua que cumple con las especificaciones deseadas.

Por último, deberá haber una compilación de datos, con todas las conclusiones, en el informe final, mismo que deberá estar firmado por las personas apropiadas responsables por la operación y la seguridad cualitativa del sistema de agua (FDA, 2010).

## **2.5 HIPÓTESIS**

### **2.5.1 Hipótesis de Investigación**

El sistema de agua purificada del Equipo de Ósmosis Inversa “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A. se considerará validado una vez realizado un seguimiento adecuado de todos los análisis físico – químicos y microbiológicos del agua que de dicho sistema se obtiene.

## **2.6 SEÑALAMIENTO DE VARIABLES**

**2.6.1 Variable Independiente:** Ósmosis inversa para purificación de aguas.

**2.6.2 Variable Dependiente:** Validación del sistema de purificación del agua por osmosis inversa en Farbiovet S.A.



## **CAPITULO III METODOLOGÍA**

### **3.1 MODALIDAD BÁSICA DE LA INVESTIGACIÓN**

Las modalidades que se emplearon en la investigación fueron:

#### **3.1.1 Bibliográfica – Documental**

Porque para fundamentar la investigación se utilizó fuentes como libros, textos, revistas, fichas técnicas y páginas de Internet que sirvieron de soporte para el desarrollo del Marco Teórico.

#### **3.1.2 Experimental**

Dado que se relacionaron las variables de las hipótesis, mismas que se probaron para precisar la relación causa – efecto.

#### **3.1.3 De laboratorio**

Así se pudieron exponer los conocimientos ya publicados sobre el tema, validados por la bibliografía existente.

#### **3.1.4 De campo**

Ya que la investigación se realizó en el lugar de los hechos y se tuvo contacto en forma directa con la realidad, lo cual ayudó a la obtención de información real sobre la problemática en estudio.

### **3.2 NIVEL O TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Lo tipos de investigación que se manejaron fueron:

### **3.2.1 Aplicada**

Porque se practicaron conocimientos establecidos en protocolos de investigación.

### **3.2.2 Mixta**

Ya que se combinaron las investigaciones documental y de campo para comprender el conocimiento científico y el uso práctico de estos.

### **3.2.3 Descriptiva**

Porque se conocieron las situaciones predominantes a través de la descripción exacta de los procesos. Además, se recogieron los datos en base a la teoría, para luego analizarlos y exponerlos de manera minuciosa.

### **3.2.4 Exploratoria**

Dado que se destacaron los aspectos fundamentales del problema para encontrar los procedimientos adecuados para elaborar la investigación.

### **3.2.5 Evaluativa**

Porque indicó el grado de eficiencia o deficiencia del sistema a estudiar y ayudó a señalar el camino para su reformulación.

## **3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

En esta investigación no existió un análisis de población ni muestra ya que solo se estudió un sistema de agua a ser validado, por ende el universo no pudo ser desfragmentado y se analizó de acuerdo al protocolo establecido por la USP 32.

De igual manera, no se desarrolló un Diseño Experimental ya que solo se necesitaba realizar un Seguimiento Estadístico Experimental Adecuado para la obtención de resultados, mismos que debían estar dentro de los parámetros establecidos por las normas a aplicarse.

### 3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES             |   |  |   |   |
|---|---|--|---|---|
| Variables                                   |   | Objetivos Específicos  | Indicadores   | Índices   |
| Independiente                               | Dependiente   |  |   |   |
| Ósmosis inversa para purificación de aguas. | Validación del sistema de purificación del agua por ósmosis inversa en Farbiovet S.A. | Establecer evidencia documentada que demuestre el cumplimiento de aspectos claves de calibración y funcionamiento del equipo de ósmosis inversa "Milli – RX45" de la empresa Farbiovet S.A.              | Realización de informe detallado de resultados.       | Tabulación de datos y obtención de resultados uniformes y afines.   |
|   |   | Determinar las propiedades físico – químicas y microbiológicas del agua potable original de cisterna y de la purificada por ósmosis inversa que permitan la estipulación de datos estables y aceptables. | Seguimiento de instructivo USP 32; Capítulo 921: Agua | Aplicación de técnicas de análisis físico – químicas y microbiológicas del agua purificada y de cisterna, detalladas en el punto 3.6.3.1 de este proyecto |

|  |  |   |  |  |
|--|--|---|--|--|
|  |  | <p>Proponer un manual operativo sucinto y práctico para uso del personal de la empresa encargado del equipo de ósmosis “Milli – RX45” sobre el funcionamiento, uso, cuidados y mantenimiento del mismo.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de instructivo del equipo.</li> <li>• Empleo de diapositivas instructivas.</li> </ul> | <p>Resultados obtenidos en evaluaciones escrita y práctica aplicadas al personal capacitado.</p> |
|--|--|---|--|--|

### 3.5 PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El Protocolo de Validación del Sistema de Purificación de Agua: Equipo de Ósmosis “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A. se realizó a través de un plan que contempla estrategias metodológicas requeridas por los objetivos e hipótesis de investigación, de acuerdo con el enfoque escogido, considerando los siguientes elementos:

#### 3.5.1 IQ: Calificación de la instalación

- Descripción del Equipo.
- Parámetros de Calificación.
- Proceso de Calificación.

#### 3.5.2 OQ: Calificación de la operación

- Objetivo.
- Alcance.
- Descripción del Equipo.

- Parámetros de Calificación.
- Proceso de Calificación.

### 3.5.3 PQ: Calificación del desempeño

- Fase de validación prospectiva (PVP) con la ayuda de los siguientes análisis:

**Tabla 1.** Análisis Realizados

| MONITOREO CONTINUO | PARÁMETRO                    | UNIDAD |
|--------------------|------------------------------|--------|
| Físico - Químico   | Apariencia                   | N/A    |
|                    | pH                           | N/A    |
|                    | Conductividad                | μS/cm  |
|                    | Cloruros                     | N/A    |
|                    | Sulfatos                     | N/A    |
|                    | Sustancias Oxidables         | N/A    |
| Microbiológico     | <i>Escherichia coli</i>      | UFC/g  |
|                    | Total de bacterias aeróbicas | UFC/g  |
|                    | <i>Staphylococcus aureus</i> | UFC/g  |
|                    | <i>Salmonella</i> sp.        | UFC/g  |
|                    | Hongos, mohos y levaduras    | UPC/g  |
|                    | <i>Pseudomona</i> sp.        | UFC/g  |

Fuente: POE No. ACA004 y ACA006 pertenecientes a Farbiovet S.A., basados en USP 32 <921>

#### 3.5.3.1 Análisis Físico Químicos de Agua Purificada:

- a) **Requerimientos.-** El agua purificada se obtuvo del equipo de ósmosis inversa “Milli – RX45” (Anexo 2; Fig. 1), mismo que bajo condiciones normales puede contener hasta 100 UFC, además debe cumplir con los requisitos de pureza química, iónica y orgánica y protegerse de la contaminación microbiana.

b) **Recepción de la Muestra.-** La muestra de agua purificada estuvo correctamente identificada y fue analizada de forma inmediata, no se guardaron remanentes.

c) **Materiales, equipos y reactivos.-**

**Tabla 2.** Detalle de Materiales, Equipos y Reactivos

| MATERIALES                       | EQUIPOS                                       | REACTIVOS                           |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| Pipetas                          | Balanza Analítica Digital,<br>BOECO "BBL31"   | Ácido nítrico concentrado al<br>65% |
| Pera de succión                  |   | Nitrato de Plata 0,1 N              |
| Balones aforados de 100 ml       | pH – metro Fisher Scientific<br>Accumet AB15+ | Cloruro de Bario                    |
| Balones aforados de 250 ml       |   | Ácido Sulfúrico 2 N                 |
| Espátulas                        |   | Permanganato de Potasio 0,1 N       |
| Frascos ámbar                    | Conductímetro Hanna Dist 3                    | Cloruro de Potasio 3 M              |
| Agitador de vidrio               |   | Agua destilada                      |
| Embudos                          |   | Oxalato de Amonio                   |
| Vasos de precipitación de 250 ml | Cocineta eléctrica de dos<br>quemadores Alton | Ácido nítrico concentrado al<br>65% |
| Vaso de precipitación de 1000 ml |   | Nitrato de Plata 0,1 N              |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

d) **Preparación de Reactivos.-**

- **Ácido Sulfúrico 2 N (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N):** En un vaso de precipitación de 1000 ml colocar 600 ml de agua destilada y trasvasar lentamente y con mucho cuidado 60 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Mezclar con un agitador, adicionar a esta solución 420 ml más de agua destilada.
- **Cloruro de Bario (BaCl<sub>2</sub>):** Pesar 12 g de BaCl<sub>2</sub> grado reactivo y trasvasarlo a un balón aforado de 100 ml, disolver y aforar con agua destilada.

- Nitrato de Plata 0,1 N: Pesar 16,99 g de Nitrato de Plata grado reactivo, trasvasarlos a un balón aforado de 1000 ml, disolver y aforar con agua destilada.
  - Oxalato de Amonio: Pesar 3,5 g de Oxalato de Amonio grado reactivo y trasvasarlos a un balón aforado de 100 ml. Disolver y aforar con agua destilada.
  - Permanganato de Potasio 0,02 M: Pesar 3,161 g de  $KMNO_4$  grado reactivo y trasvasarlos a un balón aforado de 1000 ml, disolver y aforar con agua destilada.
  - Cloruro de Potasio 3 M: Pesar 223,65 g de KCl grado reactivo y trasvasarlos a un balón aforado de 1000 ml, disolver y aforar con agua destilada.
- e) **Ensayos.**- Todos los ensayos físico – químicos de análisis de agua purificada (a excepción de pH y conductividad) se determinan de manera cualitativa, ya que los resultados se aprecian de manera visual a través del color y la turbidez.
- Organolépticos (USP<541>): La muestra de agua purificada debe ser limpia, inodora, incolora e insípida.
  - Cloruros (USP<541>): A 20 ml de agua purificada añadir 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata 0,1 N, la solución debe mantenerse transparente (Anexo 2; Fig. 2).
  - pH (especificación 5 – 7) (USP<791>): Medir 20 ml de agua, adicionar 3 gotas de cloruro de potasio 3 M y medir el pH en el potenciómetro (Anexo 2; Fig. 3).
  - Conductividad (USP<645>): Se mide con el Conductímetro, esperando valores máximo hasta de 10  $\mu s/cm$  (Anexo 2; Fig. 4).
  - Sulfatos (USP<541>): A 100 ml de agua purificada añadir 1 ml de solución prueba de Cloruro de Bario. No debe de producirse turbidez (Anexo 2; Fig. 5).

- Sustancias Oxidables (USP<541>): a 100 ml de agua purificada añadir 10 ml de ácido sulfúrico 2 N y 0,1 ml de  $\text{KMnO}_4$  0,02 M calentar hasta ebullición por 5 minutos. El color rosado no debe desaparecer completamente (Anexo 2; Fig. 6)

### 3.5.3.2 Análisis Físico Químicos de Agua de Cisterna:

- a) Requerimientos.- El agua de cisterna se tomó del grifo de una de las cisternas pertenecientes a la empresa (Anexo 3; Fig. 7), misma que bajo condiciones normales puede contener hasta 100 UFC.
- b) Recepción de la Muestra.- La muestra de agua de cisterna estuvo correctamente identificada y fue analizada de forma inmediata, no se guardaron remanentes.
- c) Materiales, equipos y reactivos.- Se procedió igual que en el agua purificada.
- d) Preparación de Reactivos.- Se procedió igual que en el agua purificada.
- e) Ensayos.- Todos los ensayos físico – químicos de análisis de agua purificada (a excepción de pH y conductividad) se determinan de manera cualitativa, ya que los resultados se aprecian de manera visual a través del color y la turbidez. Se procedió igual que en el agua purificada, pero los resultados debían ser opuestos a los que se esperan en un agua purificada exceptuando en los ensayos organoléptico, pH y conductividad, es decir:
  - Organolépticos (USP<541>): La muestra de agua de cisterna debe ser limpia, inodora, incolora e insípida.
  - Cloruros (USP<541>): La solución debe mantenerse turbia (Anexo 3; Fig. 8).
  - pH (USP<541>): Especificación de 5 – 7 (Anexo 3; Fig. 9).



- Conductividad (USP<541>): Especificación máximo hasta de 200  $\mu\text{s}/\text{cm}$  (Anexo 3; Fig. 10).
- Sulfatos (USP<541>): Debe de producirse turbidez (Anexo 3; Fig. 11).
- Sustancias Oxidables (USP<541>): El color rosado debe desaparecer completamente (Anexo 3; Fig. 12).

