



**Universidad de San Carlos de Guatemala**  
**Facultad de Ingeniería**  
**Escuela de Ingeniería Química**

**ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE  
AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES PARENTERALES  
MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA SU MANTENIMIENTO**

**Cecilia Nicté Sucup Morán**

**Asesorada por: Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera**

**Licda. Armida de Barillas**

**Guatemala, marzo de 2009**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE  
AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES  
PARENTERALES MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA  
SU MANTENIMIENTO**

INFORME DE EJERCICIO PROFESIONAL SUPERVISADO DE GRADUACIÓN  
(EPS FINAL)

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE INGENIERÍA

POR:

**CECILIA NICTÉ SUCUP MORÁN**

ASESORADO POR: INGENIERA LORENA VICTORIA PINEDA CABRERA  
LICENCIADA ARMIDA DE BARILLAS

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

**INGENIERA QUÍMICA**

GUATEMALA, MARZO DE 2009  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA



**NÓMINA DE LA JUNTA DIRECTIVA**

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
VOCAL I	Inga. Glenda Patricia García Soria
VOCAL II	Inga. Alba Maritza Guerrero de López
VOCAL III	Ing. Miguel Ángel Dávila Calderón
VOCAL IV	Br. José Milton De León
VOCAL V	Br. Isaac Sultán Mejía
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivónne Véliz Vargas

**TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO**

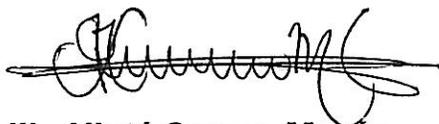
DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
EXAMINADORA	Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
EXAMINADOR	Ing. Carlos Salvador Wong Davi
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivónne Véliz Vargas

**HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR**

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE  
AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES  
PARENTERALES MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA  
SU MANTENIMIENTO,**

tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, el 05 de junio de 2008.



**Cecilia Nicté Sucup Morán**



Guatemala, 18 de noviembre de 2008.  
Ref.EPS.D.1040.11.08.

Inga. Norma Ileana Sarmiento Zeceña de Serrano  
Directora Unidad de EPS  
Facultad de Ingeniería  
Presente

Estimada Ingeniera Sarmiento Zeceña.

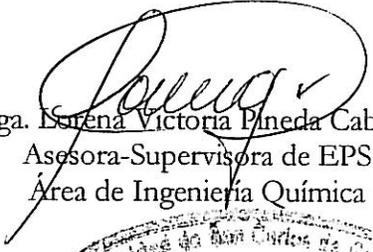
Por este medio atentamente le informo que como Asesora-Supervisora de la Práctica del Ejercicio Profesional Supervisado (E.P.S.), de la estudiante universitaria **CECILIA NICTÉ SUCUP MORÁN** de la Carrera de Ingeniería Química, con carné No. **200313224**, procedí a revisar el informe final, cuyo título es **“ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES PARENTERALES MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA SU MANTENIMIENTO”**.

En tal virtud, **LO DOY POR APROBADO**, solicitándole darle el trámite respectivo.

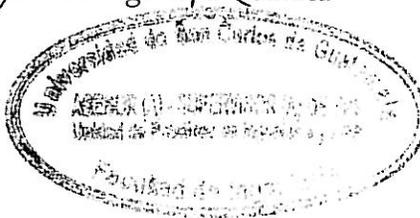
Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,

*“Id y Enseñad a Todos”*

  
Inga. Norma Victoria Pineda Cabrera  
Asesora-Supervisora de EPS  
Área de Ingeniería Química

c.c. Archivo  
LVPC/ra





Guatemala, 18 de noviembre de 2008.  
Ref.EPS.D.1040.11.08.

Ing. Williams G. Alvarez Mejía  
Director Escuela de Ingeniería Química  
Facultad de Ingeniería  
Presente

Estimado Ingeniero Alvarez Mejía.

Por este medio atentamente le envío el informe final correspondiente a la práctica del Ejercicio Profesional Supervisado, (E.P.S) titulado **"ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES PARENTERALES MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA SU MANTENIMIENTO"** que fue desarrollado por la estudiante universitaria **CECILIA NICTÉ SUCUP MORÁN**, quien fue debidamente asesorada y supervisada por la **Ingeniera Lorena Victoria Pineda Cabrera**.

Por lo que habiendo cumplido con los objetivos y requisitos de ley del referido trabajo y existiendo la aprobación del mismo por parte de la Asesora -Supervisora de EPS, en mi calidad de Directora apruebo su contenido solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,

*"Id y Enseñad a Todos"*

  
Inga. Norma Ileana Sarmiento Zeceña de Serrano  
Directora Unidad de EPS

NISZ/ra





**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

---

Guatemala, 17 de Febrero de 2009  
Ref. EI.Q.057.2009

Ingeniero  
**Williams Guillermo Álvarez Mejía**  
DIRECTOR  
Escuela de Ingeniería Química  
Facultad de Ingeniería  
Presente.

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el Acta EPSFG-002-08-B-IF le informo que reunidos los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del informe final del Ejercicio Profesional Supervisado –EPS–, para optar al título de INGENIERA QUÍMICA a la estudiante universitaria **CECILIA NICTÉ SUCUP MORÁN**, identificada con carné No. 2003-13224, titulado: **“ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES PARENTERALES MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA SU MANTENIMIENTO”** el cual ha sido asesorado por la Ingeniera Química Lorena Pineda, como consta en el Acta.

Habiendo encontrado el referido informe final **satisfactorio**, se procede a recomendarle autorice a la estudiante **Sucup Morán** proceder con los trámites requeridos de acuerdo a normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**

Inga. **Teresa Lisely de León Arana, M.Sc.**



ESCUELA DE  
INGENIERIA QUIMICA

**COORDINADORA**  
Tribunal que revisó el informe final  
Del trabajo de graduación

C.c.: archivo



Guatemala 26 de Septiembre de 2007

Inga. Lorena Pineda  
Asesor Docente EPS  
Facultad de Ingeniería  
Escuela de Ingeniería Química

Por este medio hago de su conocimiento que la estudiante Cecilia Nicté Sucup Con carne 2003 13224, realizo su trabajo de EPS, titulado **ACTIVACION DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA ESTERILIZACIÓN DE AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SUEROS PARENTERALES E IMPLEMENTACION DE UN CONTROL PARA SU MANTENIMIENTO.**

El cual fue estudiado y analizado, llegando a la conclusión que cumple con los requerimientos y necesidades esperadas por nuestra compañía y a la vez por mi persona.

Sin mas que agregar me suscribo de usted,

Atentamente,

  
Licda. Aracely de Barillas  
Jefe Control de calidad

**CONTROL DE CALIDAD  
LABORATORIOS FRYCIA**

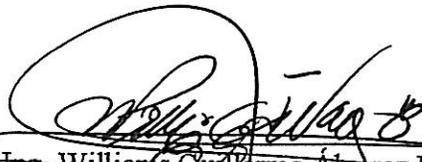
“FRYCIA” la marca que garantiza calidad insuperable.



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA**  
**ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

---

El Director de la Escuela de Ingeniería Química Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía, M.Sc. Después de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Ejercicio Profesional Supervisado de Graduación (EPS Final) de la estudiante **Cecilia Nicté Sucup Morán** titulado: **“ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES PARENTERALES MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA SU MANTENIMIENTO”**, procede a la autorización del mismo, ya que reúne rigor, coherencia y calidad requeridos.

  
~~Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía M.Sc.~~  
DIRECTOR ESCUELA INGENIERÍA QUÍMICA



Guatemala, marzo de 2,009

C.c.: archivo

Universidad de San Carlos  
de Guatemala



Facultad de Ingeniería  
Decanato

Ref. DTG.057.2009

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **ACTIVACIÓN DE UN SISTEMA DE FILTRADO PARA LA PURIFICACIÓN DE AGUA UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES PARENTERALES MASIVAS E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL PARA SU MANTENIMIENTO**, presentado por la estudiante universitaria **Cecilia Nicté Sucup Morán**, procede a la autorización para la impresión del mismo.

IMPRÍMASE.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of a large loop at the top and a vertical stroke at the bottom.

Ing. Murphy Olymbo Paiz Recinos  
DECANO

Guatemala, marzo de 2009



/cc

## **AGRADECIMIENTOS A:**

- Dios** Por haberme acompañado e iluminado durante todos estos años, infinitas gracias.
- Mi papá** Juan Rodolfo Sucup Flores (q.e.p.d.) que desde ese lugar donde está me ha acompañado y protegido en cada uno de los momentos desde que dejamos de vernos, y porque siempre ha sido la fuente de mi inspiración, todo esto es por los momentos inolvidables que compartimos, es para usted papito. Gracias por todas sus enseñanzas y consejos que compartimos, jamás lo olvidaré.
- Mi mamá** Maria Elena Morán de Sucup, por todo su apoyo y sacrificio, así como también por ese amor que me ha brindado, siempre estaré agradecida por todo lo que ha hecho por mí.
- Mis hermanos** Ingrid, Juan, Vikdi, Rodolfo, por todo el apoyo que me brindaron y por estar conmigo en cada momento que lo necesité, porque siempre han confiado en mí y hemos pasado juntos tantas cosas, gracias por eso, los quiero mucho.

- Mi cuñado** Darwin, por todo el apoyo que me brindó, gracias por estar siempre para ayudarme.
- Mis sobrinos** Juan Ignacio, Maria Paula, Josué Sebastián, espero poderles servir de ejemplo algún día.
- Mis compañero de la U** Por todo el apoyo y ayuda que me brindaron, solo nosotros sabemos lo que esto nos ha costado, gracias por todo, siempre estarán en mi memoria todos esos desvelos, cansancios y preocupaciones.
- Mis amigos** Por todo el apoyo y ayuda que me brindaron, por estar siempre para apoyarme y ayudarme cuando más lo necesitaba, por todos los momentos que compartimos juntos, penas, tristezas, alegrías, ilusiones y celebraciones porque sé que continuarán de alguna manera, gracias por esa amistad.
- A usted** Porque de una u otra manera estuvo conmigo en algún momento, apoyándome y brindándome su cariño. Por eso esto también se lo dedico a usted.

**Universidad de San Carlos de Guatemala**

En especial a la Facultad de Ingeniería, Escuela de Ingeniería Química

## **ACTO QUE DEDICO A:**

<b>Dios</b>	Por guiarme y cuidarme siempre, en cada una de las etapas de mi vida.
<b>Mis padres</b>	Juan Rodolfo Sucup Flores (q.e.p.d.) Maria Elena Morán de Sucup
<b>Mis hermanos</b>	Ingrid, Juan, Vikdi, Rodolfo.
<b>Mis sobrinos</b>	Juan Ignacio, Maria Paula, Josué Sebastián.
<b>Mis cuñados</b>	Darwin Díaz y Ottoniel Alfaro
<b>Mis amigos</b>	Gabriela Roque, Menphis Reyes, Víctor Milián, Carolina Parada, Margarita Castellanos, Silvia Bártres, Roberto Calderón, Ricardo Díaz, Luis Bautista, Julio, Natalie, Sheny, Mariela López, China, Aída Cojulún, Tulio, Carlos Alvarado.
<b>Ingenieros</b>	Lorena Pineda, Alberto Saldarriaga.
<b>Licenciados</b>	Juan Francisco Sánchez, Armida de Barillas.
<b>Todos mis seres queridos</b>	Que aunque no escriba sus nombres, ustedes saben quienes son.

# ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b>	<b>XIII</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>XV</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>XIX</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>XXI</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>XXIII</b>
<b>1. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>3</b>
2.1 Calidad del agua	3
2.1.1 Evaluación de la calidad de agua	4
2.1.1.1 ¿Qué análisis cualitativos definen la calidad del agua?	4
2.1.1.2 Qué análisis cuantitativos definen la calidad del agua?.	4
2.1.2 Agua potable	5
2.1.3 Agua no potable	5
2.1.4 Agua estéril para inyección	6
2.1.5 Agua purificada de calidad farmacéutica	6

2.1.6	Calidad del agua en la Industria farmacéutica	6
2.1.6.1	Calidad del agua que se utiliza en la elaboración de sueros	7
2.2	Procesos utilizados en la purificación y esterilización de agua	7
2.2.1	Filtración	7
2.2.2	Procesos químicos	7
2.3	Descripción del proceso de filtración	8
2.3.1	Desinfección	9
2.3.2	Filtración (pre tratamiento)	9
2.3.2.1	Filtros cerámicos de 1 µm Absoluta	9
2.3.2.2	Filtro de carbón activado	10
2.3.2.3	Desionizadores	10
2.3.2.4	Filtro UV	11
2.3.2.5	Filtro pulidor	11
2.3.2.6	Almacenamiento	11
2.4	Esterilización	12
2.4.1	Métodos Químicos	12
2.4.1.1	Óxido de etileno	12
2.4.1.2	Aldehídos	13
2.4.1.3	Glutaraldehído	13
2.4.1.4	Formaldehído	13
2.4.1.5	Gas-plasma de peróxido de hidrógeno	14
2.4.2	Métodos físicos	14
2.4.2.1	Calor	14
2.4.2.2	Calor húmedo	14
2.4.2.3	Autoclave	15
2.4.2.4	Calor seco	15

2.4.2.5	Ionizantes	15
2.4.2.6	Rayos ultravioletas	16
2.4.2.7	Rayos Gamma	16
2.4.2.8	Filtración	16
2.4.2.8.1	Filtros profundos o filtros de profundidad	17
2.4.2.8.2.	Membranas filtrantes	17
2.4.2.8.3	Filtros de huella de nucleación (Nucleoporo)	17
2.4.2.8.4	Agentes esterilizantes	18
2.5	Métodos para la obtención de agua ultra pura	18
2.5.1	Intercambio iónico	19
2.5.1.1	Descalcificación del agua por intercambio iónico	20
2.5.2	Destilación	21
2.5.3	Ósmosis inversa	22
2.6	Tipos de tratamientos de agua	22
2.6.1	¿Qué es el tratamiento aerobio del agua?	22
2.6.2	¿Qué es el tratamiento anaerobio del agua?	23
2.7	Conductividad de agua	23
2.8	¿Qué son los pirógenos?	24
2.8.1	Efectos fisiológicos de los pirógenos en humanos	24
2.8.2	Pirógenos y aplicaciones de laboratorio	25
2.8.3	"Reactividad" y estructura de los pirógenos	27
2.8.4	Medición de pirógenos en agua	27
2.8.5	Producción de agua ultrapura apirogénica	28
2.8.6	Análisis de pirógenos al agua	29
2.8.7	El reactivo LAL	30

2.8.7.1	Detección de endotoxinas mediante el ensayo del LAL	30
2.8.7.2	Aparición del LAL en la industria farmacéutica	31
2.8.7.3	Métodos del LAL	32
2.8.7.3.1	Método de gelificación o gel-clot	33
2.8.7.3.2	Métodos turbidimétricos	33
2.8.7.3.3	Métodos cromogénicos	35
2.8.7.4	Estandarización del ensayo del LAL	36
<b>3.</b>	<b>DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>37</b>
3.1	Localización	37
3.2	Recursos humanos	37
3.3	Obtención de las muestras	37
3.4	Diseño de tratamientos	38
3.5	Metodología experimental	38
3.5.1	Materiales y equipo a utilizar en la experimentación	38
3.5.1.1	Materia prima	38
3.5.1.2	Cristalería	38
3.5.1.3	Equipo	39
3.5.1.4	Reactivos	39
3.5.2	Método para análisis de parámetros físicoquímicos de agua	41
3.5.2.1	Determinación de pH	41
3.5.2.2	Determinación de la conductividad	41
3.5.2.3	Determinación de cloro	41
3.5.3	Método para análisis de parámetros microbiológicos de agua	42
3.5.3.1	Determinación de endotoxinas bacterianas	42
3.5.3.2	Determinación de patógenos	42