**3.5.3.3 Análisis Microbiológicos de Aguas Purificada y de Cisterna:** Realizado según la USP 32, Capítulo 61: “Examen Microbiológico De Productos No Estériles: Pruebas De Recuento Microbiano”

a) **Requerimientos para Recepción de Muestra.-** La recolección de la muestra debió realizarse el mismo día del análisis y no se guardaron remanentes, bajo las siguientes condiciones:

- Materiales:
  - Frascos de vidrio de 200 ml con tapa rosca estériles. Se añadió 0,1 ml de Tiosulfato de sodio 0,1 N (Disolver 25 g de Tiosulfato de sodio calidad reactivo analítico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) en agua destilada y aforar en un matraz de 1 L) antes de esterilizar los frascos para coleccionar la muestra. Los frascos se esterilizaron con papel aluminio cubriendo la tapa del frasco para evitar contaminación por el manejo.
  - Guantes estériles.
  - Mascarilla estéril.
  - Gavetas.
  - Mechero.
  - Alcohol etílico al 70%.
  - Gasa estéril.
- Metodología de Purga y Muestreo:

- En cada punto a muestrear se dejó correr el agua (purgar) durante cinco minutos (Anexo 4; Fig. 13).
- Si el punto involucrado disponía de un lavabo, esta purga se realizó directamente en él.
- Si el punto involucrado no disponía de un lavabo, la purga se realizó con la ayuda de una manguera, en un recipiente adecuado para el efecto (tambor o gaveta plástica), o directamente en el sumidero del área. Nota: La manguera que se conecta a la tubería, cuando no se la utilizó, permaneció en el lugar destinado para ello, libre de agua, tapada en sus extremos con papel aluminio y desinfectarla con el desinfectante de turno, cuando fue necesario o al menos cada semana.
- Se colocaron la mascarilla y los guantes de la forma más aséptica posible y se tomó la precaución de desinfectarse las manos con alcohol etílico al 70% antes de coleccionar cada muestra.
- En cada punto se abrió el frasco tomando los debidos cuidados para no contaminar la boca del frasco y la tapa (Anexo 4; Fig. 14).
- Se coleccionaron aproximadamente 200 ml de muestra, no se llenaron los frascos hasta más de las  $\frac{3}{4}$  partes de su capacidad, a fin de posibilitar una correcta agitación.
- Se cerró el frasco cuidadosamente, tomando precauciones asépticas para no contaminar la muestra de agua.
- Una vez coleccionadas todas las muestras, se retiraron los guantes y la mascarilla y se desecharon.
- Las muestras fueron llevadas a Microbiología, el análisis se efectuó el mismo día de la colecta (Farbiovet S.A, POE No. ACA006).

b) **Técnica de Análisis de Pseudomona aeruginosa.-**

- Se pasaron a 90 ml de Caldo de Soya Tripticasa (TSB) 10 ml de la muestra preparada para el recuento de microorganismos, o una cantidad correspondiente a 1 g o 1 ml del producto a examinar (Anexo 5; Fig. 15).
- Se mezcló e incubó el medio de enriquecimiento durante 18 – 48 horas a 35 °C.
- Con un asa de inoculación se resembró de TSB a una placa solidificada de Agar Cetrimida (Anexo 5; Fig. 16).
- Se incubó a 35 °C por 18 – 72 horas.
- Al no existir formación de ninguna colonia, la muestra se encuentra satisfactoria para este ensayo (Anexo 5; Fig. 17).
- Si se hubiesen desarrollado colonias de bacilos Gram negativos, verdosas y fluorescentes con luz U.V., se debía transferir las colonias aisladas a 5 ml de TSB e incubar de 41 – 43°C por 18 – 24 horas. El producto cumple si no aparece crecimiento a esa temperatura.
- Para comprobar la presencia de *Pseudomona aeruginosa*, se debe proceder a pruebas bioquímicas (API).
- La muestra se encontraría satisfactoria si no se observan colonias del tipo descrito, y/o si las reacciones bioquímicas con el sistema de identificación utilizado confirmaran que no son *Pseudomona aeruginosa*.

c) **Técnica de Análisis de Staphylococcus aureus.-**

- A partir del cultivo de enriquecimiento descrito para *Pseudomona aeruginosa*, se pasó con un asa de inoculación del TSB a una placa solidificada con el medio selectivo Agar Sal Manitol (Anexo 6; Fig. 18).
- Se incubó a 35°C por 18 – 72 horas.
- Al no observarse desarrollo de ninguna colonia, la muestra es satisfactoria para el ensayo (Anexo 6; Fig. 19).
- El desarrollo de cocos Gram positivos en este medio, debería confirmarse por las reacciones de coagulasa, catalasa y reacciones bioquímicas (API).
- La muestra se encontraría satisfactoria si no se observan colonias del tipo descrito, y/o si las reacciones bioquímicas confirman que no existe presencia de *Staphylococcus aureus*.

d) **Técnica de Análisis de Escherichia coli.-**

- Se pasaron a 90 ml de Caldo Lactosa 10 ml de la muestra preparada para el recuento de microorganismos, o una cantidad correspondiente a 1 g o 1 ml del producto a examinar (Anexo 7; Fig. 20).
- Se incubó a 35°C durante 18 – 24 horas.
- Se agitó el recipiente y se transfirió una cantidad correspondiente a 1 g o 1 ml del producto en 100 ml de caldo Mac Conkey (5 ml en 50 ml de Caldo Mac Conkey) (Anexo 7; Fig. 21).
- Se incubó de 43 a 45 °C durante 18 a 24 horas.

- Se prepararon subcultivos sobre el medio selectivo Agar Mac Conkey y/o EMB (Anexo 7; Fig. 22).
- Se incubaron a 35°C durante 18 – 72 horas.
- El crecimiento de colonias rojas no mucilaginosas de bacilos Gram negativos a veces rodeadas por una zona de precipitado rojo y brillo metálico indica la posible presencia de *Escherichia coli*. Esto se confirma por reacciones bioquímicas.
- El producto pasa el ensayo si no se detecta el crecimiento de colonias de este tipo y/o si las reacciones bioquímicas de confirmación es negativo (Anexo 7; Fig. 23).

e) **Técnica de Análisis de Salmonella.-**

- A partir del cultivo de enriquecimiento descrito para *Escherichia coli*, se transfirió 1 ml del cultivo enriquecido a 10 ml al medio Caldo Tetrionato – Bilis – Verde Brillante y/o Caldo Selenito (Anexo 8; Fig. 24).
- Se incubó de 41 – 43°C durante 18 – 24 horas.
- Se prepararon subcultivos sobre el medio selectivo XLD, Agar Sulfito de Bismuto y/o Agar Verde Brillante (Anexo 8; Fig. 25).
- Se incubaron a 35°C durante 18 – 24 horas.
- La presencia probable de *Salmonella* es indicada por el crecimiento de colonias de las siguientes características:
  - Agar XLD: Colonias bien desarrolladas, rojizas, con o sin centros negros.
  - Agar sulfito de bismuto: Colonias transparentes bien desarrolladas.

- Agar bilis verde brillante: Colonias pequeñas transparentes, incoloras o de color rosado a blanco opaco (frecuentemente rodeadas por un halo de color rosado).
- La comprobación de *Salmonella* es negativa si no se observa crecimiento de colonias sobre los medios selectivos y/o si las reacciones bioquímicas de confirmación en API son negativas (Anexo 8; Fig. 26).

**f) Técnica de Análisis del Total de Bacterias Aeróbicas.-**

- En cajas petri esterilizadas, se vertió 1 ml de muestra de agua (Anexo 9; Fig. 27) y luego se agregaron aproximadamente 20 ml de Agar de Soya Trypticase (TSA) (Anexo 9; Fig. 28). Nota: Se debió agregar 0,5 ml de 2,3,5 – cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) por cada 100 ml de TSA antes de ser vertido en las cajas, esto para provocar la pigmentación roja en las posibles colonias que se presenten.
- Se incubaron de 48 – 72 horas a 37°C.
- La presencia de bacterias aeróbicas se evidenciaría con la aparición de colonias de color rojo, generalmente de formas redondeadas (Anexo 9; Fig. 29).

**g) Técnica de Análisis de Hongos, Mohos y Levaduras.-**

- En cajas petri esterilizadas, se vertió 1 ml de muestra de agua (Anexo 10; Fig. 30) y luego se agregó aproximadamente 20 ml de Agar Sabouraud (Anexo 10; Fig. 31). Nota: Se debió agregar 0,008 g de Florfenicol por cada 500 ml de este agar antes de ser autoclavado. Esto para evitar posibles contaminaciones por bacterias de cualquier tipo.
- Se incubaron de 48 – 72 horas a temperatura ambiente en un sitio oscuro y frío.
- La presencia de hongos, mohos y/o levaduras se evidenciaría con la aparición de colonias típicas de estos tipos (Anexo 10; Fig. 32).

### 3.5.3.4 Especificaciones de Aceptación Físico – Químicas y Microbiológicas:

**Tabla 3.** Especificaciones de Aceptación Físico – Químicas Aguas Tratada y de Cisterna

| PARÁMETRO                   | UNIDADES | ESPECIFICACIÓN AGUA TRATADA (USP 32) | ESPECIFICACIÓN AGUA CISTERNA |
|-----------------------------|----------|--------------------------------------|------------------------------|
| <b>Apariencia</b>           | N/A      | Líquido claro e incoloro             | Líquido claro e incoloro     |
| <b>Conductividad</b>        | µs/cm    | Máx. 10                              | Máx. 200                     |
| <b>Cloruros</b>             | N/A      | Ausencia                             | Presencia                    |
| <b>Sulfatos</b>             | N/A      | Ausencia                             | Presencia                    |
| <b>Sustancias Oxidables</b> | N/A      | Ausencia                             | Presencia                    |
| <b>pH</b>                   | N/A      | 5 – 8                                | 5 – 8                        |

Fuente: POE No. ACA004 perteneciente a Farbiovet S.A. basado en USP 32 <921>

**Tabla 4.** Especificaciones de Aceptación Microbiológicas Aguas Tratada y de Cisterna

| PARÁMETRO                    | UNIDADES | ESPECIFICACIÓN AGUA TRATADA (USP 32) | ESPECIFICACIÓN AGUA CISTERNA |
|------------------------------|----------|--------------------------------------|------------------------------|
| Aerobios Totales             | UFC      | < 100                                | < 100                        |
| <i>Echerichia coli</i>       | UFC      | Ausencia                             | Ausencia                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | UFC      | Ausencia                             | Ausencia                     |
| <i>Salmonella sp.</i>        | UFC      | Ausencia                             | Ausencia                     |
| Hongos, mohos y levaduras    | UPC      | < 50                                 | < 100                        |
| <i>Pseudomona sp.</i>        | UFC      | Ausencia                             | Ausencia                     |

Fuente: POE No. ACA005 perteneciente a Farbiovet S.A. basado en USP 32 <921>

**3.5.3.5 Resultados Físico – Químicos:** Se recogerán en las siguientes tablas:

**Tabla 5.** Formato para resultados de Análisis Físico – Químicos de Agua Purificada Ósmosis Inversa o Cisterna

| FECHA                   |          |           |           |           |              |        |           |
|-------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|--------------|--------|-----------|
| PARAMETRO               | UNIDADES | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 | Muestra n... | CUMPLE | NO CUMPLE |
| APARIENCIA              | N/A      |           |           |           |              |        |           |
| CONDUCTIVIDAD           | µs/cm    |           |           |           |              |        |           |
| CORURUS                 | N/A      |           |           |           |              |        |           |
| SULFATOS                | N/A      |           |           |           |              |        |           |
| SUSTANCIAS<br>OXIDABLES | N/A      |           |           |           |              |        |           |
| pH                      | N/A      |           |           |           |              |        |           |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011



**3.5.3.6 Resultados Microbiológicos:** Se recogerán en las siguientes tablas:

**Tabla 6.** Formato para resultados de Análisis Microbiológicos de Agua Purificada Ósmosis Inversa o Cisterna

| FECHA                        |          |           |           |           |             |        |           |
|------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------|--------|-----------|
| PARAMETRO                    | UNIDADES | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 | Muestra ... | CUMPLE | NO CUMPLE |
| Aerobios Totales             | UFC      |           |           |           |             |        |           |
| <i>Echerichia coli</i>       | UFC      |           |           |           |             |        |           |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | UFC      |           |           |           |             |        |           |
| <i>Salmonella</i> sp.        | UFC      |           |           |           |             |        |           |
| Hongos, mohos y levaduras    | UPC      |           |           |           |             |        |           |
| <i>Pseudomona</i> sp.        | UFC      |           |           |           |             |        |           |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

### **3.5.4 No Conformidades**

Cualquier no conformidad o desvío determinado durante la ejecución de la Calificación de Instalación deberá ser documentada a través de un formato sobre “Investigación de Fallas” (Anexo 12).