<b>4. RESULTADOS</b>	<b>43</b>
<b>5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>55</b>
<b>6. LOGROS</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>65</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>69</b>
<b>APÉNDICES</b>	<b>71</b>



# ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

## FIGURAS

1	Gráfico de la medición de cloro residual (ppm), cisterna	43
2	Gráfico de la medición de la presión (PSI), filtro de carbón activado	45
3	Gráfico de la medición de la conductividad $\mu\text{S}/\text{cm}$ , tanque de almacenamiento.	49
4	Gráfico de la medición de pH, tanque de almacenamiento	50
5	Gráfico de la distribución normal en las mediciones de presión en el filtro de carbón activado	53
6	Gráfico de la distribución normal en las mediciones de Conductividad en el tanque de almacenamiento	53
7	Gráfico de la distribución normal en las mediciones de pH en el tanque de almacenamiento	54

## TABLAS

I	Medición del cloro residual (ppm) promedio, cisterna	43
II	Patógenos promedio, cisterna de agua	44
III	Medición de presión (PSI) promedio, filtro de carbón	44
IV	Medición del cloro residual (ppm) promedio, filtro de carbón	45
V	Patógenos promedio, filtro de carbón	46
VI	Medición de presión (PSI) promedio, filtros pulidores	46
VII	Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ ) promedio, columna aniónica, desionizador	47
VIII	Medición de pH columna aniónica promedio, desionizador	47

IX	Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ ) promedio, rectificador de pH	48
X	Medición de pH promedio, Rectificador de pH	48
XI	Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ ) promedio, tanque de almacenamiento	49
XII	Medición de pH promedio, tanque de almacenamiento	50
XIII	Patógenos promedio, tanque de almacenamiento	51
XIV	Endotoxinas bacterianas promedio, tanque de almacenamiento	51
XV	Análisis estadístico	52
XVI	Análisis de probabilidad	52
XVII	Medición del cloro residual (ppm), cisterna	71

XXVIII	Patógenos, cisterna de agua	72
XIX	Medición de presión (PSI), filtro de carbón	73
XX	Medición del Cloro residual (ppm), filtro de carbón	74
XXI	Patógenos, filtro de carbón	75
XXII	Medición de presión (PSI), filtros pulidores	76
XXIII	Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ ), columna aniónica, desionizador	77
XXIV	Medición de pH columna aniónica, desionizador	78
XXV	Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ ), rectificador de pH	79
XXVI	Medición de pH, Rectificador De pH	80
XXVII	Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ ), tanque de almacenamiento	81

XXVIII	Medición de pH, tanque de almacenamiento	82
XXIX	Patógenos, tanque de almacenamiento	83
XXX	Endotoxinas bacterianas, tanque de almacenamiento	84
XXXI	Análisis estadístico filtro de carbón activado	87
XXXII	Análisis estadístico tanque de almacenamiento, conductividad	88
XXXIII	Análisis estadístico tanque de almacenamiento pH	88



## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>
μm	Micrómetros
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
μS/cm	Micro Siemens por centímetro
ppm	Partes por millón
TOC	Carbono Orgánico Total
EU/mL	Unidades de Endotoxina por mililitro
Mg/L	Miligramos por litro
PSI	Libras por pulgada cuadrada
L/min	Litros por minuto



## GLOSARIO

Aniónica	Resinas utilizadas en la desionización para los ácidos y sales remanentes (aniones cargados negativamente), son intercambiados con iones OH <sup>-</sup> . El enlace entre H <sup>+</sup> y OH <sup>-</sup> forma H <sub>2</sub> O: agua. De esta forma, todos los minerales son extraídos.
Bactericida	Antibiótico que actúa destruyendo las bacterias.
Bacteriostática	Se entiende por antibiótico bacteriostático aquel capaz de inhibir el desarrollo o la multiplicación bacteriana.
Buenas Prácticas de Manufactura	Conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.
Catiónica	Resinas utilizadas en la desionización, donde los iones metálicos (cationes cargados positivamente) son intercambiados por iones H <sup>+</sup> .

Conductividad	Se define como "la habilidad o poder de conducir o transmitir calor, electricidad o sonido". Las unidades son Siemens por metro [S/m] en sistema de medición SI.
Desionización	Proceso que utiliza resinas de intercambio iónico (aniónicas y catiónicas) para la eliminación de sustancias disueltas cargadas eléctricamente (ionizadas) sujetándolas a lugares cargados positiva o negativamente en una resina al pasar el agua a través de una columna rellena.
Endotoxinas	Son componentes que se encuentran en la membrana exterior de las bacterias gram negativas (BGN), microorganismos ampliamente distribuidos en el ambiente y en el intestino de los animales de sangre caliente. Son lipopolisacáridos (LPS).
Excipientes	Es una sustancia inactiva usada para incorporar el principio activo. Además pueden ser usados para ayudar al proceso, mediante el cual un producto es manufacturado. Determina la consistencia, forma o volumen de las preparaciones farmacéuticas.

Filtro UV	Funciona como un germicida con una longitud de onda de 254 nanómetros, anula la vida de las bacterias, gérmenes, virus, algas y esporas que vienen en el agua, mediante la luz ultravioleta.
Granulometría	Es la medición de los granos de una formación sedimentaria y el cálculo de la abundancia de los correspondientes a cada uno de los tamaños.
Parenterales Masivos	Productos que deben ser suministrados mediante vía intravenosa.
Patógenos	Es toda aquella entidad biológica capaz de producir enfermedad o daño en la biología de un huésped (humano, animal, vegetal, etc.) sensiblemente predispuesto.
PH	El <i>pH</i> es una medida de la acidez o basicidad de una solución. El pH es la concentración de iones o cationes hidrógeno [H <sup>+</sup> ] presentes en determinada sustancia.
Pirógenos	Los pirógenos son sustancias bacterianas que pueden resistir los métodos convencionales de

esterilización presentándose en grandes cantidades después de la muerte y lisis celular, su administración en productos Parenterales contaminados provoca fiebre al hombre y/o animales, siendo los más importantes las endotoxinas de las bacterias Gram negativas.

Sanitización

Control del desarrollo y reproducción de microorganismos patógenos del medio ambiente mediante métodos físicos y químicos.

UFC

Es un valor que indica el grado de contaminación microbiológica de un ambiente. Es el número mínimo de células separables sobre la superficie, o dentro, de un medio de agar semi-sólido que da lugar al desarrollo de una colonia visible del orden de decenas de millones de células descendientes.

USP

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) es un funcionario público de establecimiento de normas para todas las autoridades de prescripción y de venta libre de medicamentos y otros productos para el cuidado de la salud fabricados o vendidos en los Estados Unidos.

## RESUMEN

El agua como materia prima es indispensable en muchos de los procesos farmacéuticos, por lo que se deben establecer las bases que permitan asegurar que la calidad del agua es la adecuada para su utilización.

El ejercicio práctico desarrollado tuvo como objetivo primordial, la planificación e implementación de un control para asegurar el sistema de purificación de agua, tomando siempre como antecedentes, las recomendaciones internacionales referentes a la materia. Los sistemas de apoyo crítico tales como los sistemas que producen vapor, aire comprimido y agua, cumplen un importante papel en la industria farmacéutica debido a la participación que tienen en los procesos de producción de formas farmacéuticas; entre ellos se encuentra el sistema de tratamiento de agua para inyección motivo del presente estudio, el cual suministra la materia prima (agua grado inyectable) para la elaboración de productos de uso Parenteral. En este caso el propósito de la activación es para demostrar la capacidad del sistema de tratamiento de agua grado inyectable para que continuamente produzca la cantidad de agua requerida entre cada regeneración de resinas (desionizadores) con los atributos de calidad especificados.

El agua es la materia prima de mayor uso en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos, es componente de la mayoría de productos, pero también es utilizada en la limpieza de equipos. El agua es la única materia prima que debe ser procesada por la industria farmacéutica antes de usarla, ya que necesita cumplir con una serie de exigencias de calidad. Los sistemas de tratamiento de agua son altamente dinámicos, consecuentemente ellos deben ser monitoreados y controlados muy de cerca.



## **OBJETIVOS**

### **General**

Activar el sistema de filtrado para el tratamiento de agua grado inyectable, utilizada en la elaboración de soluciones Parenterales masivas e implementar un sistema de control para su mantenimiento.

### **Específicos:**

1. Demostrar que el sistema de tratamiento de agua grado inyectable tiene la capacidad para suministrar en forma continua la cantidad de agua requerida con los atributos de calidad especificados.
2. Demostrar que el sistema de tratamiento de agua funciona adecuadamente bajo todas las condiciones tanto normales como críticas que puedan presentarse.
3. Demostrar que todas las etapas del sistema de tratamiento de agua grado inyectable se encuentran bajo control.
4. Garantizar que el proceso de filtración utilizado para la obtención de agua grado inyectable es capaz de suministrar agua con los parámetros requeridos para su uso.



## INTRODUCCIÓN

La misión de la Industria Farmacéutica es la Salud Pública y su objetivo es la calidad del medicamento, por ello, los productos farmacéuticos se elaboran dando cumplimiento a las Buenas Prácticas de Manufactura, empleando métodos y técnicas que aseguren la obtención de fármacos de calidad que restablezcan la salud de los pacientes.

La manufactura de productos inyectables involucra una serie de operaciones y controles rigurosos orientados a obtener un producto que cumpla las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas exigidas en las Farmacopeas oficiales vigentes dando especial énfasis en asegurar su esterilidad y evitar la presencia de agentes contaminantes (microorganismos, partículas, pirógenos).

El control microbiológico en los productos parenterales es importante porque en su administración, los mecanismos de defensa primarios no actúan y se requiere que el fármaco sea inocuo asegurando que no se ponga en riesgo al paciente por causa del medicamento.

Cada lote de producción de agua para inyectable debe ser aprobado por control de calidad previa realización de los controles analíticos físico químicos, microbiológicos y endotoxinas bacterianas, es por ello que el propósito del trabajo de investigación es garantizar este tipo de agua, mediante la activación del sistema de filtrado, con la utilización de filtros cerámicos, pulidores, de carbón activado, y desionizadores, filtros de luz UV, así como también la implementación de un programa para su mantenimiento y control, ya que pudiese presentarse algún inconveniente en el proceso que esté fuera de los límites aceptables.



# 1. JUSTIFICACIÓN

## **Técnica**

La razón por la cual se debe implementar un control para el sistema de la purificación de agua grado inyectable, se debe a que este tipo de producto depende directamente de ella, ya que el agua es su materia prima principal. Actualmente existe un sistema de filtrado para la esterilización del agua, pero no ha sido del todo eficiente debido a que los filtros se saturan muy rápido por la carga bacteriana alta que posee el agua, por lo que se busca mejorar este proceso, esto se pretende lograr agregando dos filtros cerámicos de  $1\mu\text{m}$  al inicio de todo el proceso de filtrado, con lo que se estaría eliminando el 99% de los microorganismos contenidos en el agua inicial, para evitar la saturación de los filtros colocados al final del proceso.

La calidad del agua que se utiliza para la elaboración de sueros debe estar completamente estéril y libre de cualquier partícula, es por ello que se le debe dar el tratamiento adecuado, puesto que en la ciudad de Guatemala el agua se caracteriza por la presencia de microorganismos, así como también de sales disueltas de calcio, magnesio sílice y sodio y en menores cantidades sulfatos cloruros entre otros. Es por ello que en la empresa se cuenta con un pozo propio del cual es extraída el agua para su posterior tratamiento y uso.

## **Económica**

Lo que se pretende es llevar un buen control del sistema de filtración de agua, ya que todo cambio puede tener consecuencias, tanto positivas como negativas, en este caso se busca optimizar costos en el tratamiento del agua, pero de manera que no afecte la cantidad y calidad de agua de abastecimiento

a los reactores donde se elabora el producto, ya que esto traería consigo, la disminución de la producción, con lo cual se estaría mejorando un procedimiento primario, pero afectando uno posterior.

Actualmente el sistema está inactivo, ya que operando de la manera que se ha venido haciendo, los costos aumentan, ya que los filtros finales, como lo son filtro Betafine D de 1  $\mu\text{m}$  absolutas, y el filtro Stereassure para retención de pirógenos de 0.2  $\mu\text{m}$  absolutas, se deben cambiar a diario, con lo que se aumentan los costos de operación.

## **Social**

La implementación de un sistema de control para el tratamiento de agua utilizada en la fabricación de sueros es importante ya que esta debe ser totalmente estéril y libre de pirógenos, para evitar que existan consecuencias en las personas que utilizan estos productos. Actualmente, el tratamiento que se le da al agua es muy bueno, por lo que se pretende implementar un control, para asegurarse que el procedimiento que se está realizando es el correcto y así evitar que se tengan consecuencias que podrían afectar, tanto a la empresa como a la persona que utilice el producto.

El tratamiento que se le da al agua debe ser el más adecuado, para poder ofrecer al cliente un producto bueno y con la certeza que está elaborado con la más alta calidad.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Calidad del Agua**

El término calidad del agua es relativo, referido a la composición del agua en la medida en que esta es afectada por la concentración de sustancias producidas por procesos naturales y actividades humanas.

Como tal, es un término neutral que no pueda ser clasificado como bueno o malo, sin hacer referencia al uso para el cual el agua es destinada.

De acuerdo a lo anterior, tanto los criterios como los estándares y objetivos de calidad de agua variarán dependiendo de sí se trata de agua para consumo humano (agua potable), para uso agrícola o industrial, para recreación, para mantener la calidad ambiental, etc.

Los límites tolerables de las diversas sustancias contenidas en el agua son normadas por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), la Organización Panamericana de la Salud (O.P.S.), y por los gobiernos nacionales, el cual puede variar ligeramente de uno a otro.

## **Evaluación de la calidad del agua**

### **2.1.1.1 ¿Qué análisis cualitativos definen la calidad del agua?**

Para determinar la necesidad de tratamiento y la correcta tecnología de tratamiento, los contaminantes específicos en el agua deben ser identificados y ser medidos. Los contaminantes del agua se pueden dividir en dos grupos: contaminantes disueltos y sólidos suspendidos. Los sólidos suspendidos, tales como limo, arena y virus, son generalmente responsables de impurezas visibles. La materia suspendida consiste en partículas muy pequeñas, que no se pueden quitar por medio de deposición. Pueden ser identificadas con la descripción de características visibles del agua, incluyendo turbidez y claridad, gusto, color y olor del agua.

### **2.1.1.2 ¿Qué análisis cuantitativos definen la calidad del agua?**

La calidad del agua se puede también determinar por un número de análisis cuantitativos en el laboratorio, tales como pH, sólidos totales (TS), sustancias oxidables, calcio, cloruros, la conductividad y la contaminación microbiana.

El pH es el valor que determina si una sustancia es ácida, neutra o básica, calculado el número de iones de hidrógeno presentes. Se mide en una escala a partir de 0 a 14, en la cual en el medio, es decir 7 la sustancia es neutra. Los valores de pH por debajo de 7 indican que una sustancia es ácida y los valores de pH por encima de 7 indica que es básica. Cuando una sustancia es neutra el número de los átomos de hidrógeno y de oxhidrilos es igual. Cuando el número de átomos de hidrógeno ( $H^+$ ) excede el número de átomos del oxhidrilo ( $OH^-$ ), la sustancia es ácida.

La contaminación microbiana es dividida en la contaminación por los organismos que tienen la capacidad de reproducirse y de multiplicarse y los organismos que no pueden hacerlo. La contaminación microbiana puede ser la contaminación por las bacterias, que es expresada en Unidades Formadoras de Colonias (UFC), una medida de la población bacteriana. Otra contaminación microbiana es la contaminación por pirógenos que son los productos bacterianos que pueden inducir fiebre en animales de sangre caliente. Después de bacterias y de pirógenos las aguas se pueden también contaminar por los virus.

### **2.1.2 Agua potable**

Para purificar el agua se utilizan varios productos y procesos estos son, químicos y físicos.

Los productos químicos son el cloro, estabilizada con hidróxido de sodio que a la vez ayuda en la desinfección, también está el cloruro de benzalconio, que una solución al 1% desinfecta el agua en un 99.9% existiendo inclusive materia orgánica en suspensión.

### **2.1.3 Agua no potable**

Son aquellas aguas que no son aptas para el consumo humano.

#### **2.1.4 Agua estéril para inyección**

Es el agua que se emplea como excipiente en la preparación de Parenterales y en otras preparaciones donde se debe controlar el contenido de endotoxinas, así como en otras aplicaciones farmacéuticas tal como para la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto parenteral.

#### **2.1.5 Agua purificada de calidad farmacéutica**

Es el agua tratada que se emplea como excipiente en la preparación de soluciones farmacéuticas, y la que se utiliza para preparaciones parenterales, controlando su contenido de endotoxinas.

#### **2.1.6 Calidad del agua en la industria farmacéutica**

El agua es ampliamente utilizada en la industria farmacéutica, es requerida para una variedad de propósitos, variando desde las necesidades de los procesos de manufactura hasta la preparación final de agentes terapéuticos justo antes de administrarlos a pacientes.

El agua de calidad de laboratorio general no sólo tiene una pureza elevada en términos iónicos, sino que tiene niveles bajos de compuestos orgánicos y microorganismos. Una especificación típica sería una conductividad de  $< 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ . El agua de esta calidad se puede utilizar para varias aplicaciones, desde la elaboración de reactivos y soluciones tampón hasta la preparación de medios de nutrición para el cultivo de células y estudios microbiológicos.

El agua de calidad de laboratorio se puede producir mediante una destilación doble o mediante sistemas de purificación de agua que incorporan varias tecnologías de purificación.

#### **2.1.6.1 Calidad del agua que se utiliza en la elaboración de sueros**

El agua para usos farmacéuticos debe cumplir con especificaciones rígidas de pureza química, y según USP el agua purificada es agua obtenida por destilación, tratamiento de intercambio iónico, ósmosis inversa, filtración, etc.

## **2.2 Procesos utilizados en la purificación y esterilización de agua**

### **2.2.1 Filtración**

Este proceso consiste en hacer pasar, a un flujo determinado, agua en forma descendente a través de las camas filtrantes como la arena, antracitas o ambas.

Las partículas en suspensión se van acumulando en la superficie de la cama filtrante, por lo que pasado cierto tiempo, se efectúa un retrolavado, el cual puede hacerse de forma manual o automática.

### **2.2.2 Procesos químicos**

#### **Cloro:**

Tiene acción bactericida potente. Es utilizado para el tratamiento de cloración del agua, pero para la mayoría de propósitos es utilizada en forma de hipocloritos y compuestos oxidantes similares capaces de liberar cloro.

Después de satisfacer la demanda de cloro de las aguas contaminadas o de abastecimiento, puede quedar sabor desagradable del cloro residual y éste puede ser removido al agregar ácido cítrico en pequeñas cantidades.

### **Ácido peracético:**

Es un líquido soluble en agua, alcohol y éter. Actúa de una manera similar a la de los clorógenos, es decir, con un amplio poder oxidante, pero su acción es mucho menos corrosiva. A su favor debe señalarse que tiene el mayor espectro de acción de todos los desinfectantes químicos mencionados precedentemente. Su acción es rápida aún a temperaturas de congelamiento.

Es efectivo en presencia de materia orgánica y de aguas duras. Por requerir bajas concentraciones de uso su costo es muy moderado. Prácticamente, no genera espuma, por lo que resulta muy fácil de enjuagar. No afecta al medio ambiente y en poco tiempo deja como residuo agua, oxígeno y ácido acético. No mancha y si se almacena concentrado resulta estable durante largo tiempo.

## **2.3 Descripción del proceso de filtración**

El proceso de filtración consiste en hacer pasar el agua a través de filtros, que van acumulando partículas en la superficie de la cama filtrante. El proceso para limpiar estos filtros es conocido como retrolavado, el cual sirve para eliminar las partículas que se han ido acumulando en la superficie, así como también permite que se aflojen las camas y las deja en condiciones óptimas para el próximo ciclo de filtración.

El sistema de tratamiento de agua grado inyectable presenta las siguientes etapas:

### **2.3.1 Desinfección**

El agua como materia prima (agua dura) es extraída de un pozo, el cual se encuentra dentro de la planta, por lo tanto el agua es transportada en tuberías hacia el área de tratamiento de agua. Se realiza una desinfección del agua con hipoclorito de sodio al 10%, el cual elimina la mayor parte de las bacterias presentes en el agua.

### **2.3.2 Filtración (pre tratamiento)**

La filtración de agua en sistemas de tratamiento tiene un propósito básico: remoción de sólidos insolubles, alguno de los cuales son agregados al agua por varios componentes del sistema de tratamiento.

El agua es impulsada por las electrobombas y el tanque hidroneumático hacia el sistema de tratamiento atravesando los siguientes filtros:

#### **2.3.2.1 Filtros cerámicos de 1 $\mu\text{m}$ absoluta**

La función de estos filtros es de detener las impurezas grandes (sólidos hasta 1  $\mu\text{m}$ ) que trae el agua al momento de pasar por estos filtros que atrapan el 99% de bacterias presentes en el agua, así como también pequeñas partículas suspendidas que pudieran estar presentes. Este sistema cuenta con dos cartuchos los cuales contiene seis filtros cerámicos cada uno. Dichos filtros se lavan cada semana, con un cepillo, para ir desalojando las impurezas retenidas al momento de estar filtrando.

### **2.3.2.2 Filtro de carbón activado**

El carbón activado es un material natural que con millones de agujeros microscópicos atrae, captura y rompe moléculas de contaminantes presentes. Son fabricados en acero al carbón de alta eficiencia y recubrimiento interno de fibra de vidrio para evitar la corrosión de la carcasa. El agua pasa a columnas con carbón activado obteniendo eficiencia en la eliminación de cloro, sabores y olores característicos del agua de pozo.

Estos filtros se regeneran periódicamente, además se hace un retrolavado a presión, para ir desalojando las impurezas retenidas al momento de estar filtrando.

### **2.3.2.3 Desionizadores**

En esta etapa el agua pasa a través del equipo desionizador, el cual está conformado por resinas las cuales remueven los contaminantes dependiendo de sus cargas, así pues estas resinas tienen las siguientes funciones:

- Las resinas catiónicas remueven contaminantes como calcio y magnesio, que causan el sarro. Se regeneran usando hidróxido de sodio al 50%.
- Las resinas aniónicas se usan para desionización o desmineralización (nitrato. Se regenera usando ácido clorhídrico al 50%. (también se puede utilizar ácido muriático a la misma concentración).

#### **2.3.2.4 Filtro UV**

Funciona como un germicida con una longitud de onda de 254 nanómetros, ya que anula la vida de las bacterias, gérmenes, virus, algas y esporas que vienen en el agua, mediante la luz ultravioleta, los microorganismos no pueden proliferarse ya que mueren al contacto con la luz, el agua al salir de la tubería del rayo ultravioleta va libre de gérmenes vivos.

#### **2.3.2.5 Filtro pulidor**

Luego el agua sale hacia los dos filtros, el primero retiene cualquier partícula que pudo haber pasado, y el último el filtro para retener pirógenos.

La función de estos filtros es de retener las impurezas pequeñas, son fabricados en cartuchos de polipropileno, se cuenta con dos filtros, el primero 1  $\mu\text{m}$  Absoluta y el segundo de 0.2  $\mu\text{m}$  absoluta. Después de este paso se puede tener una agua brillante y cristalina.

#### **2.3.2.6 Almacenamiento**

Existe un tanque (de acero inoxidable 316) de 2000 litros el cual recibe el agua proveniente de los filtros, la finalidad es mantener el agua con todas las características de calidad inyectable que son exigidas para posteriormente utilizarla en la etapa de preparación del producto, además el agua se mantiene en constante circulación, según normas establecidas por las USP no debe estar estancada mas de 2 horas, ya que después de ese tiempo, puede contaminarse nuevamente.

## **2.4 Esterilización de agua**

Esterilización significa la eliminación de toda forma de vida de un medio o material, lo que se lleva a cabo generalmente por medios físicos, por ejemplo, filtración, o por muerte de los organismos por calor, productos químicos u otra vía. Esta definición excluye por lo tanto cualquier técnica que resulte solamente en un daño a los microorganismos o atenuación de la actividad de cualquier tipo.

La esterilización se realiza por medio de calor, de radiaciones o por la separación física de los organismos contaminadores, por ejemplo la filtración.

### Métodos:

*Químicos: Con óxido de etileno Aldehídos*

*Gas-plasma de Peróxido de Hidrógeno*

*Físicos: Calor Radiaciones*

*Filtración*

*Agentes esterilizantes y desinfectantes*

### **2.4.1 Métodos químicos**

Estos métodos provocan la pérdida de viabilidad de los microorganismos.

#### **2.4.1.1 Con óxido de etileno:**

Es un agente alquilante que se une a compuestos con hidrógenos lábiles como los que tienen grupos carboxilos, amino, sulfhídricos, hidroxilos, etc. Es utilizado en la esterilización gaseosa, generalmente en la industria farmacéutica. Destruye todos los microorganismos incluso virus. Sirve para esterilizar material termosensibles como el descartable (goma, plástico, papel,

etc.), equipos electrónicos, bombas cardiorrespiratorias, metal, etc. Es muy peligroso por ser altamente inflamable y explosivo, y además cancerígeno.

#### **2.4.1.2 Con aldehídos:**

Son agentes alquilantes que actúan sobre las proteínas, provocando una modificación irreversible en enzimas e inhiben la actividad enzimática. Estos compuestos destruyen las esporas.

#### **2.4.1.3 Glutaraldehído:**

Consiste en preparar una solución alcalina al 2% y sumergir el material a esterilizar de 20 a 30 minutos, y luego un enjuague de 10 minutos. Este método tiene la ventaja de ser rápido y ser el único esterilizante efectivo frío. Puede esterilizar plástico, goma, vidrio, metal, etc.

#### **2.4.1.4 Formaldehído:**

Se utilizan las pastillas de paraformaldehído, las cuales pueden disponerse en el fondo de una caja envueltas en gasa o algodón, que después pueden ser expuesta al calor para una rápida esterilización (acción del gas formaldehído). También pueden ser usadas en estufas de formol, que son cajas de doble fondo, en donde se colocan las pastillas y se calienta hasta los 60° C y pueden esterilizar materiales de látex, goma, plásticos, etc. Las pastillas de formalina a temperatura ambiente esterilizan en 36 horas.

### **2.4.1.5 Esterilización por gas-plasma de Peróxido de Hidrógeno**

Es proceso de esterilización a baja temperatura la cual consta en la transmisión de peróxido de hidrógeno en fase plasma (estado entre líquido y gas), que ejerce la acción biocida.

## **2.4.2 Métodos físicos**

### **2.4.2.1 Calor**

La utilización de este método y su eficacia depende de dos factores: el tiempo de exposición y la temperatura.

Todos los microorganismos son susceptibles, en distinto grado, a la acción del calor. El calor provoca desnaturalización de proteínas, fusión y desorganización de las membranas y/o procesos oxidantes irreversibles en los microorganismos.

### **2.4.2.2 Calor húmedo**

El calor húmedo produce desnaturalización y coagulación de proteínas. Estos efectos se deben principalmente a dos razones:

\*El agua es una especie química muy reactiva y muchas estructuras biológicas son producidas por reacciones que eliminan agua.

\*El vapor de agua posee un coeficiente de transferencia de calor mucho más elevado que el aire.

### **2.4.2.3 Autoclave**

Se realiza la esterilización por el vapor de agua a presión. El modelo más usado es el de Chamberland. Esteriliza a 120° a una atmósfera de presión (estas condiciones pueden variar) y se deja el material durante 20 a 30 minutos.

### **2.4.2.4 Calor seco**

El calor seco produce desecación de la célula, es esto tóxicos por niveles elevados de electrolitos, fusión de membranas. Estos efectos se deben a la transferencia de calor desde los materiales a los microorganismos que están en contacto con éstos.

La acción destructiva del calor sobre proteínas y lípidos requiere mayor temperatura cuando el material está seco o la actividad de agua del medio es baja.

### **2.4.2.5 Ionizantes**

Producen iones y radicales libres que alteran las bases de los ácidos nucleicos, estructuras proteicas y lipídicas, y componentes esenciales para la viabilidad de los microorganismos.

Tienen gran penetrabilidad y se las utiliza para esterilizar materiales termolábiles (termosensibles) como jeringas descartables, sondas, etc. Se utilizan a escala industrial por sus costos.

#### **2.4.2.6 Rayos ultravioletas**

Afectan a las moléculas de DNA de los microorganismos. Son escasamente penetrantes y se utilizan para superficies, se utilizan para la esterilización en quirófanos.

#### **2.4.2.7 Rayos gamma**

Su empleo esta basado en los conocimientos sobre la energía atómica. Este tipo de esterilización se aplica a productos o materiales termolábiles y de gran importancia en el campo industrial. Puede esterilizar antibióticos, vacunas, alimentos, etc.

#### **2.4.2.8 Filtración**

Se usan membranas filtrantes con poros de un tamaño determinado. El tamaño del poro dependerá del uso al que se va a someter la muestra. Los filtros que se utilizan no retienen virus ni micoplasmas, estos últimos están en el límite de separación según el diámetro de poro que se utilice.

La filtración se utiliza para emulsiones oleosas o soluciones termolábiles. Su usa para esterilizar aceites, algunos tipos de pomadas, soluciones oftálmicas, soluciones intravenosas, drogas diagnósticas, radiofármacos, medios para cultivos celulares, y soluciones de antibióticos y vitaminas.

Existen tres tipos básicos de filtros:

#### **2.4.2.8.1 Filtros profundos o filtros de profundidad**

Consisten de un material fibroso o granular prensado, plegado, activado, o pegado dentro de los canales de flujo. En este tipo de filtros la retención de las partículas se produce por una combinación de absorción y de retención mecánica en la matriz.

#### **2.4.2.8.2 Membranas filtrantes**

Tienen una estructura continua, y la retención se debe principalmente al tamaño de la partícula. Partículas más pequeñas al tamaño del poro quedan retenidas en la matriz del filtro debido a efectos electrostáticos.

#### **2.4.2.8.3 Filtros de huella de nucleación (nucleoporo)**

Son películas muy delgadas de policarbonato que son perforadas por un tratamiento conjunto con radiación y sustancias químicas. Son filtros con orificios muy regulares que atraviesan la membrana verticalmente. Funcionan como tamices, evitando el paso de toda partícula con un tamaño mayor al del poro.

#### 2.4.2.8.4 Agentes esterilizantes

Antisépticos	Alcoholes
	Yodo
	Agentes catiónicos, aniónicos y anfóteros
	Organo Mercuriales
	Colorantes
Desinfectantes y/o Esterilizantes	Cloro y Compuestos clorados
	Aldehídos
	Oxido de Etileno
	Compuestos Fenólicos
	Ácidos y Álcalis

## 2.5 Métodos para la obtención de agua ultra pura

El agua ultra pura se utiliza principalmente en los semiconductores y la industria farmacéutica.