### **3.5.5 Reporte Sumario Validación Sistema de Agua**

La Validación debe demostrar que el sistema de tratamiento de agua trabaja adecuadamente. Todas las pruebas realizadas deberán conducir a los resultados previstos y satisfacer los criterios de aceptación, así el sistema se considerará calificado y puede ser usado para obtener agua tratada para los procesos productivos y de análisis de Control de Calidad.

Con la última firma de este Reporte Sumario de Calificación, el equipo el Sistema de tratamiento de Agua, se considerará validado.

### **3.5.6 Instructivo de Manejo del Equipo de Ósmosis “Milli – RX45”**

Se realizó de acuerdo al manual de uso de dicho equipo proporcionado por el proveedor y contiene información referente a:

- Forma de operación y requerimientos técnicos para esto (presión, localización del equipo, entre otros).
- Formas de control del funcionamiento del equipo.
- Mantenimiento y cuidados requeridos para su conservación.

(Ver Anexo 11).

### **3.6 PLAN DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Los datos obtenidos en el análisis físico – químico y microbiológico se ordenaron en cada sección correspondiente a la validación en estudio. Únicamente se requirió el uso del programa estadístico Excel 2010, para la tabulación de datos y elaboración de tablas que se necesitaron. Posteriormente se realizó una discusión de los resultados globales y se determinó su utilidad y validez a través de los parámetros establecidos para esta investigación; con lo que finalmente se concluirá positiva o negativamente sobre la hipótesis planteada.

## CAPÍTULO IV

### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 4.1 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Desde la Tabla 15 hasta la Tabla 33 podremos observar los datos obtenidos durante la validación del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa, en los siguientes análisis del equipo y su área y de análisis físico – químicos y microbiológicos del agua:

##### a) Equipo

- Cuatro pruebas IQ – Calificación de la instalación.
- Tres pruebas OQ – Calificación de la operación.

##### b) Agua

- Pruebas PQ – Calificación del desempeño, a través de:
  - **Monitores Continuos:** Apariencia, pH, conductividad, cloruros, sulfatos, sustancias oxidables.
  - **Microbiológicos:** *Escherichia coli*, total de bacterias aeróbicas, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp., hongos, mohos y levaduras y *Pseudomona* sp.

#### 4.1.1 Alcance

Esta calificación de validación se aplicó al siguiente equipo:

**Tabla 7.** Equipo de Ósmosis Inversa perteneciente a Farbiovet S.A.

|              |   |              |              |
|--------------|---|--------------|--------------|
| EQUIPO:      | Ósmosis Inversa   | MODELO/TIPO: | Milli – RX45 |
| MARCA:       | Millipore   | N° SERIE:    | CPR0P0402    |
| UBICACIÓN:   | Área Producción Farma   |              |              |
| UTILIZACIÓN: | Obtención de Agua Purificada para Procesos Productivos y Analíticos |              |              |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

#### 4.1.2 Responsabilidades

Tabla 8. Responsables de Validación

| Acción \ Responsable               | Jefe Control Calidad | Jefe Prod. Farma | Jefe Prod. Biológicos | Analista Control Calidad | Dirección Técnica |
|------------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|
| Elaborar el Protocolo              |                      |                  |                       | E                        |                   |
| Revisar el Protocolo               | R                    | R                | R                     |                          |                   |
| Autorizar el Protocolo             |                      |                  |                       |                          | A                 |
| Evaluación del sistema             |                      |                  |                       | E                        |                   |
| Ajustes del Sistema                |                      |                  |                       | E                        |                   |
| Verificación de ensayos            | R                    |                  |                       |                          |                   |
| Preparar Informe Técnico           |                      |                  |                       | E                        | A                 |
| Emitir Certificado de Calificación | R                    | R                | R                     | E                        | A                 |

“E” = Ejecuta; “R” = Revisa; “A” = Aprueba






Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011






El desempeño de Cristina Flores como Analista de Control de Calidad en la empresa le confirió el cargo de ejecutante en la validación del sistema de purificación de agua en estudio.

#### 4.1.3 IQ: Calificación de la Instalación

**4.1.3.1 Descripción del Equipo:** El equipo de ósmosis inversa fue adquirido por la empresa a través de Hydroecuador. Se detallan a continuación los componentes del equipo en cuestión:

**Tabla 9.** Descripción del equipo de ósmosis inversa “Milli – RX45”

| COMPONENTES EQUIPO  | NOMBRE  |
|---|---|
|    | <p>Orificio de acceso para ajuste de la presión RO.</p>   |
|    | <p>Bloque de pretratamiento.</p>  |
|   | <p>Manómetro marcado “RO MEMBRANE PRESSURE”, que indica la presión RO de funcionamiento.</p>        |
|  | <p>Manómetro marcado “FEED PRESSURE”, que indica la presión del agua en la entrada de la bomba.</p> |
|  | <p>Panel de control.</p>  |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>Aleta de sujeción del bloque de pretratamiento.</p> |
|    | <p>Conectores para el agua.</p>                        |
|   | <p>Toma general de corriente.</p>                      |
|  | <p>Tapa de acceso para limpieza de módulo RO.</p>      |
|  | <p>Portafusibles.</p>                                  |
|  | <p>Interruptor "ON/OFF"</p>                            |

Fuente: Área de Producción Fármacos – Farbiovet S.A.

**4.1.3.2 Parámetros de Calificación:** Se exponen a continuación las pruebas de la Calificación de la Instalación.

- a) **Prueba IQ 1:** Revisión del equipo.
- b) **Prueba IQ 2:** Verificación del ambiente de trabajo del equipo.
- c) **Prueba IQ 3:** Comprobación del suministro de energía eléctrica requerido.
- d) **Prueba IQ 4:** Instalación del equipo.

**4.1.3.3 Proceso de Calificación:** Se realizaron las calificaciones a través de las siguientes tablas:

**Tabla 10.** Calificación de IQ 1

| PRUEBA IQ 1   | REVISIÓN DEL EQUIPO |
|---|---------------------|
| <b>OBJETIVO:</b> Verificar la integridad del equipo y sus componentes.  |                     |
| <b>PROCEDIMIENTO:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se constató la integridad física del equipo y sus componentes.</li> <li>2. Se constató el material de construcción de los componentes.</li> </ol>   |                     |
| <b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tanto el equipo, como sus componentes se encuentran en buen estado, sin daños aparentes.</li> <li>2. El equipo y demás accesorios en contacto con el agua están contruidos en su mayoría en PVC. Destacan partes de vidrio (pantalla), cables eléctricos, mangueras aptas para circulación de agua y partes metálicas como parte de la estructura general del equipo de ósmosis inversa.</li> </ol> |                     |
| <b>RESULTADO:</b> Se APRUEBA esta calificación. Se confirmó que la estructura del equipo de ósmosis inversa está en buen estado y funcionando adecuadamente, además las partes principales (en contacto con el agua) no muestran daño aparente, están constituidas mayoritariamente en PVC y acero inoxidable que son materiales apto para agua.  |                     |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011



**Tabla 11.** Calificación de IQ 2

| <b>PRUEBA IQ 2</b>  | <b>VERIFICACIÓN DEL AMBIENTE DE TRABAJO DEL EQUIPO</b> |
|---|--|
| <p><b>OBJETIVO:</b> Comprobar que el lugar donde el equipo está instalado se ajusta al rango de condiciones Ambientales, donde dicho equipo funciona correctamente.</p>   |  |
| <p><b>PROCEDIMIENTO:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se midieron las condiciones de humedad y temperatura del lugar donde el equipo está instalado.</li> <li>2. Se verificó el sitio de la instalación del sistema de purificación de agua.</li> </ol>  |  |
| <p><b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura: 20°C - 25°C.</li> <li>• Humedad: máx. 80% HR.</li> <li>• Revisión dimensional del área en conformidad con el equipo.</li> <li>• Está colocado en un lugar seguro y protegido de golpes y manipulaciones.</li> </ul>  |  |
| <p><b>RESULTADO:</b> Se tomaron valores de temperatura y humedad en el área del equipo de ósmosis durante un mes con semanas de cinco días laborables. Los promedios resultantes fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura: 22,5°C.</li> <li>• Humedad: máx. 51% HR.</li> <li>• El área tiene una dimensión suficiente para albergar el equipo de ósmosis inversa, posee una puerta doble y la entrada está restringida a personal no autorizado.</li> <li>• El equipo está colocado en un mesón a un metro de altura del suelo, se encuentra firme y tiene suficiente espacio en su parte delantera, posterior y laterales como para ser manipulado y revisado.</li> </ul> <p>Esta calificación se da por APROBADA.</p> |  |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

**Tabla 12.** Calificación de IQ 3

| PRUEBA IQ 3   | COMPROBACIÓN DEL SUMINISTRO DE ENERGÍA ELÉCTRICA |
|---|--|
| <p><b>OBJETIVO:</b> Comprobar que el suministro de energía eléctrica es el especificado por el fabricante.</p>  |  |
| <p><b>PROCEDIMIENTO:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se comprobó el voltaje de alimentación de la máquina midiendo con un multímetro en la entrada de energía eléctrica de la máquina.</li> <li>2. Se verificó el buen estado de las instalaciones eléctricas.</li> </ol>   |  |
| <p><b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El voltaje del equipo será de: 120 V +/- 10%.</li> <li>• Las instalaciones eléctricas se encuentran en buen estado, de tal manera que se garantizan conexiones seguras.</li> <li>• La empresa cuenta con generador eléctrico propio.</li> </ul>   |  |
| <p><b>RESULTADO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El voltaje de entrada al equipo es de 110 V.</li> <li>• Las instalaciones eléctricas se encuentran en buen estado, lo que garantiza conexiones seguras.</li> <li>• La empresa si cuenta con generador eléctrico propio lo que garantiza, de necesitarse, un suministro de energía ininterrumpido.</li> </ul> <p>Esta calificación se da por APROBADA.</p> |  |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

La prueba IQ 4: Instalación del equipo, no se realiza ya que el equipo fue instalado hace aproximadamente tres años y luego del análisis en pruebas IQ 1, IQ 2 e IQ 3, se concluyó que el equipo fue instalado correctamente.

#### 4.1.4 OQ: Calificación de la Operación

Se documentaron los resultados obtenidos, estableciendo la evidencia de que el equipo de tratamiento de agua de Osmosis Inversa, cumple con todos los aspectos claves de operación del equipo.

Para calificar operacionalmente se tomaron en cuenta los datos contenidos en la Tablas 15 y 16 de este informe.

**4.1.4.1 Parámetros de Calificación:** Se exponen a continuación las pruebas de la Calificación Operacional:

- a) **Prueba OQ 1:** Comprobación de la operación del equipo.
- b) **Prueba OQ 2:** Entrenamiento del personal en el uso del equipo.
- c) **Prueba OQ 3:** Procedimiento de operación.

**4.1.4.2 Proceso de Calificación:** Se realizaron las calificaciones a través de las siguientes tablas:

**Tabla 13.** Calificación de OQ 1

| PRUEBA OQ 1           | COMPROBACIÓN DE LA OPERACIÓN DEL EQUIPO  |                        |        |    |
|-----------------------|--|------------------------|--------|----|
|                       | PRUEBA A REALIZARSE  | CRITERIO DE ACEPTACIÓN | CUMPLE |    |
|                       |  |                        | SI     | NO |
| Llave de agua abierta | Existe ingreso de agua.  | X                      |        |    |
|                       | La presión de ingreso es adecuada.   | X                      |        |    |
|                       | El equipo procede a generar agua tratada.  | X                      |        |    |
| Llave de agua cerrada | El ingreso de agua se detiene  | X                      |        |    |
|                       | El equipo deja de generar agua tratada.  | X                      |        |    |
| Teclado               | “OPERATE/STANDBY” funcionan encendiendo y colocando en descanso respectivamente al | X                      |        |    |

|                   |   |   |  |
|-------------------|---|---|--|
|                   | equipo.   |   |  |
|                   | <p>“QUALITY DISPLAY” muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “% REJECTION”: Porcentaje de rechazo iónico.</li> <li>• “FEED”: Conductividad del agua de la red (<math>\mu\text{S}</math>).</li> <li>• “PERMEATE”: Conductividad del agua tratada (<math>\mu\text{S}</math>).</li> <li>• “PRODUCT”: Resistividad del agua purificada (<math>\text{M}\Omega\cdot\text{cm}</math>).</li> <li>• “TEMPERATURE”: Temperatura del agua purificada (<math>^{\circ}\text{C}</math>).</li> </ul> | X |  |
|                   | “CONTROL VALUE” muestra valores ajustables de los datos dados por “QUALITY DISPLAY”.  | X |  |
|                   | “AUTOCLEAN” inicia el ciclo de limpieza e indica “CLEAN MODE”.  | X |  |
| Modos en Pantalla | En “OPERATE” el aparato está produciendo agua purificada.   | X |  |
|                   | En “STANDBY” el equipo está en estado de espera sin consumir ni producir agua.  | X |  |
|                   | En “TANK FULL” el equipo pasa al estado de espera.  | X |  |
|                   | El estado “FLUSH” se da por cinco minutos cada 175 minutos.   | X |  |
|                   | En “FLUSH” se da un enjuague automático del módulo RO.  | X |  |
|                   | Al oprimir la tecla “AUTOCLEAN” más de 3 segundos, se da el modo “Cl <sub>2</sub> CLEANING”   | X |  |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | durante 15 minutos.  |   |  |
|  | Al oprimir la tecla "AUTOCLEAN" más de 10 segundos, se da el modo "pH CLEANING" durante 90 minutos.                                | X |  |
| Manómetros   | "FEED PRESSURE" visualiza la presión en la salida del bloque de pretratamiento (superior a 0,5 Bar o 7 psi en fase de producción). | X |  |
|  | "RO MEMBRANE PRESSURE" visualiza la presión de ósmosis inversa (entre 7 y 12 bares o 100 a 180 psi).                               | X |  |
| Puesta de servicio   | ROPACK y todas las conexiones requeridas están instaladas correctamente.   | X |  |
|  | Cuando se sitúa el interruptor en "ON" el equipo pasa a modo "FLUSH".  | X |  |
| Fuga de Agua   | No se observan fugas de agua, la misma fluye de forma adecuada y sin presentar inconvenientes.                                     | X |  |
| <p><b>RESULTADO:</b> Los ensayos realizados al equipo de ósmosis inversa en la Prueba OQ 1 fueron satisfactorias, no se presentaron casos en los que el equipo no cumpliera su trabajo por lo tanto se da como APROBADA.</p> |  |   |  |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

**Tabla 14.** Calificación de OQ 2

| <b>PRUEBA OQ 2</b>  | <b>ENTRENAMIENTO DEL PERSONAL EN EL USO DEL EQUIPO</b> |
|---|--|
| <p><b>OBJETIVO:</b> Demostrar que el personal ha sido instruido en el manejo del equipo, limpieza y que ha comprendido el procedimiento operacional.</p>  |  |
| <p><b>PROCEDIMIENTO:</b> Se instruyó al personal en los temas de operación, limpieza y mantenimiento preventivo del equipo, tales como:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Manejo del equipo.</li> <li>2. Limpieza y mantenimiento preventivo del equipo</li> </ol>  |  |
| <p><b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN:</b> Las personas que firmaron el reporte sumario de calificación que reposa en los archivos de la empresa, confirman que:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Han participado en el entrenamiento.</li> <li>2. El contenido del entrenamiento ha sido comprendido.</li> <li>3. Están en disposición de rendir un corto examen sobre el tema.</li> <li>4. Pueden instruir a otros usuarios en el manejo del equipo.</li> </ol> |  |
| <p><b>RESULTADO:</b> Las participantes confirmaron su participación en el entrenamiento y su comprensión, por lo que procedieron a rendir un examen corto (Anexo 1) con resultados de conocimientos satisfactorios .</p> <p>Las participantes firmaron voluntariamente el documento requerido.</p> <p>Se da como APROBADA la calificación.</p>  |  |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

**Tabla 15.** Calificación de OQ 3

| PRUEBA OQ 3   | PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN |
|---|----------------------------|
| <p><b>OBJETIVO:</b> Comprobar la existencia, vigencia, disponibilidad y ubicación de la documentación que detalla la operación y limpieza del equipo en condiciones adecuadas de armado.</p>  |                            |
| <p><b>PROCEDIMIENTO:</b> Se revisaron el instructivo para manejo de osmosis inversa (Anexo 11) y el manual del proveedor.</p>   |                            |
| <p><b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN:</b> Cumplir con la existencia, vigencia y disponibilidad de estos documentos.</p>   |                            |
| <p><b>OBSERVACIONES:</b> Se recomienda la elaboración de un manual que contenga la información del Anexo 11 y la del manual del fabricante, mismo que detalle las formas correctas de limpieza, operación y mantenimiento del equipo de ósmosis inversa.</p>  |                            |
| <p><b>RESULTADO:</b> Los documentos se encuentran vigentes de manera escrita, están disponibles para todo personal que los requiera y reposan en los archivos de Aseguramiento de la Calidad de la empresa, por ende se da como APROBADA la calificación.</p> |                            |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2011

#### **4.1.5 PQ: Calificación del Desempeño**

En esta última fase, se verificó la repetición y reproducción de las variables del proceso. Después de la capacitación del personal operativo y calificación precisa para su operación, el PQ demostró que el sistema es capaz, repetidamente, de proporcionar un producto dentro de especificaciones y en control de las mismas.

**4.1.5.1 Fase de validación prospectiva (PVP):** Durante esta fase de la validación, se utilizó agua no tratada que debió operar todos los días al 100% de la tasa de flujo de diseño. El propósito de esta fase era simular el uso del sistema de agua y abastecer el tanque de almacenamiento de agua, previo al muestreo.

Todos los datos debieron cumplir los criterios aceptables establecidos en el protocolo correspondiente. Se realizaron y reportaron los datos recolectados durante esta PVP, con duración de un mes de treinta días, con semanas de cinco días de trabajo.

#### 4.1.5.2 Análisis a realizar:

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Apariencia (USP&lt;541&gt;)</li><li>• pH (USP&lt;541&gt;)</li></ul>  |
| Monitores                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Conductividad (USP&lt;541&gt;)</li></ul>   |
| Continuo                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Cloruros (USP&lt;541&gt;)</li><li>• Sulfatos (USP&lt;541&gt;)</li><li>• Sustancias Oxidables (USP&lt;541&gt;)</li></ul>  |
| Microbiológicos<br>(USP 32, Capítulo 61) | <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Escherichia coli</i>.</li><li>• Total de bacterias aeróbicas.</li><li>• <i>Staphylococcus aureus</i>.</li><li>• <i>Salmonella</i> sp.</li><li>• Hongos, mohos y levaduras.</li><li>• <i>Pseudomonas</i> sp.</li></ul> |

4.1.5.3 Especificaciones de Aceptación Físico – Químicas y Microbiológicas: Detalladas en las Tablas 3 y 4.



**4.1.5.4 Resultados de Análisis Físico – Químicos:** Se recogieron en las siguientes tablas:

**Tabla 16.** Resultados de Análisis Físico – Químicos de Agua Purificada por Ósmosis Inversa

| FECHA (AÑO 2011)     |          | 14-Nov   | 15-Nov   | 16-Nov   | 17-Nov   | 18-Nov   | 21-Nov   | 22-Nov   | 23-Nov   | 24-Nov   | 25-Nov   | CUMPLE | NO CUMPLE |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|-----------|
| Parámetro            | Unidades | Mues. 1  | Mues. 2  | Mues. 3  | Mues. 4  | Mues. 5  | Mues. 6  | Mues. 7  | Mues. 8  | Mues. 9  | Mues. 10 |        |           |
| Apariencia           | N/A      | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | X      |           |
| Conductividad        | µS/cm    | 3,23     | 0,36     | 0,35     | 0,37     | 0,31     | 0,59     | 0,65     | 2,86     | 2,72     | 3,53     | X      |           |
| Cloruros             | N/A      | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | X      |           |
| Sulfatos             | N/A      | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | X      |           |
| Sustancias Oxidables | N/A      | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | X      |           |
| pH                   | N/A      | 5,59     | 5,69     | 6,32     | 5,95     | 6,26     | 5,80     | 5,40     | 5,11     | 5,84     | 5,19     | X      |           |
| FECHA (AÑO 2011)     |          | 28-Nov   | 29-Nov   | 30-Nov   | 01-Dic   | 02-Dic   | 03-Dic   | 04-Dic   | 05-Dic   | 06-Dic   | 07-Dic   | —      | —         |
| Parámetro            | Unidades | Mues. 11 | Mues. 12 | Mues. 13 | Mues. 14 | Mues. 15 | Mues. 16 | Mues. 17 | Mues. 18 | Mues. 19 | Mues. 20 |        |           |
| Apariencia           | N/A      | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | C        | X      |           |
| Conductividad        | µS/cm    | 1,14     | 1,10     | 2,52     | 3,17     | 2,68     | 2,59     | 1,30     | 0,77     | 2,27     | 3,89     | X      |           |

|                         |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |      |      |      |   |   |  |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|------|------|------|---|---|--|
| Cloruros                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C    | C    | C    | C    | C | X |  |
| Sulfatos                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C    | C    | C    | C    | C | X |  |
| Sustancias Oxidables    | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C    | C    | C    | C    | C | X |  |
| pH                      | N/A             | 6,14            | 5,82            | 5,92            | 5,87            | 6,01            | 6,11            | 5,72 | 5,82 | 6,31 | 5,18 |   | X |  |
| <b>FECHA (AÑO 2011)</b> |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |      |      |      |   |   |  |
|                         |                 | 08-Dic          | 12-Dic          | 13-Dic          | 14-Dic          | 15-Dic          | <b>PROMEDIO</b> |      |      |      |      | — | — |  |
| <b>Parámetro</b>        | <b>Unidades</b> | <b>Mues. 21</b> | <b>Mues. 22</b> | <b>Mues. 23</b> | <b>Mues. 24</b> | <b>Mues. 25</b> |                 |      |      |      |      |   |   |  |
| Apariencia              | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |  |
| Conductividad           | µS/cm           | 2,22            | 4,65            | 4,21            | 3,98            | 4,17            | 2,23            |      |      |      |      | X |   |  |
| Cloruros                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |  |
| Sulfatos                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |  |
| Sustancias Oxidables    | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |  |
| pH                      | N/A             | 5,48            | 6,97            | 6,01            | 5,96            | 5,56            | 5,84            |      |      |      |      | X |   |  |

**C = Cumple; NC = No cumple**

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2012

**ANÁLISIS TABLA No. 16:** El promedio de los datos obtenidos en los análisis de: apariencia, conductividad, cloruros, sulfatos, sustancias oxidables y pH del agua purificada por ósmosis inversa, están dentro de los rangos permisibles por la USP 32 especificados. Se da como APROBADA esta fase de la validación

**Tabla 17. Resultados de Análisis Físico – Químicos de Agua de Cisterna**

| <b>FECHA (AÑO 2011)</b> |                 | 14-Nov          | 15-Nov          | 16-Nov          | 17-Nov          | 18-Nov          | 21-Nov          | 22-Nov          | 23-Nov          | 24-Nov          | 25-Nov          | <b>CUMPLE</b> | <b>NO CUMPLE</b> |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|
| <b>Parámetro</b>        | <b>Unidades</b> | <b>Mues. 1</b>  | <b>Mues. 2</b>  | <b>Mues. 3</b>  | <b>Mues. 4</b>  | <b>Mues. 5</b>  | <b>Mues. 6</b>  | <b>Mues. 7</b>  | <b>Mues. 8</b>  | <b>Mues. 9</b>  | <b>Mues. 10</b> |               |                  |
| Apariencia              | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | X             |                  |
| Conductividad           | µS/cm           | 110,3           | 116,8           | 140,1           | 115,9           | 117,3           | 114,3           | 118,6           | 113,8           | 180,5           | 96,7            | X             |                  |
| Cloruros                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | X             |                  |
| Sulfatos                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | X             |                  |
| Sustancias Oxidables    | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | X             |                  |
| pH                      | N/A             | 6,10            | 6,26            | 6,00            | 6,24            | 6,17            | 6,12            | 6,22            | 6,32            | 5,76            | 6,11            | X             |                  |
| <b>FECHA (AÑO 2011)</b> |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |                  |
| <b>FECHA (AÑO 2011)</b> |                 | 28-Nov          | 29-Nov          | 30-Nov          | 01-Dic          | 02-Dic          | 03-Dic          | 04-Dic          | 05-Dic          | 06-Dic          | 07-Dic          | —             | —                |
| <b>Parámetro</b>        | <b>Unidades</b> | <b>Mues. 11</b> | <b>Mues. 12</b> | <b>Mues. 13</b> | <b>Mues. 14</b> | <b>Mues. 15</b> | <b>Mues. 16</b> | <b>Mues. 17</b> | <b>Mues. 18</b> | <b>Mues. 19</b> | <b>Mues. 20</b> |               |                  |
| Apariencia              | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | X             |                  |
| Conductividad           | µS/cm           | 98,43           | 95,20           | 98,24           | 99,67           | 88,65           | 111,2           | 120,8           | 102,1           | 119,5           | 113,6           | X             |                  |
| Cloruros                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | X             |                  |
| Sulfatos                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C               | X             |                  |

|                         |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |      |      |      |   |   |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|------|------|------|---|---|
| Sustancias Oxidables    | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               | C    | C    | C    | C    | X |   |
| pH                      | N/A             | 6,23            | 6,32            | 6,54            | 6,08            | 5,97            | 5,82            | 6,78 | 6,83 | 6,85 | 6,57 | X |   |
| <b>FECHA (AÑO 2011)</b> |                 | 08-Dic          | 12-Dic          | 13-Dic          | 14-Dic          | 15-Dic          | <b>PROMEDIO</b> |      |      |      |      | — | — |
| <b>Parámetro</b>        | <b>Unidades</b> | <b>Mues. 21</b> | <b>Mues. 22</b> | <b>Mues. 23</b> | <b>Mues. 24</b> | <b>Mues. 25</b> |                 |      |      |      |      |   |   |
| Apariencia              | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |
| Conductividad           | µS/cm           | 95,63           | 98,94           | 97,50           | 81,53           | 159,6           | 112,1956        |      |      |      |      | X |   |
| Cloruros                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |
| Sulfatos                | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |
| Sustancias Oxidables    | N/A             | C               | C               | C               | C               | C               | C               |      |      |      |      | X |   |
| pH                      | N/A             | 5,88            | 6,12            | 6,10            | 6,18            | 6,26            | 6,23            |      |      |      |      | X |   |

**C = Cumple; NC = No cumple**

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2012

**ANÁLISIS TABLA No. 17:** El promedio de los datos obtenidos en los análisis de: apariencia, conductividad, cloruros, sulfatos, sustancias oxidables y pH del agua de cisterna, están dentro de los rangos permisibles por la USP 32 especificados. Se APRUEBA esta fase de la validación.