La producción del agua ultra pura exige una manera especializada de trabajo. Algunas técnicas que se utilizan entre otras son: filtración de membrana, intercambiadores iónicos, electrodesionización, filtros secundarios de micras, ultra violeta y sistemas de ozono.

El agua producida es extremadamente pura y contiene una concentración muy baja de sales, de componentes orgánicos/pirógenos, oxígeno, sólidos suspendidos y bacterias.

### **2.5.1 Intercambio iónico**

El intercambio iónico se utiliza en gran medida en los laboratorios para proporcionar agua purificada bajo demanda. Los desionizadores de laboratorio incorporan cartuchos de lecho mixto de resinas de intercambio iónico que, o bien pasan a una estación de regeneración para su recarga cuando se agotan o bien se desechan.

Los aniones y cationes del agua de alimentación se eliminan mediante resinas de intercambio iónico, y se reemplazan por iones hidrógeno e hidróxido de la resina. Los iones hidrógeno e hidróxido se combinan para formar moléculas de agua.

#### **¿Cómo funciona el intercambio iónico?**

El intercambio iónico actúa intercambiando los iones hidrógeno de los contaminantes catiónicos y los iones hidróxido de los contaminantes aniónicos en el agua de alimentación. Los lechos de las resinas de intercambio iónico están compuestos de pequeñas perlas esféricas por las que pasa el agua de alimentación. Después de un período de tiempo, los cationes y aniones habrán sustituido la mayor parte de los puntos activos de hidrógeno e hidróxido en las resinas, y será necesario reemplazar o regenerar los cartuchos.

#### **¿Cuáles son las ventajas del intercambio iónico?**

El intercambio iónico tiene muchas ventajas sobre la destilación para la producción de agua purificada. En primer lugar, es un proceso bajo demanda; el agua está disponible cuando es necesaria. En segundo lugar, cuando se utilizan materiales de resina de alta pureza, todo el material iónico se eliminará con eficacia del agua para producir una resistividad máxima de 18.2 MΩ-cm (a

25°C). Los pequeños fragmentos de los materiales de resina de intercambio iónico se pueden eliminar del cartucho mediante la circulación del agua. Por lo tanto, el intercambio iónico se debe utilizar en conjunción con filtros si se requiere agua libre de partículas. Debido a que las bacterias crecen rápidamente en el agua estancada, los cartuchos se pueden contaminar si no se utilizan frecuentemente. El problema se soluciona mediante la recirculación frecuente del agua para inhibir la acumulación bacteriana y mediante la sustitución habitual o la regeneración de las resinas, ya que los productos químicos de regeneración son desinfectantes poderosos.

El intercambio iónico sólo eliminará compuestos orgánicos polares del agua, y los compuestos orgánicos disueltos pueden ensuciar las perlas de intercambio iónico, disminuyendo su capacidad. Cuando se necesite agua orgánica e inorgánicamente pura, la combinación de ósmosis inversa seguido de intercambio iónico es especialmente efectiva.

Han existido muchos intentos de solucionar algunas de las limitaciones del intercambio iónico y la destilación. En algunos sistemas, la destilación ha precedido al intercambio iónico (los cartuchos duran mucho más), pero el problema de las bacterias permanece. En otros sistemas, el intercambio iónico ha precedido a la destilación, pero los problemas de almacenamiento y de no tener agua bajo demanda permanecen.

#### **2.5.1.1 Descalcificación del agua por intercambio iónico**

Las sales que provocan la dureza del agua, como el bicarbonato de calcio ( $\text{CaHCO}_3$ ) y el cloruro de magnesio ( $\text{MgCl}_2$ ) y que tienden a depositarse, se intercambian con sales de sodio. Estas sales se disuelven muy bien en agua y

por tanto, no se depositan. En un agua descalcificada, los iones duros son intercambiados con los iones sodio. Esto se efectúa haciendo pasar el agua a través de una columna de resina que posee cadenas que atrapan el calcio, magnesio y otros iones de metales pesados y los reemplazan por iones sodio. Las sales de sodio son solubles en agua y por tanto, no crearán depósitos. En lugar de resinas, también pueden utilizarse zeolitas (aluminio-silicatos cristalinos).

Cuando la resina se satura de iones duros, puede ser regenerada con iones sodio mediante el añadido de salmuera (agua con sal), lo que permitirá de nuevo su uso como descalcificador.

### **2.5.2 Destilación**

La destilación supone la ebullición del agua para producir vapor. El vapor de agua contacta con una superficie fría, con lo que se condensa de nuevo en un líquido que es recogido. Como los solutos no son normalmente vaporizados, permanecen en la solución que está en ebullición. Sin embargo, la destilación no purifica completamente el agua, ya que contaminantes con puntos de ebullición similares puedan quedar contenidos en las gotitas del líquido vaporizado. A pesar de ello, se puede obtener un 99.9% de agua pura por destilación. Por tanto, la destilación genera un agua de alta calidad; sin embargo, se requiere una gran cantidad de energía para este proceso. En situaciones donde se necesita gran cantidad de agua de alta calidad, (como por ejemplo en los procesos de lavado y esterilización), se utilizan otros métodos, como la descalcificación del agua, la desionización y la ósmosis inversa.

### **2.5.3 Ósmosis inversa**

También llamada hiperfiltración. En este caso, se crea una presión mecánica aplicada a la solución que contiene impurezas, forzada a través de una membrana semipermeable. El tamaño de los poros de esta membrana es aproximadamente de 0.0005 micrones (si comparamos con una bacteria, ésta normalmente posee un tamaño entre 0.2-1 micrones). Por tanto, el término aplicado es osmosis inversa, ya que la osmosis normal generaría agua pura si se dirigiera en la otra dirección para diluir las impurezas. La ósmosis inversa es teóricamente el método disponible a gran escala más riguroso para la purificación de agua. Como la membrana es muy propensa a ser dañada por las clorinas, los iones metálicos y otras impurezas, normalmente este sistema se combina con filtros de agua y dispositivos descalcificadores.

## **2.6 Tipos de tratamientos de agua**

### **2.6.1 ¿Qué es el tratamiento aerobio del agua?**

Cuando las bacterias se utilizan para la depuración del agua hay dos clases de transferencia; una de estas es transferencia aerobia. Esto significa, que las bacterias dependen del oxígeno para convertir los contaminantes del agua. Las bacterias aerobias solo pueden convertir compuestos cuando hay mucho oxígeno presente, porque lo necesitan para realizar cualquier clase de conversión química. Generalmente los productos en los que convierten los contaminantes son dióxido de carbono y agua.

### **2.6.2 ¿Qué es el tratamiento anaerobio del agua?**

Cuando las bacterias se utilizan para la purificación del agua, hay dos clases de conversión; uno de estos es transferencia ana-erobia. Esto significa, que las bacterias no dependen del oxígeno para convertir los contaminantes del agua. Las bacterias anaerobias pueden convertir solamente cuando los niveles de oxígeno son bajos, porque utilizan otras clases de sustancias para realizar la conversión química. Las bacterias anaerobias producen durante la conversión, gas metano. Esto se puede utilizar para mantener la maquinaria que soporta el proceso de purificación. La conversión anaerobia de una sustancia requiere más pasos que la conversión aerobia, pero el resultado final es a menudo menos satisfactorio. Después del proceso anaeróbico con bacterias generalmente se sigue con la conversión aeróbica (bacterias que utilizan oxígeno) para acabar el proceso, porque el agua no está bastante limpia todavía.

### **2.7 Conductividad de agua**

El agua pura es un buen conductor de electricidad. El agua destilada ordinaria en equilibrio con dióxido de carbono en el aire tiene una conductividad aproximada de 20 dS/m.

Debido a que la corriente eléctrica se transporta por medio de iones en solución la conductividad aumenta cuando aumenta la concentración de iones.

Conductividad en distintos tipos de agua:

agua ultra pura 5.5- 10.6 S/m

agua potable 0.005-0.05 S/m

agua del mar 5 S/m

## **2.8 ¿Qué son los pirógenos?**

Los pirógenos son sustancias bacterianas que pueden resistir los métodos convencionales de esterilización presentándose en grandes cantidades después de la muerte y lisis de celular, su administración en productos parenterales contaminados provoca fiebre al hombre y/o animales, siendo los más importantes las endotoxinas de las bacterias Gram negativas.

Los pirógenos más comunes son endotoxinas (ET), por ejemplo lipopolisacáridos (LPS) que provienen de fragmentos de la pared celular de bacterias Gram-negativas.

### **2.8.1 Efectos fisiológicos de los pirógenos en humanos**

Se ha observado cierta diversidad de efectos, así como una dependencia de los mismos a la dosis administrada.

En general los pirógenos elevan los niveles de citosinas inflamatorias circulantes, seguido de eventos clínicamente relevantes como fiebre, hipotensión, linfopenia, neutrofilia, niveles elevados de cortisol de plasma y proteínas de fase aguda.

Bajas dosis de pirógenos inducen reacciones inflamatorias, sin síntomas clínicamente significativos.

Dosis moderadas de pirógenos inducen fiebre y cambios significativos en la composición del plasma.

La administración de altas dosis de pirógenos puede llevar a choques sépticos, caracterizados por una disfunción cardiovascular, incluyendo la depresión y dilatación del miocardio, la vasodilatación, vasoconstricción,

disfunción del endotelio y disfunción de órganos (riñón, hígado, pulmones y cerebro) seguido de la falla de múltiples órganos y muerte.

Las células endoteliales juegan un rol muy importante en la regulación de la hemostasis manteniendo una barrera antitrombótica. El daño celular de las células del endotelio debido a endotoxinas es una implicación de la patogénesis de los choques sépticos, dado que estas células cambian como respuesta al estímulo pirogénico y desarrollan propiedades protrombóticas (alterando la regulación de la trombomodulina, la adherencia de leucocitos y la proliferación y reparación de si mismas, entre otras funciones importantes). La información disponible sugiere que los LPS causan daños irreversibles al endotelio.

Adicionalmente, la introducción intravenosa de LPS en humanos sanos suprimió la respuesta de la citosina en ciertos experimentos in vitro que confirmaron que la síntesis reducida de citosina no fue debida a la tolerancia de la ET, sino a una verdadera reacción de supresión inmunológica.

### **2.8.2 Pirógenos y aplicaciones de laboratorio**

En vista de que los niveles de pirógenos en agua pueden variar dramáticamente y de que su presencia puede afectar los resultados de experimentos bioquímicos y biológicos (además de los mencionados efectos en pacientes), se han establecido niveles máximos aceptables para contaminantes pirogénicos en agua de laboratorio en estándares ASTM relativos a agua purificada para aplicaciones de laboratorio.

En algunos casos, incluso niveles pequeños de pirógenos pueden alterar dramáticamente los resultados de pruebas biológicas. Este impacto negativo de los pirógenos en agua ha sido demostrado en varios experimentos científicos:

### *Cultivo de células de mamíferos:*

Debido a su naturaleza, las endotoxinas interactúan con las membranas celulares y tienen efectos mayúsculos en las funciones y crecimiento celular. Estos efectos pueden ser causados por la inserción de LPS en la membrana celular, su adhesión a receptores celulares o a proteínas solubles. Ha sido demostrado que el uso de agua libre de pirógenos en los medios para cultivo celular optimiza la viabilidad celular y su crecimiento.

### *Fertilización in vitro:*

El uso de agua ultrapura, libre de pirógenos en la preparación de medios y buffers con lleva un mejor desarrollo del embrión y mayores tasas de fertilización.

### *Electroforesis:*

El agua utilizada para la preparación de reactivos y el enjuague del equipo debe estar libre de pirógenos y otras sustancias orgánicas que podrían afectar adversamente la polimerización de geles o bien la precisión del enfoque isoeléctrico, con lo que pondrían en riesgo la precisión y reproducibilidad de resultados experimentales.

### *Biología molecular:*

Técnicas experimentales sensibles, como la PCR, clonación o producción de anticuerpos monoclonales, requieren del uso de agua ultrapura y libre de contaminantes inorgánicos y orgánicos (como pirógenos y ácidos nucleicos).

### **2.8.3 "Reactividad" y estructura de los pirógenos**

Los LPS tienen dos partes principales: una cadena polisacárida hidrofílica con regiones antigénicas, y un grupo lípido hidrofóbico. Dado que la longitud de la cadena polisacárida es variable, el peso molecular de los LPS en sus formas más comunes va de 5,000 a 25,000 daltons.

Estas moléculas son muy estables y pueden soportar temperaturas de 120°C por periodos de hasta 3 horas. También son bastante insensibles a cambios de pH, por lo que se requieren altas concentraciones de ácidos o bases para destruirlas en un periodo razonable.

En agua, las moléculas de LPS pueden formar agregados de diferentes tamaños, dependiendo de las condiciones del medio.

En presencia de surfactantes, las ET se rompen en monómeros con pesos moleculares de entre 5,000 y 25,000 Da.

En disoluciones que contienen cationes monovalentes o divalentes, los LPS forman micelas de alto peso molecular (mayor de 300,000 Da) con cadenas de polisacárido hidrofílicas en la superficie de cada micela.

En agua ultrapura, de alta resistividad, se forman incluso agregados mayores, permitiendo la remoción eficiente de los LPS por membranas de ósmosis inversa y ultrafiltración.

### **2.8.4 Medición de pirógenos en agua**

En un inicio, la presencia de pirógenos en agua y disoluciones acuosas se probaba inyectando la disolución problema a conejos y esperando para observar si se presentaban signos de fiebre. Desde entonces, se han

desarrollado métodos más sensibles, particularmente gracias al descubrimiento de que una fracción de la sangre del cangrejo, llamada lisato de limulus amebocita (conocida como LAL por su nombre en inglés: Limulus amebocyte lysate) reacciona con los LPS como agente coagulante.

Hoy en día un método cinético turbidimétrico LAL sensible, ofrece un límite de detección de 0.001 EU/mL.

### **2.8.5 Producción de agua ultrapura apirogénica**

Dos métodos comunes para producir agua libre de pirógenos son la ósmosis inversa y la ultra filtración (UF).

Para la ultra filtración se requiere de una membrana con un límite de peso molecular nominal (NMWL de su nombre en inglés) suficientemente bajo para lograr la remoción eficiente de endotoxinas.

Las membranas de polisulfona de fibra hueca son compatibles con valores altos de pH y como resultado, pueden ser sanitizadas con NaOH, el único agente limpiador que destruye eficientemente a los pirógenos a través de una reacción de hidrólisis. Estas membranas tienen un NMWL de 5,000 Da, lo que en condiciones normales permite una remoción eficiente de endotoxinas. Experimentos han demostrado que un cartucho de UF con este tipo de membranas usado adecuadamente puede reducir niveles de 40,00 EU/ml de ET en 100,000 veces.

### **2.8.6 Análisis de pirógenos al agua**

El análisis de pirógenos constituye uno de los principales ensayos en el control de calidad de la fabricación de inyectables por su repercusión en la salud humana, puesto que la presencia y administración de los mismos, es capaz de provocar una serie de respuestas fisiológicas, en su mayoría de carácter perjudicial y en casos extremos, la muerte del paciente. Por las razones anteriores, existe un creciente interés en el conocimiento y dominio de estos métodos.

Durante la elaboración de productos inyectables hay que tomar todas las medidas concebibles para evitar la contaminación pirogénica, así como disponer de un ensayo confiable de control en el producto terminado. Esencialmente los pirógenos son sustancias que administradas por vía parenteral y en dependencia de la dosis, son capaces de provocar una respuesta febril, shock y muerte. Existe una gran variedad de pirógenos entre los que se encuentran el ácido lipoteicoico, el peptidoglicano, las endotoxinas y ciertos virus, hongos, esteroides y enterotoxinas.

Por más de 40 años el ensayo de pirógenos mediante la determinación de la respuesta febril en conejos, permaneció prácticamente invariable y su efectividad fue escasamente cuestionada. En la actualidad, para la aprobación y comercialización de gran parte de los productos farmacéuticos y biotecnológicos diseñados para ser administrados por vía parenteral, las principales instituciones reguladoras internacionales exigen el control de pirógenos por el método del lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL). El LAL es un método *in vitro* que detecta con alta sensibilidad la presencia de endotoxinas bacterianas.

### **2.8.7 El reactivo LAL**

La historia del descubrimiento del reactivo LAL comienza en 1956, cuando el doctor *Frederick B. Bang* reporta la muerte por coagulación intravascular en el cangrejo herradura americano *Limulus polyphemus*. *Bang*, junto a *Jack Levin*, revela en 1964 que las endotoxinas son el vector causante de la coagulación de la hemolinfa del *Limulus*. Cuatro años más tarde, estos investigadores comprueban que los elementos responsables de la coagulación inducida por endotoxinas son de naturaleza enzimática, y se encuentran dentro de los amebocitos, único tipo de células presentes en la hemolinfa azul de los cangrejos herraduras. Por lo tanto, el reactivo LAL es un extracto acuoso de los amebocitos, compuesto por una cascada de enzimas serino proteasas tipo tripsina capaz de reaccionar frente a pequeñas cantidades de endotoxinas. La bioquímica de la reacción del LAL se conoce en detalle y el mecanismo en cascada parece ser el responsable de su extraordinaria sensibilidad.

#### **2.8.7.1 Detección de endotoxinas mediante el ensayo del LAL**

El ensayo del LAL solo detecta endotoxinas. Las endotoxinas son compuestos químicos complejos que se encuentran exclusivamente en la membrana externa de la pared celular de las bacterias gram negativas.

Los primeros defensores de la aplicación del LAL en la industria farmacéutica plantearon que esta característica no era un inconveniente determinante, debido a que las endotoxinas eran el pirógeno más relevante por las razones que se detallan a continuación. En primer lugar, como las bacterias gram negativas son tan ubicuas, capaces incluso de colonizar el agua destilada, puede esperarse que ellas y/o sus endotoxinas estén presentes en

cierto nivel en la mayoría de los artículos, contaminando comúnmente las materias primas y el equipamiento empleado para la producción de inyectables. Ellas son el pirógeno que más se ha encontrado entre los lotes contaminados y debido a su alta resistencia a la destrucción térmica y química, sobrevive a los métodos ordinarios de esterilización. Por último, las endotoxinas se caracterizan sobre todo por su potente actividad biológica, por lo que son capaces de producir profundos cambios fisiológicos cuando son administradas por vía Parenteral.

#### **2.8.7.2 Aparición del LAL en la industria farmacéutica**

Reconociendo el potencial del ensayo del LAL para la industria farmacéutica, la compañía norteamericana Mallinckrodt, Inc. Logró en 1971 la primera producción exitosa de reactivo LAL a gran escala.

Aunque la Federación para Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) reconoció tempranamente las múltiples ventajas del ensayo del LAL para la industria farmacéutica, procedió cautelosamente en su oficialización. La FDA realizó numerosos estudios entre los que se cuentan la evaluación de 2 526 productos farmacéuticos a inicios de la década de los 80. Sin embargo, no fue hasta 1983 que oficializó el método mediante el lanzamiento de la primera Guía directiva para la validación del ensayo del LAL en la liberación de producto final de drogas parenterales de uso humano y animal, productos biológicos y accesorios médicos.

### **2.8.7.3 Métodos del LAL**

Existen 3 variaciones básicas del ensayo del LAL en el mercado: método de gelificación o gel-clot, turbidimétricos y cromogénicos. Cada fabricante de juegos de reactivos describe su propia metodología, pero en general la diferencia entre los protocolos es pequeña. La correlación entre los métodos se basa en comparar la menor dilución de un producto dado a la cual se elimina la interferencia. En general, existe una correlación moderada entre los métodos cuando el reactivo LAL es producido por el mismo fabricante e incluso mejor si es del mismo lote, mientras que puede ser muy diferente hasta para el mismo método cuando el reactivo se produce por distintos fabricantes.

Es por esto que uno de los aspectos críticos es la validación del ensayo, con lo cual se garantiza independientemente del método o lote que a una dilución determinada del producto no existan interferencias y por lo tanto, sea confiable la cuantificación de endotoxinas en dicha muestra.

Aún subsisten confusiones con respecto a la validación del método, hay que puntualizar que lo que se valida es la muestra o su dilución, no se trata, por ejemplo, de realizar ensayos de linealidad, exactitud o precisión como se describe para la mayoría de los métodos analíticos. La validación del LAL se presenta en detalle en la guía de la FDA.

### **2.8.7.3.1 Método de gelificación o gel-clot**

El método de gel-clot es el ensayo clásico y el más elemental entre los métodos del LAL. La reacción desarrollada en el tubo de ensayo es esencialmente la misma que ocurre in vivo en la hemolinfa del cangrejo herradura frente a las endotoxinas. Es el ensayo menos susceptible a inhibición y requiere de un equipamiento más sencillo y menos costoso.

La presencia de endotoxinas es determinada por la formación de un gel o coágulo insoluble. Se puede desarrollar de forma cuantitativa o semicuantitativa (ensayo límite). Produce resultados binarios, positivo (+) o negativo (-). Un tubo es positivo cuando el gel permanece intacto después de que se invierte cuidadosamente un ángulo de 180 °, cualquier otra condición es interpretada como negativa. El alcance del método está limitado únicamente por la sensibilidad del lisado. El mercado oferta reactivos para gel-clot con sensibilidades de 0,03; 0,06 y 0,12 UE/mL (unidades de endotoxinas por mililitro). Con este método no se podrán cuantificar endotoxinas por debajo del nivel (sensibilidad) al cual se forma un gel sólido.

### **2.8.7.3.2 Métodos turbidimétricos**

Estos métodos se fundamentan por el aumento de la turbidez en la mezcla de reacción provocado por el incremento de la concentración de coagulina insoluble, la cual se monitorea espectrofotométricamente. La proporción del aumento de turbidez está relacionada con la concentración de endotoxinas en la muestra. Los métodos turbidimétricos son los más sensibles, capaces de detectar hasta 0,001 UE/mL. Existen 2 variaciones del método turbidimétrico:

**Turbidimétrico de punto final:** Este método fue comercializado por primera vez por Worthington Inc. (Esta compañía ya no está en el mercado del LAL) y se emplea raramente en la actualidad. El principal inconveniente de este ensayo es que requiere un tiempo de incubación y lectura controlado muy cuidadoso, la reacción no se detiene y por lo tanto el desarrollo de turbidez continúa. Las muestras podrán leerse a un tiempo fijo y solo una vez.

**Turbidimétrico cinético:** *Levin y Bang* en 1968 fueron los primeros en proponer un método turbidimétrico cinético para la determinación de endotoxinas con el empleo del reactivo LAL. Inicialmente este método era poco empleado debido probablemente a la carencia de equipos capaces de manipular varias muestras al mismo tiempo. Se necesitaron varias modificaciones con la finalidad de simplificarlo y elevar su sentido práctico: 1) el empleo de un lector de microplacas de alta resolución dotado de un incubador a 37 °C, 2) el uso de un software acoplado mediante una interfase a una computadora para la adquisición y procesamiento de los datos y, 3) la disponibilidad de una formulación del lisado o reactivo LAL más sensible.

El método turbidimétrico cinético posee el más amplio rango de detección entre los métodos conocidos (0,00-100 UE/mL).

Su principal desventaja es que requiere de un equipamiento costoso y de un personal lo suficientemente calificado para el manejo de equipos y el procesamiento de los datos.

### **2.8.7.3.3 Métodos cromogénicos**

La primera aplicación del método cromogénico del LAL fue descrita por Nakamura y otros en 1977. A partir de aquí han aparecido muchas versiones, por lo que el método cromogénico posee las diferencias más notables en cuanto a los procedimientos descritos entre los distintos fabricantes. La compañía japonesa Seikagaku Kogyo Corp. fue la primera en vender el método cromogénico del LAL a inicios de la década de los 80.

Estos métodos se fundamentan en el empleo de un sustrato cromogénico sintético incoloro. El sustrato está compuesto por un pequeño péptido unido por la arginina C-terminal a una molécula del cromóforo p-nitroanilina (pNA). Una vez activada la cascada del LAL, la enzima coaguladora provoca la liberación de la molécula de DNA de color amarillo. El desarrollo de la coloración amarilla es proporcional a la concentración de endotoxinas en la muestra.

Estos métodos han sido empleados especialmente para la cuantificación de endotoxinas en muestra de plasma, sangre y otros fluidos biológicos. Al igual que los métodos turbidimétricos, el equipamiento que requiere es costoso pero de uso variado en el laboratorio. El sustrato cromogénico es el componente más caro e inestable del kit. Cuenta con 2 versiones de punto final y una cinética.

El uso de sustratos cromogénicos, comparando con el método de gelificación, disminuye el tiempo del ensayo, elimina la posible destrucción accidental del gel durante la incubación o la lectura, y permite una mayor capacidad de procesamiento de muestras.

#### **2.8.7.4 Estandarización del ensayo del LAL**

Después del descubrimiento y optimización del reactivo LAL, posiblemente el aspecto más estudiado y controversial ha sido la estandarización del ensayo. Las endotoxinas difieren entre ellas en su actividad biológica o potencia, es decir, la pirogenicidad o reactividad frente al ensayo del LAL de una endotoxina con determinada masa puede diferir significativamente de otra con igual masa.

### **3. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Localización**

La parte experimental de la investigación se realizó en las siguientes instalaciones:

1. Laboratorio de Control de Calidad del Laboratorio Farmacéutico.
2. Área de purificación de agua.

#### **3.2 Recursos humanos**

Epesista: Br. Cecilia Nicté Sucup Morán

Asesora: Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera

#### **3.3 Obtención de las muestras**

Las muestras fueron tomadas durante cuatro meses cada día de producción, en el área de tratamiento de purificación de agua. se tomaron muestras en diferentes puntos, dichas muestras fueron trasladadas al laboratorio de control de calidad para realizarle los análisis respectivos.

### **3.4 Diseño de tratamientos**

Para la evaluación de todos los datos obtenidos se tomaron muestras ininterrumpidamente, realizando todos los análisis requeridos para el tipo de agua requerido.

El tamaño de cada muestra siempre fue la misma ya que era la cantidad requerida para poder analizarla.

Obtenidas las muestras se procedió a realizarles los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.

### **3.5 Metodología experimental**

#### **3.5.1 Materiales y equipo a utilizar en la experimentación**

##### **3.5.1.1 Materia prima**

Agua purificada grado inyectable para la fabricación de soluciones parenterales masivas.

##### **3.5.1.2 Cristalería**

Micro pipetas

Pipetas

Cajas de petri

Earlenmeyer

Tubos de ensayo

Pinzas

### **3.5.1.3 Equipo**

Conductímetro  
Potenciómetro  
Bomba de vacío  
Incubadora  
Termómetro  
Unidad filtradora

### **3.5.1.4 Reactivos**

Reactivo LAL para determinación de pirógenos  
Agua purificada  
Agar para recuento microbiano  
Ácido nítrico  
Nitrato de plata TS

Se elaboró un programa de muestreo el cual fue dividido en dos fases.

#### **Fase 1**

La cual se llevó a cabo durante los meses de abril, mayo y junio, en esta fase se realizó un muestreo exhaustivo del producto (agua) durante todas las etapas del tratamiento; la finalidad era identificar algunas desviaciones que pudiera presentar el sistema para poder elaborar un plan de acciones correctivas y evitar posibles errores.

## Fase 2

La cual se llevó a cabo durante el mes de julio, en esta fase se realizó el muestreo con una frecuencia reducida, fue una etapa de verificación, ya que después de la fase 1 las etapas del proceso de tratamiento se encontraban bajo control.

Se establecieron puntos de muestreo dentro del proceso.

### Puntos de muestreo y tipo de análisis

Punto	Tipo de análisis	Frecuencia	Resultado esperado
Filtro de Carbón activado	Cloro Libre	Después de la regeneración	Cloro libre: 0 ppm
Resina Aniónica	pH y conductividad	Después de la regeneración	pH: 5.0 – 7.0
Rectificador de pH	Análisis fisicoquímico completo	Después de la regeneración	pH: 5.0 – 7.0 Cloruro: Negativo Conductividad; < 1.3 $\mu\text{s}/\text{cm}$ a 25 C
Tanque de almacenamiento	PH Conductividad Patógenos Endotoxinas	Antes de cada producción	pH: 5.0 – 7.0 Conductividad; < 1.3 $\mu\text{s}/\text{cm}$ a 25 C Endotoxinas: Ausentes Patógenos: Ausentes

Fuente: POS CC-133 a, manual Control de Calidad.

### **3.5.2 Método para análisis de parámetros fisicoquímicos de agua**

#### **3.5.2.1 Determinación de pH**

Se determinó mediante la medición con un potenciómetro, en un rango entre 5.0 – 7.0 a  $20 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ .

#### **3.5.2.2 Determinación de conductividad**

Se determinó mediante la medición con un conductímetro, verificando que se mantuviera dentro del rango establecido  $< 1,3 \mu\text{s}/\text{cm}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ .

#### **3.5.2.3 Determinación de cloro**

El método que se utiliza es que a 20 ml de muestra contenidos en un tubo de comparación de color, se agregan 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata TS, mezclando suavemente. Cualquier turbidez que se forme durante 10 minutos no debe ser más grande que la producida por 20 ml de agua de alta pureza, en otro tubo de comparación de color 0.5 mg/L. Se comparan los dos tubos viendo el contenido desde la boca del recipiente sobre un fondo oscuro, entrándole luz por los lados.

### **3.5.3 Método para análisis de parámetros microbiológicos de agua**

#### **3.5.3.1 Determinación de endotoxinas bacterianas**

Se determinaron mediante la técnica Gel-Clot para pirógenos. La técnica se fundamenta en la reacción LAL con las endotoxinas bacterianas o lipopolisacáridos. Componentes de las membranas de bacterias Gram-negativas; la reacción se visualiza por la formación de gel.

Se toma una muestra de agua 0.1 ml y se coloca en un tubo de ensayo conteniendo 0.1 ml del reactivo, se deja incubar de 20 a 25 minutos en una incubadora a 37°C, luego de esto el tubo se gira 180 grados para determinar la formación de un gel, la prueba se considera positiva cuando se forma el gel, de lo contrario se considera negativa, si el gel formado se rompe la prueba se considera negativa.

#### **3.5.3.2 Determinación de patógenos**

Se realizaron las mediciones utilizando la técnica de membranas. Este método consiste en filtrar a vacío, se utilizan 100 ml de agua pasándolos a través de una membrana estéril de acetato de celulosa con poros de 0.45 µm de diámetro. Luego que el agua es filtrada se abre la unidad filtradora con una pinza estéril, se toma el filtro y se deposita sobre una caja de petri con agar, este caja se incuba a 37°C 48 horas y luego de ese tiempo se realiza un recuento microbiano.