**4.1.5.5 Resultados de Análisis Microbiológicos:** Se recogieron en las siguientes tablas:

**Tabla 18.** Resultados de Análisis Microbiológicos de Agua Purificada por Ósmosis Inversa

| FECHA (AÑO 2011)             |        | 14-Nov     | 16-Nov     | 21-Nov     | 23-Nov     | 28-Nov     | 30-Nov     | 05-Dic     | 07-Dic     | 12-Dic     | 14-Dic      | PROME<br>DIO | CUMPLE | NO<br>CUMPLE |
|------------------------------|--------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|--------|--------------|
| Parámetro                    | Unidad | Mues.<br>1 | Mues.<br>2 | Mues.<br>3 | Mues.<br>4 | Mues.<br>5 | Mues.<br>6 | Mues.<br>7 | Mues.<br>8 | Mues.<br>9 | Mues.<br>10 |              |        |              |
| Aerobios Totales             | UFC    | 0          | 0          | 0          | 2          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0           | 2            | X      |              |
| <i>Escherichia coli</i>      | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |
| <i>Salmonella</i> sp.        | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |
| Hongos, mohos y levaduras    | UPC    | 1          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 1          | 0           | 1            | X      |              |
| <i>Pseudomona</i> sp.        | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |

**Neg.** = Negativo; **Pos.** = Positivo

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2012

**ANÁLISIS TABLA No. 18:** El promedio de los datos obtenidos en los análisis de: aerobios totales, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp., hongos, mohos y levaduras y *Pseudomona* sp. del agua purificada por ósmosis inversa, están dentro de los rangos permisibles por la USP 32 especificados, se da como aprobada esta fase de la validación. Se coloca “Neg.” en lugar de cero (0) para los resultados de *Escherichia*

*coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp., y *Pseudomona* sp. Porque de encontrarse una sola colonia de estas se debe proceder a dar como insatisfactoria la prueba.

**Tabla 19.** Resultados de Análisis Microbiológicos de Agua de Cisterna

| FECHA (AÑO 2011)             |        | 14-Nov     | 16-Nov     | 21-Nov     | 23-Nov     | 28-Nov     | 30-Nov     | 05-Dic     | 07-Dic     | 12-Dic     | 14-Dic      | PROME<br>DIO | CUMPLE | NO<br>CUMPLE |
|------------------------------|--------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|--------|--------------|
| Parámetro                    | Unidad | Mues.<br>1 | Mues.<br>2 | Mues.<br>3 | Mues.<br>4 | Mues.<br>5 | Mues.<br>6 | Mues.<br>7 | Mues.<br>8 | Mues.<br>9 | Mues.<br>10 |              |        |              |
| Aerobios Totales             | UFC    | 70         | 22         | 4          | 3          | 1          | 4          | 3          | 5          | 0          | 3           | 13           | X      |              |
| <i>Escherichia coli</i>      | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |
| <i>Salmonella</i> sp.        | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |
| Hongos, mohos y levaduras    | UPC    | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 1          | 0           | 1            | X      |              |
| <i>Pseudomona</i> sp.        | UFC    | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.       | Neg.        | Neg.         | X      |              |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2012

**ANÁLISIS TABLA No. 19:** El promedio de los datos obtenidos en los análisis de: aerobios totales, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp., hongos, mohos y levaduras y *Pseudomona* sp. del agua de cisterna, están dentro de los rangos permisibles por la USP 32 especificados. Se APRUEBA esta fase de la validación.

Se coloca “Neg.” en lugar de cero (0) para los resultados de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp., y *Pseudomona* sp. porque de encontrarse una sola colonia de estas se debe proceder a dar como insatisfactoria la prueba.

Las muestras de agua de cisterna y tratada fueron tomadas y analizadas en el mismo día, para garantizar resultados reales en la investigación.

#### **4.1.6 No Conformidades**

Cualquier no conformidad o desvío determinado durante la ejecución de la Calificación de Instalación deberá ser documentada a través de un registro sobre “Investigación de Fallas” (Anexo 12).

En esta investigación no hubo necesidad de elaborar dicho informe ya que los análisis y ensayos realizados mostraron total satisfacción.

#### **4.1.7 Reporte Sumario Validación Sistema de Agua**

La Validación demostró que el SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA trabaja adecuadamente. Todas las pruebas realizadas condujeron a los resultados previstos y satisfacen los criterios de aceptación, así el sistema se considera calificado y puede ser usado para obtener agua tratada para los procesos productivos y de análisis de Control de Calidad.

Con la última firma del reporte sumario de calificación, el equipo y el sistema de tratamiento de agua, se consideró **VALIDADO**.

#### **4.1.8 Instructivo de Manejo del Equipo de Ósmosis Inversa**

Este documento fue elaborado con el afán de facilitar al personal el manejo del equipo en mención, además de haberseles proporcionado una capacitación sobre el tema conjuntamente con una evaluación (Anexo 1) requeridas para la validación realizada. Dicho instrumento se muestra en el Anexo 11 de la presente investigación.

#### **4.2 VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS**

Luego del análisis del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa realizado, se concluye que además de realizarse análisis físico – químicos y microbiológicos en el agua tratada se requirió ejecutar fases de estudio del equipo, sus componentes y verificaciones en general, el área del mismo y sus condiciones; además de una capacitación al personal que usa el equipo y su área. Los análisis físico – químicos y microbiológicos requeridos fueron tanto del agua tratada como del agua de cisterna, para descartar posibles malos resultados provocados por la materia prima y garantizando al mismo tiempo que el equipo tiene todos los componentes que requiere para trabajar al 100%, rechazando de esta manera la hipótesis de la investigación planteada.



## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1 CONCLUSIONES**

- 5.1.1** Se logró validar el sistema de purificación de agua a través de la evaluación del equipo de ósmosis inversa, su área, el personal que lo utiliza y el agua de cisterna y purificada. Inicialmente se pensó que serían únicamente necesarios los análisis físico – químicos y microbiológicos del agua purificada, pero al ser el objeto de estudio un sistema complejo, se requirió profundizar en el análisis de este, basándose en la legislación USP 32, misma que forma parte de la fundamentación legal de la presente investigación.
- 5.1.2** El levantamiento de información fue crucial en la elaboración de este proyecto, ya que inicialmente no se poseía casi ningún dato que brindase, como mínimo, un indicio del estado del sistema estudiado, por lo que se procedió a levantar los datos y comprobar los requerimientos necesarios para preparar el campo de la verificación; obteniéndose resultados positivos en el avalúo del equipo y su área, mismos que se muestran en el presente documento.
- 5.1.3** Con la validación del sistema de purificación de agua, se demostró que siempre es necesario e importante realizar un seguimiento estadístico en aparatos, equipos y/o sistemas; esto ayuda a garantizar un correcto funcionamiento de estos en planta y certifican además una completa seguridad y calidad en el producto o servicio a obtenerse.
- 5.1.4** Además de haberse necesitado un correcto seguimiento de los parámetros físico – químicos y microbiológicos del agua, fue necesario también realizar un estudio del estado del equipo y de su ubicación, ya que la USP 32 es muy estricta en cuanto a estos puntos que involucran buena parte de la validación; a través de una investigación prospectiva se confirmó que el equipo estaba en buen estado y que su ubicación estaba proporcionada precisamente para alojar dicho equipo.

- 5.1.5** Fue necesario un estudio en el personal que operaba el equipo de ósmosis inversa ya que es una parte requerida para validar el sistema; luego de la capacitación las operarias manifestaron haber comprendido de una mejor manera su función en cuanto a proporcionar agua purificada a la empresa, lo que demostraron a través un pequeño examen escrito y al manipular el equipo adecuadamente.
- 5.1.6** Al proponer un instructivo de manejo sobre el equipo de ósmosis inversa de la empresa que sea útil al personal encargado, se consiguió aportar de manera práctica a la capacitación dada al personal, además fue una contribución ventajosa para el enriquecimiento del conjunto de metodologías ya existentes en Farbiovet S.A., concluyéndose que será además un aporte para futuros trabajos que realice la empresa con la ambición de complementar y salvaguardar la validación realizada.

## **5.2 RECOMENDACIONES**

- 5.2.1** Un equipo tan delicado y valioso como el de ósmosis inversa requiere de una buena inversión económica y humana para utilizarlo, mantenerlo y validarlo; por lo que se recomienda continuar con el seguimiento de los análisis físico – químicos, microbiológicos y controlar periódicamente con especialistas que puedan aportar información valiosa del equipo en mención, del estado de su área y sugerir nuevos métodos que alarguen el tiempo de vida útil del sistema.
- 5.2.2** Un análisis previo y rápido de datos obtenidos a través de la experimentación con muestras de agua, dieron un claro indicio de la posibilidad de realizar la validación del sistema estudiado, por lo que se recomienda continuar con esta actividad, asegurando de esta manera que la validación sigue vigente o, caso contrario, permitirá detectar fallas de manera inmediata que se podrán solucionar a tiempo.
- 5.2.3** Al validar un sistema o equipo dentro de una planta de producción, se da gran valor a la calidad y buenas prácticas operativas de la misma, por lo que se recomienda que la

empresa Farbiovet S.A. trate de validar cada equipo y/o sistema existentes en sus dominios para brindar total seguridad a sus empleados y clientes.

- 5.2.4** Se recomienda realizar constante mantenimiento y limpieza del equipo de ósmosis inversa y de su espacio, pues ayuda a evitar problemas y situaciones previsibles; para esto la empresa debe cumplir rigurosamente con sus cronogramas elaborados para esto, y debe estar atenta de poseer todos los materiales y sustancias necesarias, principalmente pastillas de pH ácidas y básicas con las que el equipo viene sincronizado para mantener un buen tiempo de vida útil.
  
- 5.2.5** La empresa debe enfocarse adicionalmente a realizar capacitaciones constantes a su personal, tanto en procedimientos operativos como en manejo de equipos, ya que en varias ocasiones al iniciarse esta investigación se observó falta de conocimientos, lo que dificulta en gran parte una apropiada forma de trabajo e impide un buen rumbo de orientación en nuevos temas como el del uso adecuado del equipo de ósmosis inversa.
  
- 5.2.6** Se recomienda la elaboración de un Manual Operativo y de Control del Sistema de Purificación de Agua: Ósmosis Inversa “Milli – RX45” para examinar la validación realizada, que contenga los componentes del equipo, los análisis que se deben realizar y su frecuencia bajo el marco de Legislación vigente en la empresa.

## **CAPÍTULO VI**

### **PROPUESTA**

#### **6.1 DATOS INFORMATIVOS**

##### **6.1.1 Título**

“Elaboración de un Manual Operativo y de Control del Sistema de Purificación de Agua: Ósmosis Inversa “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A.”.

##### **6.1.2 Unidad Ejecutora**

Fármacos y Biológicos Veterinarios – Farbiovet S.A.

Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos

##### **6.1.3 Beneficiario**

Fármacos y Biológicos Veterinarios – Farbiovet S.A.

##### **6.1.4 Tiempo Estimado para la Ejecución**

6 meses

##### **6.1.5 Fecha**

01 de mayo, 2012 – 01 de noviembre, 2012

##### **6.1.6 Lugar de Ejecución**

Planta de Producción y Venta de Fármacos y Biológicos Veterinarios – Farbiovet S.A.

Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos

##### **6.1.7 Equipo Técnico Responsable**

- Departamento de Control de Calidad de Farbiovet S.A.
- Departamento de Aseguramiento de la Calidad de Farbiovet S.A.
- Cristina Flores, Tesista de la Carrera de Ingeniería Bioquímica – Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos.

### **6.1.8 Costo**

Se estima un valor aproximado de \$1400.

## **6.2 ANTECEDENTES DE LA PROPUESTA**

Los manuales operativos son herramientas de apoyo para el funcionamiento de un negocio, empresa y/o planta de producción, además ser un instrumento de medición que permite asegurar la calidad en los procesos y las técnicas para su buena ejecución.

El manual operativo de un equipo o sistema envuelve una gran importancia en el proceder de las empresas, ya que contiene la información necesaria para llevar a cabo de manera precisa y secuencial, las tareas y actividades operativas que son asignadas al personal a cargo, y de la misma forma, determina la responsabilidad e identifica los mecanismos básicos para la instrumentación y el adecuado desarrollo de una operación a realizarse con la ayuda del equipo o sistema, señalando lo que se pretende obtener con la ejecución de la misma.

Proporciona un claro panorama que sustenta las acciones que se realizan y que refleja el talento del encargado. Hay que destacar lo importante que resulta tener el manual operativo de un equipo/sistema, para que el desarrollo de las acciones se realice conforme al plan previamente establecido de una manera pronta, eficiente y eficaz.

Los manuales operacionales generalmente deberán contener un texto que señale las políticas y procedimientos a seguir en la ejecución de un trabajo, con ilustraciones con base en diagramas, cuadros y dibujos para aclarar los datos (Gutiérrez, 2012).

Las conclusiones y recomendaciones del trabajo de investigación realizado revelaron que es necesario el diseño y la aplicación de un manual operativo y de control del sistema de purificación de agua, ya que con esto se podrá garantizar un óptimo funcionamiento y uso de dicho sistema, avalando al mismo tiempo la producción en general.

### **6.3 JUSTIFICACIÓN**

El agua es la sustancia más empleada en la industria farmacéutica, casi toda la producción de esta requiere de agua purificada ya sea como disolvente o como ingrediente para los preparados farmacéuticos, en el lavado de recipientes y envases y en las rutinas de limpieza de equipos y áreas durante los procesos de producción, ya que posee muy bajos conteos microbiales y poca dureza.

La empresa Farbiovet S.A. emplea el agua purificada que obtiene de su equipo de ósmosis inversa para la realización de múltiples tareas como las ya mencionadas anteriormente, analizándola física, química y microbiológicamente para su cuidado, por lo que se requiere un instrumento completo e ilustrativo que permita manejar debidamente dicho aparato, evitando y detectando posibles contaminaciones o errores en el sistema.

Un manual de procedimientos es una herramienta invaluable en este tipo de casos, ya que permite manejar un equipo con fluidez evitando confusiones por falta de práctica o por simplemente tener su información en otro idioma. La elaboración de un manual de procedimientos cede al desmembramiento meticuloso de un equipo como el de ósmosis inversa para comprender con claridad su funcionamiento y plasmarlo en un medio escrito; implica diseñar una metodología mínima que nos ayude a su elaboración en el menor tiempo posible.

Con este argumento afirmamos que los resultados obtenidos en la investigación justifican esta propuesta ya que ayudará a la metodología de manejo y uso del equipo de ósmosis mediante un Manual Operativo y de Control del Sistema de Purificación de Agua.

### **6.4 OBJETIVOS**

#### **6.4.1 General**

- Elaborar un manual de operación y de control para el sistema de purificación de agua: ósmosis inversa “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A.”

#### **6.4.2 Específicos**

- Elaborar el manual operativo y de control para el sistema de purificación de agua por ósmosis inversa en la empresa Farbiovet S.A. con la ayuda del manual proporcionado por el fabricante y del instructivo para el manejo del equipo de ósmosis inversa “Milli – RX45” (Anexo 11) de esta investigación.
- Aplicar el manual operativo y de control al sistema de purificación de agua en estudio para la reducción de errores y contaminaciones en el mismo.
- Validar el manual de operación y de control del sistema de purificación de agua: ósmosis inversa “Milli – RX45” de la empresa Farbiovet S.A.” a través del análisis y comparación de datos del producto final obtenido del equipo de ósmosis inversa antes y después del uso del manual en cuestión.

#### **6.5 ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD**

Este estudio se hace factible ya que la propuesta se basa en crear un manual operativo y de control del sistema de purificación por ósmosis inversa, que sirva como herramienta para perfeccionar el uso de dicho equipo, con el fin de reducir en su totalidad errores y posibles contaminaciones del producto final.

Desde el punto de vista técnico y aplicable el proyecto de investigación es factible ya que se evaluarán parámetros físico – químicos y microbiológicos del agua antes y después de aplicar el manual a elaborarse, permitiendo visualizar resultados que aseguren cambios positivos en el sistema de agua.

#### **6.6 FUNDAMENTACIÓN**

Los equipos en general vienen provisionados con una guía para su uso, pero estos muchas veces no son usados por el personal al presentarse en otros idiomas o inclusive por ser poco comprensibles. Las buenas prácticas operativas indican que el personal debe tener conocimientos de uso y cuidado del equipo que utilizan en su labor, por lo que se ve la necesidad de elaborar un manual para su entendimiento.

Entre las tantas ventajas de los Manuales de Procedimientos en su calidad de instrumentos operativos podemos recalcar:

- Recapitulan en forma ordenada, secuencial y detallada las actividades que realiza una dependencia, así como los formatos a utilizar.
- Establecen de manera formal los métodos y técnicas de trabajo que deben seguirse para la realización de las actividades de las unidades operacionales o entidades.
- Definen responsabilidades operativas para la ejecución, control y evaluación de las actividades que se desempeñen.
- Sirven como medio de unificación al personal de nuevo ingreso, facilitando su incorporación e inducción a las distintas áreas de la unidad administrativa o entidad en su caso.
- Representan más fácilmente, mediante el diagrama de flujo, las operaciones a realizarse por cada área de la unidad administrativa o entidad de que se trate.
- Detectan y visualizan más rápidamente las fallas en las que se puedan cometer.
- Facilitan la comunicación entre el personal, ya que a través de la implementación de los diagramas se van determinando las actividades que debe realizar un departamento o área, así como sus responsabilidades.
- Socorren al analista de procedimientos, en la revisión y simplificación de los mismos.
- Conocen de manera detallada, el funcionamiento interno de las unidades operacionales en el desempeño de sus tareas.
- Sirven de base para programas de modernización administrativa y mejora de procedimientos ya establecidos (Aquality H<sub>2</sub>O, 2011).

Es evidente que la calidad de agua en una industria farmacéutica depende de varios factores, pero el hecho de poder manejarla con habilidad por cualquier miembro del equipo operativo facilita un mayor y mejor control; por esto la importancia de un manual de uso para el equipo de ósmosis.



## 6.7 METODOLOGÍA

El propósito de elaborar un manual operativo y de control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa de la empresa Farbiovet S.A. es optimizar el uso de este equipo para convertirlo en un equipo de alta eficiencia, con un mejor manejo de recursos y obtención de resultados exactos.

Para esto, se deben tomar en cuenta principalmente siete puntos:

- Antes de iniciar la elaboración del manual es importante definir la estructura que tendrá este. Cada concepto requiere de características particulares como el lenguaje, ejemplos gráficos, entre otros.
- Es indispensable saber que no todo el manual lleva la misma redacción, hay segmentos que van dirigidos al ejecutor del proceso o al operador, de ahí la necesidad de identificar plenamente quiénes serán los usuarios del manual para plasmar el correcto.
- Una vez que se identifica al usuario del manual, se debe definir si va a hacerse un documento por puesto, área o para toda la organización. Esta clasificación permitirá saber si se necesita elaborar submanuales o guías operativas para cada caso.
- Se deben definir las políticas que van a delimitar el desempeño de cada individuo, los factores necesariamente medibles y evaluables en la operación cotidiana.
- Hay que identificar y seleccionar los principales procesos del sistema, que habrán de plasmarse en los documentos, además se debe tener en cuenta que solo deben contener la información que requiere el usuario.
- Redactar el manual de una manera ágil, dinámica, concreta y accesible, incluyendo elementos gráficos muy visuales.
- No solo deben revisarse los manuales operativos al menos una vez al año, hay que realizar los cambios que sean necesarios dentro de la propia estructura.

El manual operativo del sistema de purificación de agua deberá contener lineamientos básicos que deben ser acatados e implementados por la misma empresa, a continuación se mencionan los elementos que deben integrar el manual:

- a) Portada.
- b) Índice General.
- c) Presentación o Introducción.
- d) Objetivo del Manual.
- e) Objetivos del Procedimiento.
- f) Alcance (datos del equipo de ósmosis inversa y de los componentes del sistema de agua).
- g) Referencias o documentación de apoyo (manuales del proveedor, instructivo de uso del equipo de ósmosis, documento de validación del sistema de purificación, bibliografía en general).
- h) Responsabilidades (mencionar los responsables de elaborar el protocolo, revisarlo, autorizarlo, evaluarlo, verificarlo y redactarlo).
- i) Definiciones generales (de los contenidos primordiales del manual, que ayuden al usuario a despejar dudas, de haberlas).
- j) Descripción detallada del sistema, del equipo de ósmosis inversa y de su ubicación.
- k) Descripción de las operaciones del equipo, del sistema y del trabajo a realizarse por el personal:
  - Correcto encendido y apagado del equipo de ósmosis inversa.
  - Verificación del estado del afluente de entrada al sistema y de los requisitos del equipo de ósmosis (presión, temperatura).
  - Establecimiento de tiempos de espera y manejo del sistema (toma de agua purificada luego de encender el equipo de ósmosis inversa, tiempo requerido para obtener una determinada cantidad de agua, entre otras).
  - Mantenimiento del sistema por medio de cronogramas de trabajo, con sus responsables y verificadores.

- Adquisición de materiales requeridos a tiempo para el funcionamiento del sistema y su mantenimiento programado.
  - Designación y capacitación del personal para toma de agua, cuidado del sistema, vigilancia del mismo cuando se encuentra en funcionamiento y verificación de su buen estado al finalizar el uso.
  - Concientización del personal en cuanto al uso racional del agua.
  - Medición y registro del consumo de agua.
  - Identificación y bloqueo de pérdidas de agua por fugas.
  - Optimización del uso de agua en procesos de manufactura, operaciones de limpieza y sanitización de equipos.
- l) Diagrama de flujo (de personal de planta y administrativo).
- m) Guías y formatos adicionales (de ser necesarios, para acentuar información que se considere de mucha importancia).
- n) Base Jurídica (establecida dentro de las legislaciones que dictamine la USP que rija en la empresa en ese momento).
- o) Glosario (que incluya palabras que puedan provocar confusión en el usuario del manual).
- p) Firmas de responsabilidad. Acta de compromiso para el cumplimiento de la Guía de Manejo de Efluentes Industriales.
- q) Respaldos y anexos, de ser necesario.