## 4. RESULTADOS

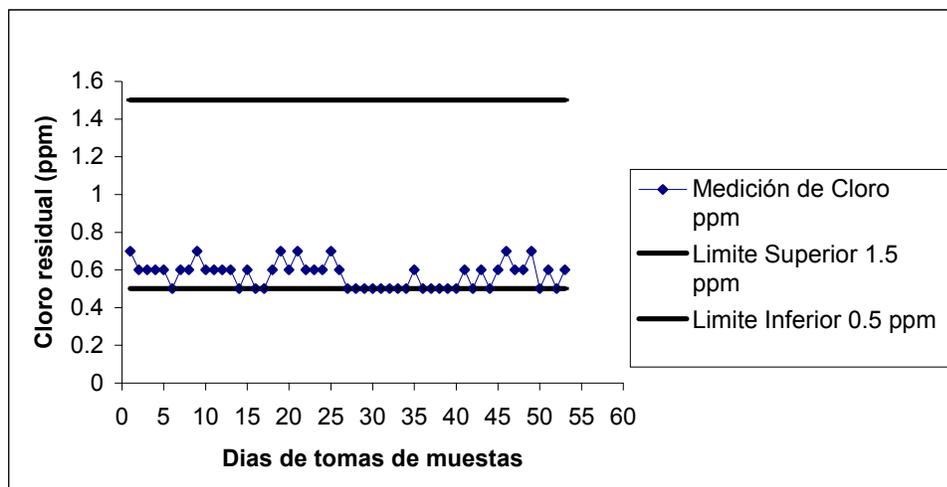
### CISTERNA DE ALMACENAMIENTO

Tabla I Medición del cloro residual (ppm)

Especificación: 0.5 – 1.5 ppm Datos promedio por mes		
Etapa	Mes	Resultados (ppm)
Fase I	Abril	0.6
	Mayo	0.6
	Junio	0.5
Fase II	Julio	0.6

Fuente: Tabla XVII apéndice A.

Figura 1. Gráfico de la medición de cloro residual (ppm)



Fuente: Tabla XVII apéndice A.

**Tabla II Patógenos**

Especificación: Recuento: < 500 UFC/mL Patógenos: ausente en 100 mL Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	16
	Mayo	14
	Junio	18
Fase II	Julio	13

*Fuente: Tabla XVIII apéndice A.*

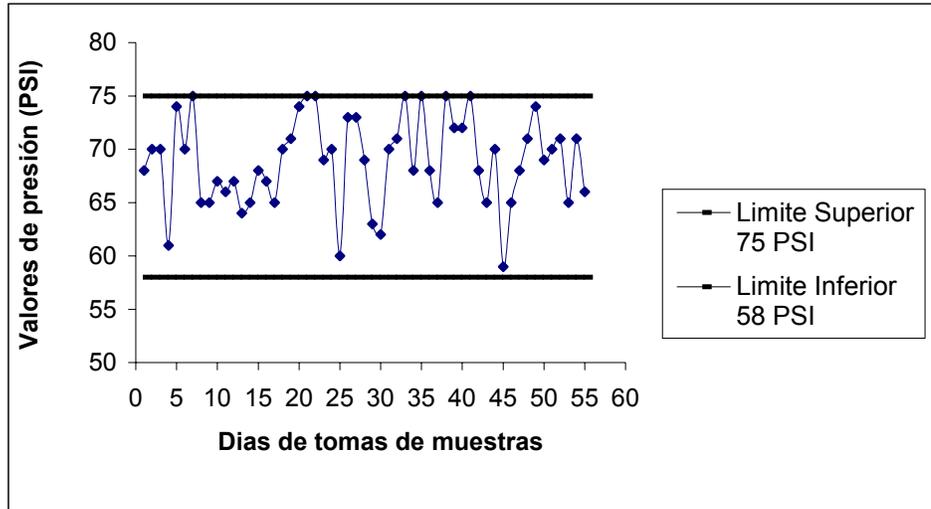
## **FILTRO DE CARBÓN ACTIVADO**

**Tabla III Medición de presión (PSI)**

Especificación: 58 - 75 PSI Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	68
	Mayo	70
	Junio	70
Fase II	Julio	68

*Fuente: Tabla XIX apéndice A.*

**Figura 2. Gráfico de la medición de la presión (PSI)**



Fuente: Tabla XIX apéndice A.

**Tabla IV Medición del cloro residual (ppm)**

Especificación: 0 ppm		
Punto de medición: después de filtro		
Datos promedio por mes		
<b>Etap</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados (ppm)</b>
Fase I	Abril	0.0
	Mayo	0.0
	Junio	0.0
Fase II	Julio	0.0

Fuente: Tabla XX apéndice A.

**Tabla V Patógenos**

Patógenos: Ausente en 100 mL Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	Ausente en 100 mL
	Mayo	Ausente en 100 mL
	Junio	Ausente en 100 mL
Fase II	Julio	Ausente en 100 mL

*Fuente: Tabla XXI apéndice A.*

## **FILTROS PULIDORES**

**Tabla VI Medición de presión (PSI)**

Especificación: 58 - 75 PSI Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	70
	Mayo	70
	Junio	68
Fase II	Julio	70

*Fuente: Tabla XXII apéndice A.*

## DESIONIZADOR DE AGUA

**Tabla VII Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )**

Punto de medición: Columna aniónica Especificación: < 29.5 $\mu\text{s}/\text{cm}$ Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados (<math>\mu\text{s}/\text{cm}</math>)</b>
Fase I	Abril	6.05
	Mayo	4.05
	Junio	4.30
Fase II	Julio	3.78

Fuente: Tabla XXIII apéndice A.

**Tabla VIII Medición de pH**

Punto de medición: Columna aniónica Especificación: informativa Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	8.04
	Mayo	8.32
	Junio	8.35
Fase II	Julio	8.36

Fuente: Tabla XXIV apéndice A.

## RECTIFICADOR DE PH

**Tabla IX Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )**

Especificación: máximo 1.3 $\mu\text{s}/\text{cm}$ Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados (<math>\mu\text{s}/\text{cm}</math>)</b>
Fase I	Abril	0.5
	Mayo	0.5
	Junio	0.5
Fase II	Julio	0.6

*Fuente: Tabla XXV apéndice A.*

**Tabla X Medición de pH**

Especificación: 5.0 – 7.0 Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	6.23
	Mayo	6.70
	Junio	6.35
Fase II	Julio	6.47

*Fuente: Tabla XXVI apéndice A.*

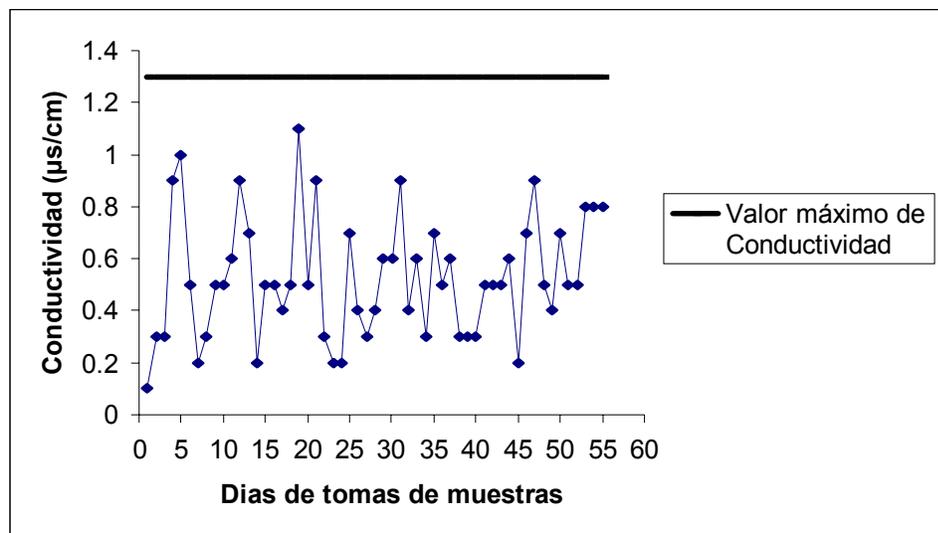
## TANQUE DE ALMACENAMIENTO (2000 L)

**Tabla XI Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )**

Especificación: máximo 1.3 $\mu\text{s}/\text{cm}$ Datos promedio por mes		
Etapa	Mes	Resultados ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )
Fase I	Abril	0.5
	Mayo	0.5
	Junio	0.5
Fase II	Julio	0.6

Fuente: Tabla XXVII apéndice A.

**Figura 3. Gráfico de la medición de la conductividad  $\mu\text{S}/\text{cm}$**



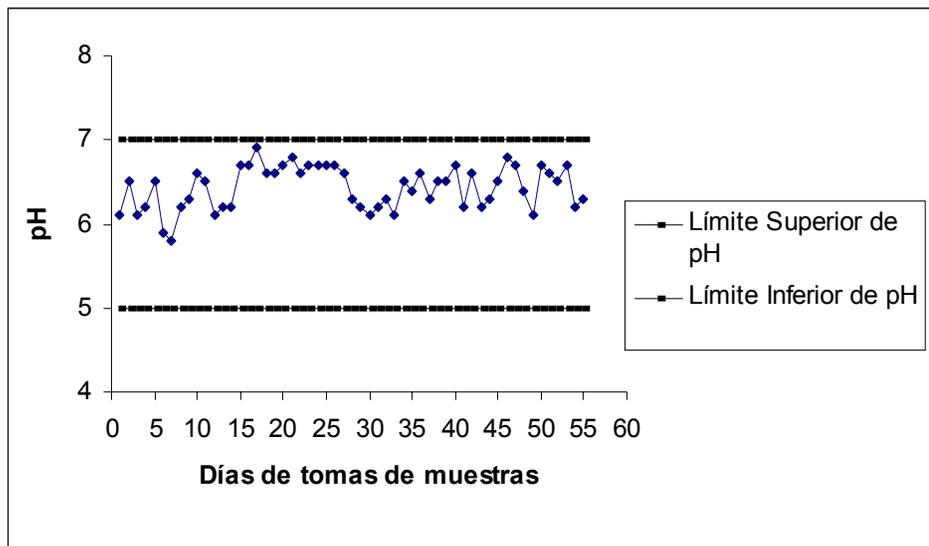
Fuente: Tabla XXVII apéndice A.

**Tabla XII Medición de pH**

Especificación: 5.0 – 7.0 Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	6.23
	Mayo	6.70
	Junio	6.35
Fase II	Julio	6.47

Fuente: Tabla XXVIII apéndice A.

**Figura 4. Gráfico de la medición de pH**



Fuente: Tabla XXVIII apéndice A.

**Tabla XIII Patógenos**

Patógenos: Ausente en 100 mL Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados</b>
Fase I	Abril	Ausente en 100 mL
	Mayo	Ausente en 100 mL
	Junio	Ausente en 100 mL
Fase II	Julio	Ausente en 100 mL

*Fuente: Tabla XXIX apéndice A.*

**Tabla XIV Endotoxinas bacterianas**

Especificación: < 0.25 EU/mL Datos promedio por mes		
<b>Etapa</b>	<b>Mes</b>	<b>Resultados (EU/mL)</b>
Fase I	Abril	< 0.25 EU/mL
	Mayo	< 0.25 EU/mL
	Junio	< 0.25 EU/mL
Fase II	Julio	< 0.25 EU/mL

*Fuente: Tabla XXX apéndice A.*

**Tabla XV Análisis estadístico**

<b>Equipo</b>	<b>Medición</b>	<b><math>\mu</math></b>	<b><math>\sigma</math></b>
Filtro de carbón activado	presión	68.89	4.09
Tanque de almacenamiento	conductividad	0.52	0.23
Tanque de almacenamiento	pH	6.43	0.25

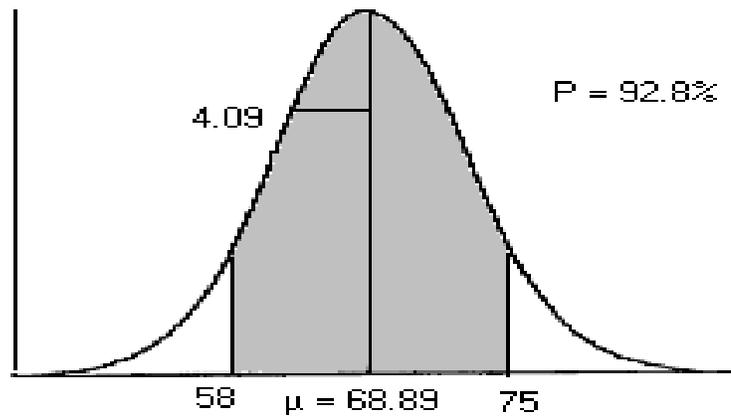
*Fuente: Tablas XXXI, XXXII, XXXIII.*

**Tabla XVI Análisis de probabilidad**

<b>Equipo</b>	<b>Medición</b>	<b>Especificación</b>	<b>Probabilidad</b>
Filtro de carbón activado	Presión	$58 \leq \text{Pres} \leq 75$	92.8%
Tanque de almacenamiento	Conductividad	$\leq 1.3$	99.96%
Tanque de almacenamiento	pH	$5 \leq \text{pH} \leq 7$	98.81%

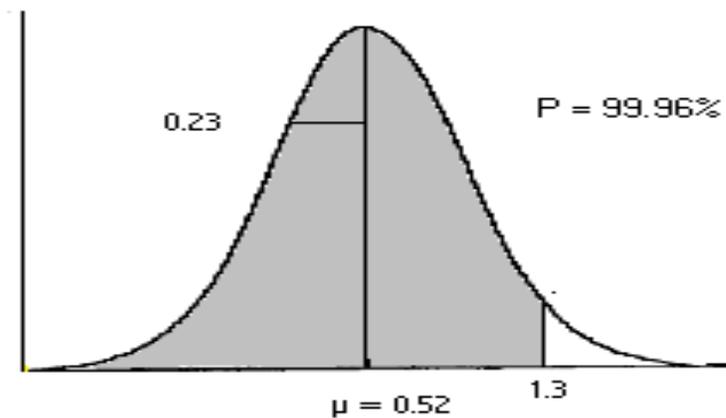
*Fuente: Tablas XXXI, XXXII, XXXIII.*

**Figura 5. Gráfico de la distribución normal en las mediciones de presión en el filtro de carbón activado**



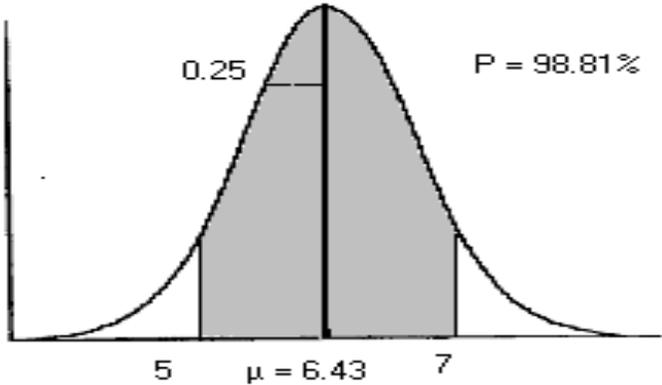
*Fuente: Tabla XXXI.*

**Figura 6. Gráfico de la distribución normal en las mediciones de conductividad en el tanque de almacenamiento**



*Fuente: Tabla XXXII.*

**Figura 7. Gráfico de la distribución normal en las mediciones de pH en el tanque de almacenamiento**



*Fuente: Tabla XXXIII.*

## 5. DISCUSIÓN RESULTADOS

En la presente investigación se realizó la activación de un sistema de filtrado para la obtención de agua grado inyectable utilizada en la elaboración de soluciones parenterales masivas, realizando diferentes análisis en diferentes puntos para determinar si el sistema de tratamiento cumple con los parámetros tanto fisicoquímicos como microbiológicos requeridos para este tipo de agua. El agua grado inyectable es un tipo de agua que presenta características especiales, pues ésta es de una calidad superior al agua potable y purificada. La USP identifica varios grados de calidad para el agua por lo que debe ser continuamente evaluada. Para obtener este producto, el agua debe ser sometida a un tratamiento especial, el agua grado inyectable puede obtenerse mediante filtración múltiple, o por ósmosis inversa que es el método que todos están adaptando en la actualidad. En el estudio realizado, el agua es obtenida mediante un sistema de filtración múltiple. Las características del agua grado inyectable propuestas por la USP XXV (12) son:

- Parámetros físicos:  
Esta agua debe ser transparente, no debe presentar sabor ni olor.
  