**Tabla 20.** Modelo Operativo (Plan de Acción)

| <b>FASES</b>                             | <b>METAS</b>   | <b>ACTIVIDADES</b>   | <b>RESPONSABLE</b>              | <b>RECURSOS</b>                         | <b>COSTOS</b> | <b>TIEMPO</b> |
|--|--|--|---------------------------------|---|---------------|---------------|
| 1. Formulación de la propuesta           | Manual de operación y de control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa | Revisión bibliográfica   | Investigador                    | - Humanos<br>- Técnicos<br>- Económicos | \$400         | 1 mes         |
| 2. Desarrollo preliminar de la propuesta | Cronograma de la propuesta   | Elaboración del manual de operación y de control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa | Jefe Aseguramiento de Seguridad | - Humanos<br>- Técnicos<br>- Económicos | \$500         | 2 meses       |
| 3. Implementación de la propuesta        | Ejecución de la propuesta  | Aplicación del manual de operación y de control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa  | Analista de Control de Calidad  | - Humanos<br>- Técnicos<br>- Económicos | \$300         | 2 meses       |
| 4. Evaluación de la propuesta            | Comprobación del diseño del manual de operación y de control                             | Análisis del producto obtenido   | Analista de Control de Calidad  | - Humanos<br>- Técnicos<br>- Económicos | \$200         | 1 mes         |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2012

## 6.8 ADMINISTRACIÓN

**Tabla 21.** Administración de la Propuesta

| INDICADORES A MEJORAR  | SITUACIÓN ACTUAL  | RESULTADOS ESPERADOS   | ACTIVIDAD   | RESPONSABLES          |
|--|---|--|---|-----------------------|
| <p>Manejo y control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa.</p> | <p>El manejo del equipo de ósmosis se realiza solo por la adquisición de experiencia del personal encargado, su área y mantenimiento en general no son una prioridad.</p> | <p>Al terminar el diseño del manual de manejo y control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa, debe haber menor cantidad de errores instrumentales y humanos, además de divisarse mejores resultados en análisis de laboratorio.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseñar el manual de manejo y control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa que contenga principalmente los métodos de trabajo y normas de operación; además de describir detalladamente el equipo y su área.</li> <li>• Aplicar el manual de manejo y control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa.</li> </ul> | <p>Investigadores</p> |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2012

## 6.9 PREVISIÓN DE LA EVALUACIÓN

Tabla 22. Previsión de la Evaluación

| PREGUNTAS BÁSICAS           | EXPLICACIÓN  |
|-----------------------------|--|
| ¿Quiénes solicitan evaluar? | Fármacos y Biológicos Veterinarios – Farbiovet S.A.  |
| ¿Por qué evaluar?           | El manejo y control del sistema de purificación de agua por ósmosis inversa no se realiza totalmente de una manera adecuada. |
| ¿Para qué evaluar?          | Reducir la probabilidad de errores en la producción de este líquido y contaminaciones en el mismo.                           |
| ¿Qué evaluar?               | Características físico – químicas y análisis microbiológicos del efluente de agua.   |
| ¿Quién evalúa?              | Técnicos de los Departamentos de Control y Aseguramiento de la Calidad de Farbiovet S.A..                                    |
| ¿Cuándo evaluar?            | El agua producto se analizará diariamente.   |
| ¿Cómo evaluar?              | Se van a evaluar con análisis físico – químicos y microbiológicos.   |
| ¿Con qué evaluar?           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Observación directa</li><li>• Experimentación</li></ul>                              |

Elaborado por: Cristina A. Flores H., 2012

## BIBLIOGRAFÍA

Adelantado, Carlos. (2011). La *Salmonella*, de actualidad desde siempre. Edición Única. Editorial Calier S.A., México D.F. – México.

American Society for testing and Materials. Annual book of Standards. (1994). Determinación de Cloruros en Agua. Método ASTM D 1125-91.

Aquality H<sub>2</sub>O. (2011). Agua Purificada. Disponible en: <http://www.aqualityperu.com/agua-purificada.html>. (Consultado el 10/04/12).

Aquarent. (2011). Agua-Purificada. Disponible en: [http://www.living-water.org/agua\\_purificada.html](http://www.living-water.org/agua_purificada.html). (Consultado el 25/10/11).

Barnés, Roser. (2009). Validación de Instalaciones de Agua Farmacéutica. Disponible en: <http://www.feriazaragoza.es/Archivos/Descargas/FarmaMaq/Seminario%20IIR-Agua.pdf>. (Consultado el 31/10/11).

Bravo, Juan. (1992) .Métodos normalizados para el análisis de aguas potables y residuales. 17<sup>a</sup> Edición. Ediciones Díaz de Santos S.A., Madrid – España.

Castejón, Elsa. (2005). GB/BPO. Disponible en: [http://www.paho.org/spanish/ad/thse/ev/REDParf\\_IVConf-Anexo6\\_Castejon-BPO.ppt](http://www.paho.org/spanish/ad/thse/ev/REDParf_IVConf-Anexo6_Castejon-BPO.ppt). (Consultado el 31/10/11).

Castillo, Jorge. (2011). Análisis físico químico del agua. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos15/analisis-bioquimico-agua/analisis-bioquimico-agua.shtml>. (Consultado el 27/10/11).

Díaz, Genesy & Ortiz, Alexandra. 2007. Conflictos sociales generados debido al manejo inadecuado del recurso agua a nivel mundial. Disponible en: [www.monografias.com](http://www.monografias.com). (Consultado el 17/10/2011).

Euetii. 2011. Gestión del agua. Disponible en: [www.euetii.upc.es](http://www.euetii.upc.es). (Consultado el 17/10/11).

Excelwater. (2011). Técnicas de Tratamiento Comunes. Disponible en: <http://www.excelwater.com/spa/b2c/techniques.php>. (Consultado el 27/10/11).

- Fernández, Julián. (2003). Ingeniería Electroquímica. 4ª Edición. Editorial Reverté, España.
- Garrido, Armando. (2006). Fundamentos de bioquímica estructural. 2ª Edición. Editorial Tébar, Madrid – España.
- Gutiérrez, Landy. (2012). Manual de Operaciones o Procedimientos. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/13736297/Manual-de-Operacion-o-Procedimientos>. (Consultado el 10/04/12).
- H.H. Huss – Laboratorios. (1999). Aseguramiento de la calidad de los productos pesqueros. FAO Documento Técnico de Pesca 334.
- Harper, Enríquez. (2004). El ABC de la instrumentación en el control de procesos Industriales. Edición única. Editorial Limusa, México D.F. – México.
- Herrera, Luis & Colaboradores. (2002). Tutoría de la Investigación", Maestría en Gerencia de Proyectos Educativos y Sociales, Primera Edición, Asociación de Facultades Ecuatorianas de Filosofía y Ciencias de la Educación, AFEFCE, Quito – Ecuador.
- Labomersa S.A. (2011). USP. Disponible en: [http://labomersa.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=85&Itemid=126](http://labomersa.com/index.php?option=com_content&view=article&id=85&Itemid=126). (Consultado el 31/10/11).
- Legislación de Aguas Potables. (2011). Parámetros Determinantes de la potabilidad de un agua. Disponible en: <http://prueba2.aguapedia.org/master/analisis/protopdf/MESOFILA.pdf>. (Consultado el 07/11/11).
- Lemus, Martha & Colaboradores. (1999). Validación de un sistema de agua para inyección. Disponible en: <http://www.uo.edu.cu/ojs/index.php/tq/article/viewFile/1721/1260>. (Consultado el 25/10/11).
- Lenntech. (2011). ¿Qué es ósmosis inversa?. Disponible en: <http://www.lenntech.es/biblioteca/osmosis-inversa/que-es-osmosis-inversa.htm>. (Consultado el 27/10/11).



Lerín, I. & Colaboradores. (1999). Validación de sistemas de tratamiento de agua en la industria farmacéutica (y II). Disponible en: <http://www.alcion.es/Download/ArticulosPDF/if/13articulos.pdf>. (Consultado el 25/10/11).

Lippicott, Williams & Colaboradores. (2000). Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Montevideo – Uruguay.

Maimore, Stella. (2004). *Pseudomonas aeruginosa*. Disponible en: <http://www.codeinep.org/control/pseudomonasaeruginosa.htm>. (Consultado el 07/11/11).

Maldonado, Pedro. (2008). Esta industria en Ecuador crece con salud y dinero. Disponible en: [www.revistalideres.ec](http://www.revistalideres.ec). (Consultado el 17/10/11).

Martínez, María Teresa. (2010). Determinación de Actividad de Agua en Formas Farmacéuticas Sólidas Utilizando una Metodología Previamente Validada. Disponible en: [http://catarina.udlap.mx/u\\_dl\\_a/tales/documentos/lcf/martinez\\_g\\_mt/resumen.pdf](http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lcf/martinez_g_mt/resumen.pdf). (Consultado el 25/10/11).

Melgarejo, Joan – Carles. (2003). Atlas de asociaciones minerales en lámina delgada. 1ª Edición. Impreso por Gramagraf. SCCL, España.

Nalco. 2011. Productos farmacéuticos. Disponible en: <http://www.sp-eu.nalco.com>. (Consultado el 17/10/11).

Pascual, María del Rosario & Calderón, Vicente. (2000). Microbiología Alimentaria: Metodología Analítica para Alimentos y Bebidas. 2ª Edición. Editorial Díaz de Santos S.A., Madrid – España.

Rabinovich, Nora. 2007. Sistemas de Purificación de Agua para la Industria Farmacéutica - Importancia de la Validación Microbiológica. Disponible en: [www.gmpfar.com.ar](http://www.gmpfar.com.ar). (Consultado el 17/10/11).

Sagan. (2011). Usos del Agua. Disponible en: [http://www.sagan-gea.org/hojared\\_AGUA/paginas/31agua.html](http://www.sagan-gea.org/hojared_AGUA/paginas/31agua.html). (Consultado el 25/10/11).

Silva, Andrés. (2011). Purificación del agua. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos12/agua/agua.shtml>. (Consultado el 27/10/11).

Struthers, Keith & Colaboradores. (2004). Bacteriología Clínica. 6ª Edición. Editorial Masson, Barcelona – España.

U.S. Food and Drug Administration. (2010). Guía de Inspecciones de Sistemas de Agua de Alta Pureza. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201607.htm>. (Consultado el 25/10/11).

U.S. Pharmacopeia. (2011). Acerca de USP. Disponible: <http://www.usp.org/ES/aboutUSP/>. (Consultado el 31/10/11).

# ANEXOS

## ANEXO 1

Encuesta de evaluación dirigida al personal sobre la capacitación del manejo y limpieza del equipo de ósmosis inversa "Milli – RX45" de la empresa Farbiovet S.A.

### DATOS GENERALES

Empresa: Farbiovet S.A.

Personal: Planta

Nombre: \_\_\_\_\_

Ocupación Desempeñada: \_\_\_\_\_

1. *¿Qué es y para qué sirve el equipo de ósmosis?:*

---

---

2. *¿Cuáles son los usos del agua purificada en la industria farmacéutica? Mencione los 3 principales:*

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

3. *¿Qué tipo de normas debe cumplir para ingresar al área de purificación de agua?:*

---

---

4. *Describa brevemente el procedimiento de uso del equipo de ósmosis para obtener agua purificada:*

---

---

---

---

5. *¿Cada qué tiempo se debe limpiar el área de purificación de agua?:*

Diariamente ( )

Semanalmente ( )

Quincenalmente ( )