- Parámetros químicos:
  - pH entre 5.0 – 7.0 a  $20 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$
  - Conductividad de 1.3  $\mu\text{s}/\text{cm}$  como máximo a  $25^{\circ}\text{C}$
  - 0.0 ppm de cloro residual.
  - Carbono orgánico total (TOC) < 0.5 ppm (este análisis no se realiza, debido a que no se cuenta con el equipo)

- Parámetros microbiológicos:
  - Esterilidad: estéril
  - Endotoxinas bacterianas: < 0.25 EU/mL
  - Recuento total de bacterias: < 10 UFC/100 mL
  - Patógenos: Ausencia en 100 mL.

Inicialmente lo que se hizo fue poner en funcionamiento todo el sistema, el proceso inicia con la extracción de agua de un pozo propio, esta agua es trasladada a una cisterna de almacenamiento donde es clorada con hipoclorito de sodio al 10%, el cual elimina la mayor parte de las bacterias presentes en el agua. por lo que se estableció ahí el primer punto de muestreo, esto con la finalidad de determinar la presencia de cloro en el agua, el cual debe estar en una concentración de 0.5-1.5 ppm, en la Tabla I se presentan los datos promediados por mes de este análisis y se observa que dichos datos se encuentran dentro del rango establecido, así mismo en la figura 1 se observa el comportamiento de estas mediciones durante todos los días de muestreos.

Luego de esto se colocaron dos cartuchos conteniendo cada uno seis filtros cerámicos con capacidad de filtración de un galón por minuto cada uno, con un tamaño de poro de 1  $\mu\text{m}$ . Estos filtros se colocaron con la finalidad de atrapar la mayor cantidad de bacterias y materiales disueltos en el agua. Después de pasar por estos filtros el agua es filtrada a través del filtro de carbón activado, este filtro está colocado para eliminar olores y sabores del agua, así como también el cloro añadido al inicio del proceso, por ello se determinó el siguiente punto de muestreo luego de este paso. En la tabla IV se observan los datos promedios de estas mediciones, observando que todos los valores corresponden a cero, ya que la especificación es que luego de esta etapa de filtración el agua no debe poseer ninguna cantidad de cloro. Otra medición

realizada en este punto fue la presión, ya que esta debía mantenerse en un rango de 58 a 75 PSI, ya que de no se así significaba que los filtros cerámicos se estaban saturando por lo que debían cambiarse o limpiarse según el caso, este comportamiento de mediciones se observa en la Tabla III, ya que se presentan los datos promedios por mes, de igual manera en la figura 2 se observa el comportamiento de dichas mediciones durante todo el proceso de muestreo, notándose que los datos se mantuvieron dentro del rango establecido durante todo el proceso.

Después de haber pasado por estas etapas el agua se filtra a través de un equipo desionizador, el cual está conformado por resinas las cuales remueven los contaminantes dependiendo de sus cargas. Cuenta con un intercambiador catiónico, luego pasa por uno aniónico y por último pasa por un mixto que contiene resinas aniónicas y catiónicas.

Las zeolita que contienen son silicatos de aluminio cuya fórmula es:



Inicialmente se encuentra el intercambiador catiónico que contiene resinas catiónicas, y es encargada de intercambiar todos los cationes del agua, tales como sales de carbonato y magnesio entre otras, un ejemplo de la reacción que se da en esta etapa es:



Donde la zeolita de sodio se combina con un carbonato de calcio, dando como resultado el intercambio de los cationes, quedando una zeolita de calcio con un carbonato de sodio.

Luego de esto pasa al intercambiador aniónico el cual contiene resinas aniónicas, y es encargada de intercambiar todos los aniones del agua. Un ejemplo de la reacción que se da en esta etapa es:



Donde el hidróxido de zeolita se combina con el anión bicarbonato, quedando un bicarbonato de zeolita mas un anión hidróxido.

Se hicieron algunos muestreos de verificación después del filtro aniónico, luego de estas etapas el agua pasa a través de un rectificador de pH, o filtro mixto, conteniendo resinas tanto aniónicas como catiónicas. En este proceso el agua ya debe cumplir con las especificaciones de pH y conductividad, pero para garantizar los parámetros microbiológicos el agua todavía es pasada a través de un filtro de luz UV con una longitud de onda de 254 nanómetros, esto para anular la vida de las bacterias, gérmenes, virus, algas y esporas que pudieran estar en el agua. Y finalmente el agua es pasada a través de dos filtros de cartuchos cuya función es de retener las impurezas pequeñas, son fabricados en cartuchos de polipropileno, se cuenta con dos filtros, el primero de 1 µm Absoluta y el segundo de 0.2 µm Absoluta. Después de este paso se puede tener una agua brillante y cristalina.

Luego de esto pasa al almacenamiento en un tanque de acero inoxidable. Donde se realizan los análisis finales para poder ser enviada al área de producción.

En esta etapa al agua se le realizaron análisis de conductividad y pH, los cuales son presentados en las tablas XI y XII, donde se puede observar que los valores se mantuvieron dentro de los diferentes rangos establecidos, en la figura 3 y figura 4, se puede observar todo el comportamiento que presentó el agua durante los cuatro meses de tomas de muestras.

Finalmente en la tabla XIII y XIV se presentan los resultados de los análisis microbiológicos que se le realizaron a las muestras, en este caso patógenos y endotoxinas bacterianas, donde se observa que el agua cumplió con los parámetros establecidos.

En las pruebas de control de calidad para el agua: cloro residual, pH, conductividad y microbiológicas se observa que con el adecuado cumplimiento y aplicación del programa regular de muestreo, y el programa de limpieza y sanitización, los resultados del agua grado inyectable para estas pruebas se encuentran dentro de lo especificado.

El tanque final de almacenamiento es de acero inoxidable 316, material escogido debido a que es químicamente inerte, fácil de sanitizar y se usa sobre un amplio rango de temperatura. El cloruro polivinílico (PVC) es utilizado en sistemas de temperatura ambiente, por ejemplo en la salida de agua de las bombas. El acero inoxidable es el único material de tubería aceptado en sistemas de agua para inyección. Las tuberías de acero inoxidable fueron adecuadamente soldadas en los extremos.

Los filtros deben ser apropiadamente conservados para mantener el sistema de tratamiento de agua eficientemente operativo y no convertirlo en una fuente de contaminación de endotoxinas y bacterias. Las bacterias no son destruidas por estos filtros por el contrario dentro de ellas se concentran.

Ciertas bacterias tienen la capacidad de crecer en el interior de un filtro de membrana. También los filtros pueden dañarse por frecuentes o repentinos cambios en la presión del agua.

El agua tratada debe ser transferida desde el sistema de tratamiento al punto de uso. Con frecuencia se utiliza electrobombas para este propósito.

El tanque de almacenamiento de 2000 litros Elaborado con acero inoxidable 316, éste es el material de elección utilizado para tanques de almacenamiento de agua, aunque ciertos tipos de resina son usados en sistemas de temperatura ambiente, la resistencia a la sanitización química debe ser verificada.

Los desionizadores usan resinas de intercambio iónico para remover partículas. Mezclas de lechos de desionizadores (conteniendo resinas de intercambio iónico y catiónico) son comúnmente utilizadas para dar al tratamiento del agua un final perfecto. Las resinas pierden su capacidad para remover partículas cargadas y deben ser periódicamente regeneradas usando soluciones concentradas de soda cáustica y cloruro de Sodio. Este tratamiento también sanitiza los lechos de resinas, los cuales como los lechos de carbón son una gran fuente para el crecimiento de bacterias cuando son inapropiadamente mantenidas.

Para finalizar se realizó un análisis estadístico de los datos en puntos específicos, en la tabla XV se presentan los valores promedios para la medición de presión en el filtro de carbón activado así como también de pH y conductividad en el tanque final e almacenamiento, los datos obtenidos nos muestran que los valores obtenidos en los diferentes días de muestreos se encuentran dentro de los rangos establecidos, así como también no presentan una desviación muy significativa del valor promedio.

Para entender de una mejor manera estos comportamientos se realizó un análisis de distribución normal. Esta distribución nos da la probabilidad de que al elegir un valor, éste tenga una medida contenida en unos intervalos definidos. Esto permite predecir de forma aproximada, el comportamiento futuro de un proceso, conociendo los datos del presente.

En la figura 5 se observa el comportamiento de la medición de presión en el filtro de carbón activado, observando que debe mantenerse en un rango de 58 a 75 PSI, en la curva se observa que la probabilidad de que esto suceda es de 92.8%, es decir que probablemente ese porcentaje de veces la presión de dicho filtro se mantendrá dentro de su rango establecido.

En la figura 6 se observa cuál es la probabilidad de que las mediciones de conductividad en el tanque final de almacenamiento se mantenga dentro de su rango  $< 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ , y por los datos obtenidos durante los diferentes días de muestreo se obtiene que dicha probabilidad es de 99.96%, desviándose de su valor promedio únicamente en 0.23 unidades.

Finalmente en la figura 7 sobre mediciones de pH en un rango de 5 a 7 para el tanque final de almacenamiento se observa que la probabilidad de que dichas mediciones se encuentren dentro de ese intervalo es de 98.81%.



## **6. LOGROS**

### **Transmisión de conocimientos**

1. Aplicación de métodos microbiológicos al agua, tal es el caso de la determinación de endotoxinas bacterianas mediante la técnica gel-clot.
2. Aprendizaje sobre los parámetros tanto fisicoquímicos como microbiológicos requeridos para el agua grado inyectable utilizado en la elaboración de soluciones parenterales masivas.
3. Conocimiento sobre las técnicas utilizadas en la determinación de cada uno de los parámetros requeridos para el agua grado inyectable.

### **Transferencia de conocimientos**

1. Análisis sobre el funcionamiento correcto del sistema para la obtención de agua grado inyectable utilizada para la elaboración de soluciones parenterales masivas.
2. Análisis estadístico de los datos obtenidos en los diferentes puntos muestreados del proceso de obtención de agua.
3. Determinación de la manera correcta de verificar si el sistema está funcionando adecuadamente y la manera en que se deben tratar los datos que se obtienen en cada análisis.



## CONCLUSIONES

1. Las pruebas realizadas a las muestras de agua en las etapas de tratamiento y las verificaciones de funcionamiento de los equipos del sistema de tratamiento de agua grado inyectable, demuestran que los resultados cumplen en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas para cada una de las pruebas de control de calidad y verificaciones de adecuado funcionamiento de los equipos.
2. La calidad del agua grado inyectable se mantendrá dentro de los límites establecidos siempre y cuando se mantenga bajo control el proceso, lo cual implica el adecuado cumplimiento y aplicación del programa regular de muestreo, el programa anual de mantenimiento, el programa de limpieza y sanitización, etc.
3. El proceso de tratamiento de agua grado inyectable tiene un desempeño satisfactorio para cada uno de los parámetros requeridos, ya sea la prueba de pH, conductividad, endotoxinas y patógenos.



## RECOMENDACIONES

1. El programa de control y manejo del sistema de tratamiento de agua grado inyectable deberá ser revisado anualmente o cuando se realice alguna modificación, como cambio de equipos o de especificaciones, las cuales pueden afectar el normal desempeño del sistema y por consiguiente afectar la calidad del agua.
2. Realizar una continua capacitación del personal con la finalidad de prepararlos en las distintas actividades realizadas en el laboratorio farmacéutico, en este caso, el adecuado desempeño dentro de la planta, tanto en situaciones normales como de alerta que pudieran presentarse. Estas charlas también deben crear conciencia en el personal, sobre la importancia del trabajo que desempeñan en el sistema de calidad.
3. Para asegurarnos que los filtros finales utilizados en el proceso de tratamiento de agua, se encuentran en las condiciones óptimas que nos garanticen el agua grado inyectable, deberán someterse a pruebas de punto de burbuja, una de las principales ventajas de este ensayo es que puede realizarse en filtros para cualquier aplicación y tipo. Es un test no-destructivo, que no contamina el filtro y puede utilizarse para determinar la integridad de un filtro en cualquier momento.



## BILIOGRAFÍA

1. Rolando Perdomo Morales, **Ensayo del lisado de amebocitos del Limulus (LAL)**, Rev Cubana Farm v.38 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2004 ISSN 0034-7515 versión impresa  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152004000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152004000100008)
2. "Equipos de Osmosis Inversa Municipales". 2005-2025.  
[www.ciberteca.net/osmosis-inversa/osmosis-inversa-industriales/osmosis-inversa-industriales.htm](http://www.ciberteca.net/osmosis-inversa/osmosis-inversa-industriales/osmosis-inversa-industriales.htm) - 112k -. (19 de marzo de 2007).
3. "Esterilización de Agua".  
[http://www.aquaperu.net/esterilizacion\\_de\\_agua.html](http://www.aquaperu.net/esterilizacion_de_agua.html) ( 21 de abril de 2007).
4. Lenntech Agua residual & purificación del aire Holding B.V. "Evaluación de la calidad del agua". 1998-2004 [www.lenntech.com/espanol/la-evaluacion-de-la-calidad-agua-FAQ-calidad-agua.htm](http://www.lenntech.com/espanol/la-evaluacion-de-la-calidad-agua-FAQ-calidad-agua.htm) - 15k - ( 21 de abril de 2007).
5. Maria de los Ángeles Fernández "**Excipientes y formas en que se presenta un medicamento**"<http://centros5.pntic.mec.es/ies.victoria.kent/Rincon-C/Curiosid/RC-14.htm> (15 de agosto 2008)
6. ¿Qué es osmosis Inversa?. 1998-2004 [www.hidritec.com/tec-osmosis.htm](http://www.hidritec.com/tec-osmosis.htm) - 17k (19 de marzo de 2007)
7. Shepapard T. Powell. **Acondicionamiento de Aguas para la Industria**. México: Editorial Limusa, S. A., 1979. Pág. 58-110.

8. Reglamento Técnico centroamericano RTCA 65.03.44:07, **Productos farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la industria Farmacéutica.** Informe 32
  
9. QuimiNet. “La calidad del agua en los procesos de limpieza”. 2000 - 2007  
[www.quiminet.com.mx/ar2/ar\\_TyZ%259C%25AF%25D2%2515%25C4.htm](http://www.quiminet.com.mx/ar2/ar_TyZ%259C%25AF%25D2%2515%25C4.htm) - 58k ( 21 de abril de 2007).
  
10. **The United States Pharmacopeia.** *USP XXV.* Edita USP Convention. Inc. Maryland, USA.
  
11. Vicent Martínez C. “Clases de Agua”. 1999- 2007  
[www.botanical-online.com/aguatipos.htm](http://www.botanical-online.com/aguatipos.htm) - 26k ( 21 de abril de 2007).
  
12. Wikimedia Foundation, Inc. “Calidad del Agua “.21 ene 2007.  
[es.wikipedia.org/wiki/Calidad\\_del\\_agua](http://es.wikipedia.org/wiki/Calidad_del_agua) - 36k – ( 21 de abril de 2007).