6. *¿Qué debe emplear para limpiar el área de purificación de agua?:*

• \_\_\_\_\_

• \_\_\_\_\_

• \_\_\_\_\_

• \_\_\_\_\_

• \_\_\_\_\_

• \_\_\_\_\_

7. *¿Qué tipo de mantenimiento se debe dar al equipo de ósmosis?*

---

---

## ANEXO 2

### Proceso de Análisis Físico Químicos de Agua Purificada



Fig. 1: Recolección

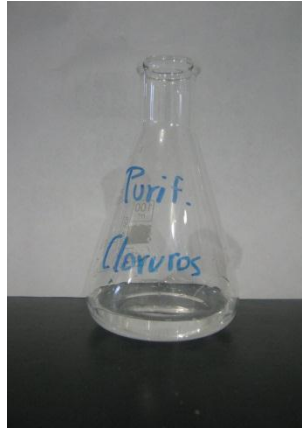


Fig. 2: Cloruros



Fig. 3: pH



Fig. 4: Conductividad

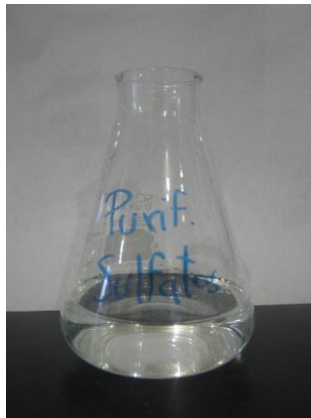


Fig. 5: Sulfatos

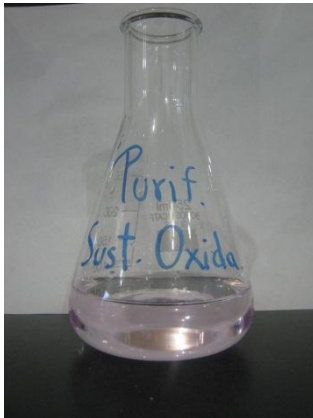


Fig. 6: Sustancias Oxidables

### ANEXO 3

#### Proceso de Análisis Físico Químicos de Agua de Cisterna



Fig. 7: Recolección

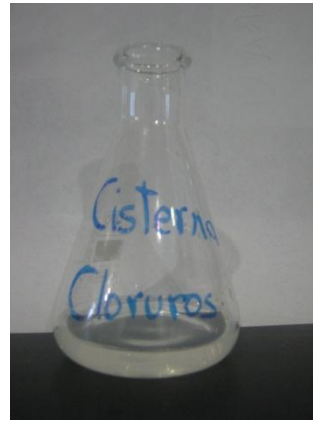


Fig. 8: Cloruros



Fig. 9: pH

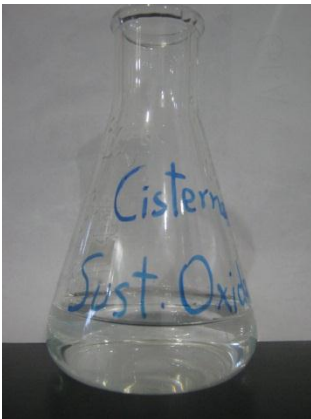


Fig. 12: Sustancias Oxidables

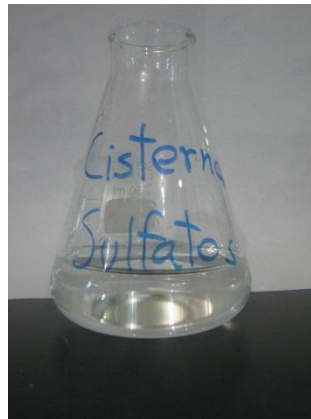


Fig. 11: Sulfatos



Fig. 10: Conductividad

## ANEXO 4

### Análisis Microbiológicos de Aguas Purificada y de Cisterna: Metodología de Purga y Muestreo



Fig. 13: Purga de Agua de Cisterna



Fig. 14: Recolección de Agua Purificada



## ANEXO 5

### Técnica de Análisis de *Pseudomonas aeruginosa*



Fig. 15: Colocación de muestra de agua en TSB

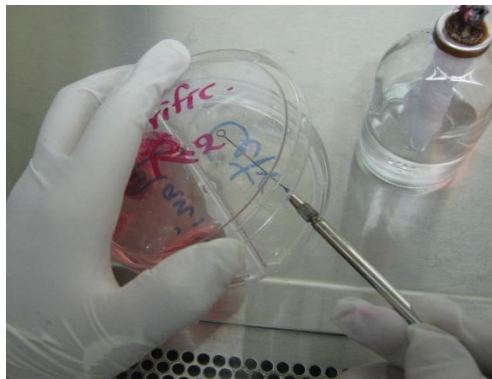


Fig. 16: Resiembra de muestra en Agar Cetrimida

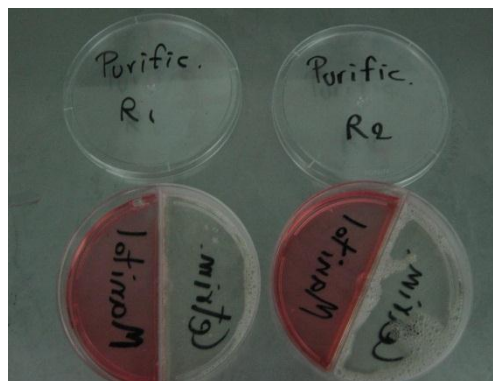


Fig. 17: Obtención de muestras limpias

## ANEXO 6

### Técnica de Análisis de *Staphylococcus aureus*

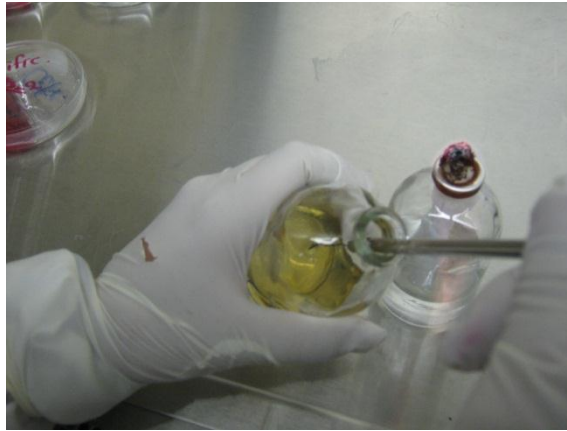


Fig. 18: Paso de muestra de TSB a Agar Manitol

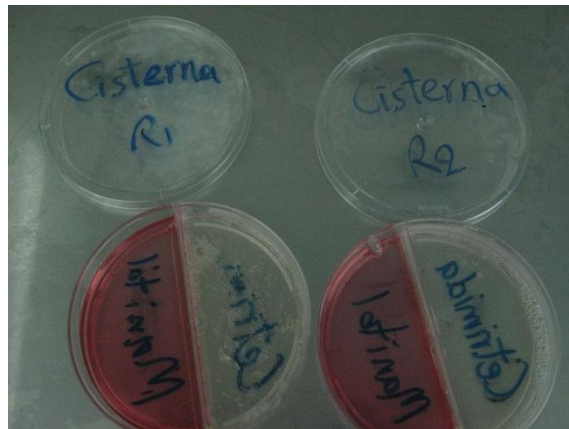


Fig. 19: Obtención de muestras limpias

## ANEXO 7

### Técnica de Análisis de *Escherichia coli*



Fig. 20: Caldo Lactosa con muestra de agua inoculada



Fig. 21: Caldo MacConkey con muestra de Caldo Lactosa inoculada

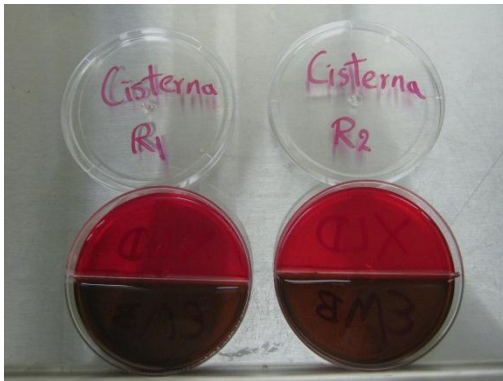


Fig. 23: Obtención de muestras limpias

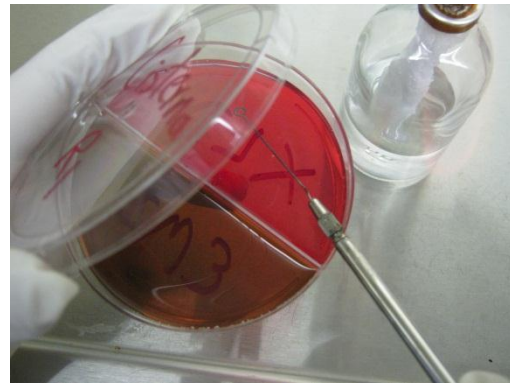


Fig. 22: Inoculación de Caldo MacConkey en Agar EMB

## ANEXO 8

### Técnica de Análisis de *Salmonella*



Fig. 24: Caldo Tetrionato inoculado con muestra de Caldo Lactosa

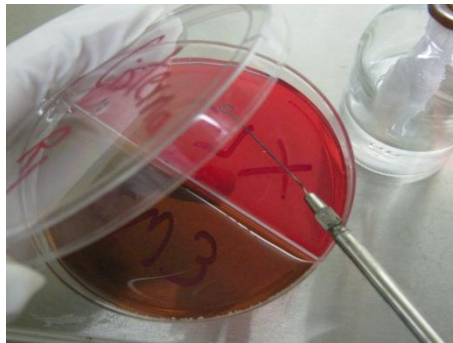


Fig. 25: Inoculación de muestra de Caldo Tetrionato en Agar XDL

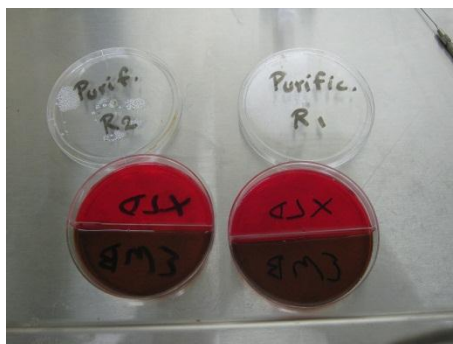


Fig. 26: Obtención de muestras limpias

## ANEXO 9

### Técnica de Análisis del Total de Bacterias Aeróbicas



Fig. 27: Colocación de muestra de agua en cajas petri



Fig. 28: Colocación de Agar TSA sobre muestras de agua

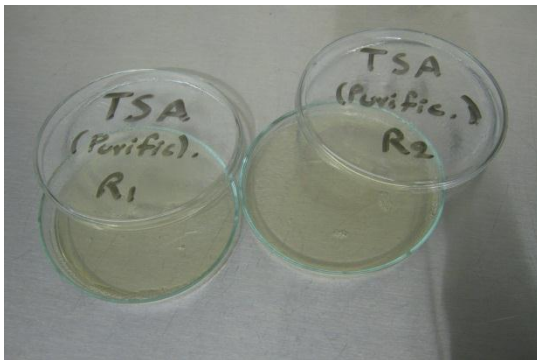


Fig. 29: Obtención de muestras limpias en agua purificada

## ANEXO 10

### Técnica de Análisis de Hongos, Mohos y Levaduras



Fig. 30: Toma de muestra de agua a ser colocada en caja petri

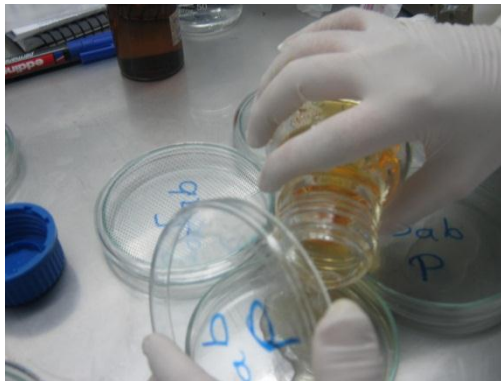


Fig. 31: Colocación de Agar Sabouraud sobre muestras de agua

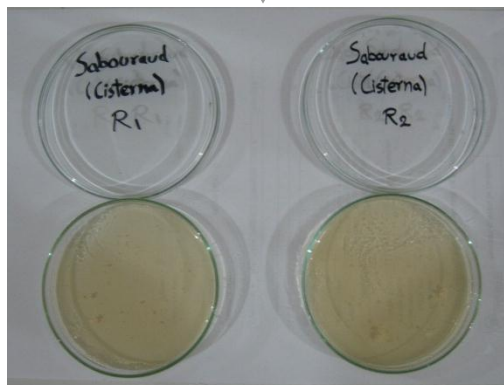


Fig. 32: Obtención de muestras para agua purificada



## ANEXO 11

### Instructivo para el manejo del Equipo de Ósmosis Inversa “Milli – RX45”

#### INSTRUCTIVO PARA MANEJO DE OSMOSIS INVERSA



1. **ALCANCE:** Detallar el proceso para el correcto funcionamiento del Ósmosis Inversa, cuya fuente de operatividad es la membrana de Ósmosis Inversa.
2. **FRECUENCIA:** Cuando se requiera.
3. **RESPONSABILIDAD:** Operario(s) responsable(s) del proceso.
4. **INTRODUCCIÓN:** El procedimiento sirve para obtener agua de uso farmacéutico.
5. **PROCEDIMIENTO:**
  - a. Asegurarse de que en el equipo estén conectadas las mangueras de circulación de agua al tubo de recirculación de la misma.
  - b. Verificar que los 3 manómetros de la entrada de agua al equipo marquen como mínimo 30 PSI.
  - c. Conectar el equipo al regulador de voltaje y este a la corriente eléctrica (110 V).
  - d. Prender el equipo accionando el botón que se encuentra en la parte superior posterior a posición ON.
  - e. Activar la tecla 

|                       |
|-----------------------|
| OPERATIVE<br>STAND BY |
|-----------------------|

 . *Nota:* El equipo siempre se encuentra prendido en la posición STAND BY, por cuanto cada cierto tiempo se activa un auto lavado automático.
  - f. Recoger el agua resultante del proceso en un recipiente sanitizado.
  - g. Realizar los procesos de limpieza alcalina y ácida, según se describe en el manual de funcionamiento del equipo proporcionado por el proveedor.

## ANEXO 12

### Investigación de Fallas

#### Objetivos:

- Identificar la causa raíz de las fallas para prevenir o reducir su frecuencia en el equipo de ósmosis.
- Proporcionar recomendaciones para corregir las causas de los errores de instalación, operación o reparación contenidos en los procedimientos operacionales del equipo de ósmosis inversa.
- Definir métodos para mitigar las fallas que se producen si no se han detectado y corregido sus causas.
- Aplicar técnicas para estimar la confiabilidad de las acciones correctivas tomadas y analizar datos históricos de fallas.

| No. | DESVÍO | RESULTADO ESPERADO | RESULTADO ACTUAL |
|-----|--------|--------------------|------------------|
| 1   |        |                    |                  |
| 2   |        |                    |                  |
| 3   |        |                    |                  |
| 4   |        |                    |                  |
| 5   |        |                    |                  |
| 6   |        |                    |                  |
| 7   |        |                    |                  |
| 8   |        |                    |                  |
| 9   |        |                    |                  |
| 10  |        |                    |                  |

#### Observaciones:

---

---

---

---



**Correcciones a seguir:**

---

---

---

---

---

**Anexos:**

---

---

---

---

---

*Elaborado por:* \_\_\_\_\_

*Verificado por:* \_\_\_\_\_

*Fecha:* \_\_\_\_\_

*Fecha:* \_\_\_\_\_