## APÉNDICE A

### DATOS ORIGINALES

#### Cisterna de almacenamiento

**Tabla XVII Medición del cloro residual (ppm)**

Especificación: 0.5 – 1.5 ppm			
Abril	Mayo	Junio	Julio
0.5	0.5	0.5	0.6
0.7	0.6	0.5	0.5
0.6	0.5	0.5	0.6
0.6	0.5	0.5	0.5
0.6	0.6	0.5	0.6
0.6	0.7	0.5	0.7
0.5	0.6	0.5	0.6
0.6	0.7	0.5	0.6
0.6	0.6	0.6	0.7
0.7	0.6	0.5	0.5
0.6	0.6	0.5	0.6
0.6	0.7	0.5	0.5
0.6	0.6	0.5	0.6
0.6		0.5	0.6

*Fuente: Cisterna de almacenamiento de agua.*

**Tabla XVIII Patógenos**

Especificación: recuento: < 500 UFC/mL			
Patógenos: ausente en 100 mL			
Abril	Mayo	Junio	Julio
15	12	20	17
12	14	30	14
10	12	35	12
18	10	18	18
15	11	12	12
16	12	15	11
21	21	17	9
29	19	14	19
12	17	22	8
13	14	29	12
16	15	7	11
15	15	13	13
12	10	12	14
32		11	12

*Fuente: Cisterna de almacenamiento de agua 1.*

## Filtro de carbón activado

**Tabla XIX Medición de presión (PSI)**

Especificación: 58 - 75 PSI			
Abril	Mayo	Junio	Julio
68	68	69	68
70	67	63	65
70	65	62	70
61	70	70	59
74	71	71	65
70	74	75	68g
75	75	68	71
65	75	75	74
65	69	68	69
67	70	65	70
66	60	75	71
67	73	72	65
64	73	72	71
65		75	66

Fuente: Filtro de carbón activado.

**Tabla XX Medición del cloro residual (ppm)**

Especificación: 0 ppm			
Punto de medición: después de filtro			
Abril	Mayo	Junio	Julio
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0		0.0	0.0

*Fuente: Filtro de carbón activado.*

**Tabla XXI Patógenos**

Especificación: Recuento: < 500 UFC/mL			
Patógenos: ausente en 100 mL			
Abril	Mayo	Junio	Julio
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente		Ausente	Ausente

Fuente: Filtro de carbón activado.

## Filtros pulidores

**Tabla XXII Medición de presión (PSI)**

Especificación: 58 - 75 PSI			
Abril	Mayo	Junio	Julio
69	68	71	70
70	63	74	68
60	71	69	62
73	75	70	69
70	62	71	71
68	75	71	68
67	69	68	75
65	75	65	75
70	68	70	63
71	65	59	65
74	75	65	75
75	72	68	72
75	72	66	75
73		65	72

Fuente: Filtro pulidor.

## Desionizador de agua

**Tabla XXIII Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )**

Punto de medición: columna aniónica			
Especificación: $< 29.5 \mu\text{s}/\text{cm}$			
8	6	7	5
6	5	8	6
6	7	2	6
8	4	5	5
9	3	6	2
2	5	3	3
6	8	2	4
7	9	1	5
6	2	4	3
5	3	1	2
4.7	7	4	2
6	9	6.2	5
6	2	4	3
5		7	2

Fuente: Desionizador de agua.

**Tabla XXIV Medición de pH**

Punto de medición: columna aniónica			
Especificación: informativa			
8	8.2	8.5	8.2
5.8	8.3	8.3	8.4
7.2	8.5	8.6	8.2
7	8.2	9	8.6
7.9	8.5	7.8	8.9
9.2	8.1	7.9	8.9
8.5	7.9	8.6	7.5
8.2	8.3	8.9	8.9
8.3	8.1	8.2	8.2
8.6	8.5	8.1	8.3
8.4	8.6	8.2	8.5
8.2	8.6	8.3	8.2
8.8	8.3	8.6	8.1
8.5		7.9	8.1

*Fuente: Desionizador de agua.*

## Rectificador de pH

**Tabla XXV Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )**

Especificación: máximo 1.3 $\mu\text{s}/\text{cm}$			
1	1	0.9	0.9
0.7	1.1	0.8	0.9
1.1	1.1	0.6	1.1
0.8	0.9	1.1	1.1
0.9	0.8	1.2	0.9
0.9	0.7	0.8	0.9
0.9	0.9	0.7	0.8
0.5	0.8	0.7	1.1
1.2	0.6	0.7	0.8
1.1	0.5	0.7	0.8
1	0.8	0.7	0.8
0.9	0.7	0.8	0.9
0.8	0.5	0.7	0.8
0.8		0.8	0.8

Fuente: Cama mixta.

**Tabla XXVI Medición de pH**

Especificación: 5.0 – 7.0			
6.1	6.5	6	5.9
6.2	6.8	6.5	5.9
6.6	6.5	6	5.8
5.8	5.9	6.5	6.5
5.9	5.5	6.5	6.5
6.2	6.9	6.7	6.1
6.3	6.3	6	6
6.6	6.5	5.9	6.2
6.5	6.8	5.8	6.4
5.9	6.8	6.2	6.7
5.8	6.7	6.1	6.6
6.3	6.5	6.5	6.5
6.5	6.4	6.5	6.5
6.2		6.5	5.9

*Fuente: Cama mixta.*

## Tanque de almacenamiento (2000 L)

**Tabla XXVII Medición de conductividad ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )**

Especificación: máximo 1.3 $\mu\text{s}/\text{cm}$			
0.1	0.5	0.4	0.5
0.3	0.5	0.6	0.5
0.3	0.4	0.6	0.6
0.9	0.5	0.9	0.2
1	1.1	0.4	0.7
0.5	0.5	0.6	0.9
0.2	0.9	0.3	0.5
0.3	0.3	0.7	0.4
0.5	0.2	0.5	0.7
0.5	0.2	0.6	0.5
0.6	0.7	0.3	0.5
0.9	0.4	0.3	0.8
0.7	0.3	0.3	0.8
0.2		0.5	0.8

Fuente: Tanque de almacenamiento.

**Tabla XXVIII Medición de pH**

Especificación: 5.0 – 7.0			
6.1	6.7	6.3	6.6
6.5	6.7	6.2	6.2
6.1	6.9	6.1	6.3
6.2	6.6	6.2	6.5
6.5	6.6	6.3	6.8
5.9	6.7	6.1	6.7
5.8	6.8	6.5	6.4
6.2	6.6	6.4	6.1
6.3	6.7	6.6	6.7
6.6	6.7	6.3	6.6
6.5	6.7	6.5	6.5
6.1	6.7	6.5	6.7
6.2	6.6	6.7	6.2
6.2		6.2	6.3

*Fuente: Tanque de almacenamiento.*

**Tabla XXIX Patógenos**

Patógenos: ausente en 100 mL			
Abril	Mayo	Junio	Julio
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ausente		Ausente	Ausente

*Fuente: Tanque de almacenamiento.*

**Tabla XXX Endotoxinas bacterianas**

Especificación: < 0.25 EU/mL			
Abril	Mayo	Junio	Julio
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25	< 0,25
< 0,25	< 0,25	< 0,25 E	< 0,25

Fuente: Tanque de almacenamiento.

## APÉNDICE B

### Análisis estadístico

Los análisis estadísticos elaborados se basaron en el análisis de probabilidad; estos cálculos se realizaron en Excel, la nomenclatura utilizada fue la siguiente:

#### Nomenclatura

P = Probabilidad

x = Valor requerido

$\mu$  = Media

$\sigma$  = Desviación estándar

Z = Distribución normal

1. Tomando como referencia los datos de la tabla XXVIII Medición de pH en el tanque de almacenamiento final del agua, donde se determina que el rango de pH para este tipo de agua debe estar entre 5 y 7, se calculará cuál es la probabilidad que estos datos se encuentren tanto fuera como dentro de este rango, mediante el análisis de una curva de distribución normal.

$$Z = (x - \mu) / \sigma \quad (\text{E.c 1})$$

a. Del programa Excel y la tabla XXVIII se obtienen los siguientes datos:

$$x = 5 \text{ y } 7$$

$$\mu = 6.43$$

$$\sigma = 0.25$$

b. La probabilidad que el pH se encuentre ente 5 y 7 es :

$$P(5 \leq \text{pH} \leq 7) = P(\text{pH} \leq 7) - P(\text{pH} < 5)$$

Sustituyendo los valores bajo la curva de distribución normal, utilizando la ecuación 1:

$$P(5 \leq \text{pH} \leq 7) = \Phi(7-6.43)/0.25 - \Phi(5-6.43)/0.25$$

$$P(5 \leq \text{pH} \leq 7) = \Phi(2.26) - \Phi(-5.69)$$

Obteniendo los datos de probabilidad para una distribución normal, tenemos :

$$P(5 \leq \text{pH} \leq 7) = 0.9881 - 0$$

$$P(5 \leq \text{pH} \leq 7) = 0.9881$$

Esto significa que la probabilidad de que el pH se ajuste a las especificaciones, es decir que se encuentre dentro del rango de 5-7 es de 98.81%.

De la misma manera la probabilidad que el pH se encuentre fuera del rango es:

$$P(5 > \text{pH} > 7) = 1 - P(5 \leq \text{pH} \leq 7)$$

$$P(5 > \text{pH} > 7) = 1 - 0.9881$$

$$P(5 > \text{pH} > 7) = 0.119$$

Esto significa que la probabilidad que el pH se encuentre fuera de las especificaciones es de 1.19%.

**Tabla XXXI    Análisis estadístico filtro de carbón activado**

Medición de presión (PSI)				
Especificación: 58 - 75 PSI				
$\mu$	$\sigma$	Especificación	Z	Área
68.89	4.09	$P \leq 75$	1.49	0.9319
		< 58	-2.66	0.0039
<b>Probabilidad</b>				<b>92.8%</b>

Fuente: Tabla XIX.

**Tabla XXXII Análisis estadístico tanque de almacenamiento, conductividad**

Medición de conductividad $\mu\text{S/cm}$				
Especificación: conductividad $\leq 1.3$				
$\mu$	$\sigma$	Especificación	Z	Área
0.52	0.23	$\leq 1.3$	3.36	0.9996
<b>Probabilidad</b>				<b>99.96%</b>

Fuente: Tabla XXVII.

**Tabla XXXIII Análisis estadístico tanque de almacenamiento, pH**

Medición de pH				
Especificación: 5 - 7				
$\mu$	$\sigma$	Especificación	Z	Área
6.43	0.25	$\leq 7$	2.26	0.9881
		$< 5$	-5.69	0
<b>Probabilidad</b>				<b>98.81%</b>

Fuente: Tabla XXVIII.

## APÉNDICE C

### PROGRAMA DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN

EQUIPO	AGENTE DESINFECTANTE	AGENTE DESINFECTANTE
Cisterna	Detergente-Hipoclorito de sodio al 10%	Mensual
Filtros cerámicos	Detergente-Hipoclorito de sodio al 10%	Semanal
Filtro de carbón	Vapor limpio	Quincenal*
Filtro pulidor de 0,2 µm	Esterilización en autoclave (vapor limpio)***	Mensual
Tanque de almacenamiento	TEGO® 2000 al 2%	Mensual**

\*Según programación y después de paralizaciones de planta que involucre mas de un día.

\*\*Según programación y después de paralizaciones de planta que involucre más de dos días.

\*\*\*Esterilización a 121° C a 9 Libras de presión por 20 minutos.

TEGO 2000: Desinfectante de amonio cuaternario anfótero al 2%.

Observación: En el caso de los desionizadores (catiónico y aniónico) y el rectificador de pH, la sanitización sería la propia regeneración de las resinas (NaOH al 50% y Ácido Muriático al 33%),la cual se realiza cada 10 h aproximadamente.

Se realiza un descarte de trazas de desinfectantes después de la sanitización y antes de poner en línea el sistema.

## **Buenas prácticas de manufactura en la producción farmacéutica**

La importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por sus siglas en inglés) radica en que las medicinas de mala calidad no solamente ponen en peligro la salud (ya sea conteniendo sustancias tóxicas que pudieran haber sido agregadas no intencionalmente, o bien careciendo del efecto terapéutico previsto si la cantidad de los ingredientes demandados es diferente que la debida), sino que además son una pérdida de dinero para los gobiernos y los consumidores individuales.

Por ello, la instrumentación de las buenas prácticas de manufactura es de suma importancia para permanecer en el negocio, y además constituyen un fuerte impulso cuando se busca crecer, dado que las oportunidades de exportación de fármacos dependen mucho de estas GMP, puesto que la mayoría de los países aceptan solamente la importación y venta de medicinas que han sido fabricadas con base en prácticas de manufactura internacionalmente aceptadas.

Es precisamente por lo anterior que no sea una casualidad que los gobiernos que buscan promover la exportación de productos farmacéuticos, lo hagan en buena medida promoviendo la obligatoriedad de producir bajo GMP para toda la industria farmacéutica y entrenando a sus inspectores en requisitos de GMP.

### **Descripción de las GMP**

Las buenas prácticas de manufactura son un sistema que ayuda a asegurar que los fármacos sean producidos y controlados constantemente por estándares de calidad.

En cada caso de producción farmacéutica las GMP se diseñan buscando minimizar los riesgos para la calidad que no puedan ser eliminados simplemente controlando la calidad del producto final. Los riesgos principales son:

- Contaminación inesperada de productos, causando daño a la salud o incluso la muerte.

- Etiquetas incorrectas en los envases, que podrían significar que los pacientes reciban la medicina incorrecta.

- Ingrediente escaso o demasiado activo, dando por resultado el tratamiento ineficaz o efectos nocivos.

- Las buenas prácticas de manufactura cubren todos los aspectos de la producción: materias primas, premisas, equipo, entrenamiento e higiene del personal, detallando por escrito el procedimiento para cada proceso que podría afectar la calidad del producto final. Debe haber sistemas que proporcionen las pruebas documentales de que los procedimientos son seguidos consistentemente a lo largo del proceso de fabricación y durante todas las corridas de producción.

### **GMP y el laboratorio del control de calidad**

El buen control de calidad se debe construir desde adentro, durante el proceso de fabricación, ya que una vez que el producto sale de la línea de producción sólo existe la opción de aprobarlo o rechazarlo. Las GMP en cambio previenen los errores que podrían presentarse durante el proceso productivo. Sin GMP es difícil asegurar la homogeneidad de un lote de producción no sólo

respecto de otros lotes, sino dentro del mismo, y por ello los resultados del control de calidad en el laboratorio podrían adquirir un cierto grado de incertidumbre que podría resultar incluso peligroso.

## **Los costos de GMP**

La instrumentación de un programa GMP no debe entenderse como un costo sino como una inversión. La experiencia de la industria revela indiscutiblemente que si los productos son fabricados con calidad heterogénea o deficiente, en el mediano plazo la falta de un programa GMP, lejos de ser un ahorro para la empresa, es precisamente uno de sus mayores costos. Desafortunadamente se trata muchas veces de costos ocultos que no son cuantificados y por tanto, tampoco reconocidos (a pesar de ser cuantificables). Se les conoce comúnmente como "costos de la no-calidad", aunque igualmente podrían llamarse "costos de la falta de consistencia en la calidad". Todo el concepto de GMP se basa en un diseño que busque asegurar que no ocurran errores, ya que incluso popularmente se sabe que "prevenir es mejor que lamentar".

Más aún, una inversión en la adopción de GMP conllevará no sólo una mejoría en la salud de los pacientes tratados con los productos de la empresa (lo que éticamente debería ser más que suficiente para adoptar el programa) sino que esto tiene un impacto directo en la credibilidad de la empresa y de la industria y amplía los horizontes de venta de los productos fabricados, lo que en el largo plazo vierte sus beneficios en la comunidad, generando un círculo virtuoso.