



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial

**MECANISMO DE FORMACIÓN DE *ROUGING* (ÓXIDO DE HIERRO) Y SU MITIGACIÓN EN
UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN,
FABRICADO EN ACERO INOXIDABLE GRADO 316L, EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

Alberto Isaac Pineda Barillas

Asesorado por el Ing. Juan Ángel Cardona Revolorio

Guatemala, abril de 2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**MECANISMO DE FORMACIÓN DE *ROUGING* (ÓXIDO DE HIERRO) Y SU MITIGACIÓN EN
UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN,
FABRICADO EN ACERO INOXIDABLE GRADO 316L, EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

ALBERTO ISAAC PINEDA BARILLAS
ASESORADO POR EL ING. JUAN ÁNGEL CARDONA REVOLORIO

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO INDUSTRIAL

GUATEMALA, ABRIL DE 2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Christian Moisés de La Cruz Leal
VOCAL V	Br. Kevin Armando Cruz Lorente
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympto Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Ismael Homero Jerez González
EXAMINADORA	Inga. Nora Leonor García Tobar
EXAMINADORA	Inga. Norma Ileana Sarmiento Zeceña
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

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

MECANISMO DE FORMACIÓN DE *ROUGING* (ÓXIDO DE HIERRO) Y SU MITIGACIÓN EN UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN, FABRICADO EN ACERO INOXIDABLE GRADO 316L, EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial, con fecha febrero del año 2019.

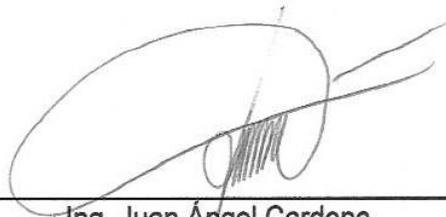
Alberto Isaac Pineda Barillas

Guatemala 1 de julio de 2020

Ing. Cesar Ernesto Urquizu Rodas
Director Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial
Facultad de Ingeniería
Universidad de San Carlos de Guatemala
Su despacho

Por medio de la presente hago de su conocimiento que he revisado y aprobado el trabajo de graduación denominado "MECANISMO DE FORMACIÓN DE ROUGING (ÓXIDO DE HIERRO) Y SU MITIGACIÓN EN UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN, FABRICADO EN ACERO INOXIDABLE GRADO 316L, EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA" del estudiante Alberto Isaac Pineda Barillas, que se identifica con carné No. 200011434 de la facultad de ingeniería USAC carrera ingeniería industrial y CUI 2579 54228 0101.

Sin otro particular, agradeciendo su atención



Ing. Juan Ángel Cardona
<proint.as@gmail.com>
Teléfono 5318 2159
Colegiado activo No. 10,386

Juan Ángel Cardona Revolero

Ingeniero Industrial
Colegiado No. 10,386

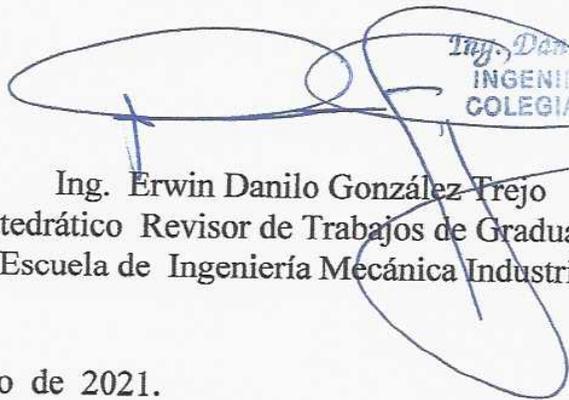


ESCUELA DE
INGENIERÍA MECÁNICA INDUSTRIAL
FACULTAD DE INGENIERÍA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

REF.REV.EMI.018.021

Como Catedrático Revisor del Trabajo de Graduación titulado **MECANISMO DE FORMACIÓN DE ROUGHING (OXIDO DE HIERRO) Y SU MITIGACIÓN EN UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN, FABRICADO EN ACERO INOXIDABLE GRADO 316L, EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**, presentado por el estudiante universitario **Alberto Isaac Pineda Barillas**, apruebo el presente trabajo y recomiendo la autorización del mismo.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Ing. Danilo González Trejo
INGENIERO INDUSTRIAL
COLEGIADO ACTIVO 6182

Ing. Erwin Danilo González Trejo
Catedrático Revisor de Trabajos de Graduación
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial

Guatemala, febrero de 2021.

/mgp



ESCUELA DE
INGENIERÍA MECÁNICA INDUSTRIAL
FACULTAD DE INGENIERÍA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

REF.DIR.EMI.029.021

El Director de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el Visto Bueno del Revisor y la aprobación del Área de Lingüística del trabajo de graduación titulado **MECANISMO DE FORMACIÓN DE ROUGHING (ÓXIDO DE HIERRO) Y SU MITIGACIÓN EN UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN, FABRICADO EN ACERO INOXIDABLE GRADO 316L, EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**, presentado por el estudiante universitario **Alberto Isaac Pineda Barillas**, aprueba el presente trabajo y solicita la autorización del mismo.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Firmada digitalmente por Cesar Ernesto Urquizu Rodas
Motivo: Ingeniero Industrial
Ubicación: Facultad de Ingeniería, Escuela de Ingeniería
Mecánica Industrial, USAC
Colegiado 4,272

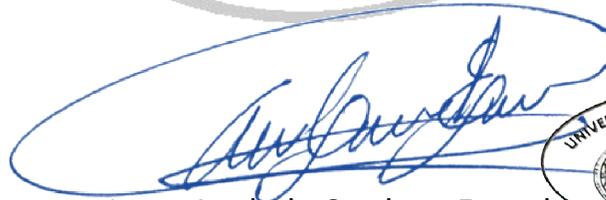
Ing. César Ernesto Urquizú Rodas
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial

Guatemala, abril de 2021.
/mgp

DTG. 163.2021

La Decana 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 Mecánica Industrial, al Trabajo de Graduación titulado: **MECANISMO DE FORMACIÓN DE ROUGHING (ÓXIDO DE HIERRO) Y SU MITIGACIÓN EN UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN, FABRICADO EN ACERO INOXIDABLE GRADO 316L, EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**, presentado por el estudiante universitario: **Alberto Isaac Pineda Barillas**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



Inga. Anabela Cordova Estrada
Decana



Guatemala, abril de 2021.

AACE/asga

ACTO QUE DEDICO A:

Jesucristo

Por estar conmigo en mi camino como un amigo,
por su misericordia y ejemplo eterno.

Mi madre

Marta Gladys Barillas Fajardo, por ser padre y
madre y compartir conmigo el efimero paso en la
vida. Su ejemplo será siempre mi inspiración.

AGRADECIMIENTOS A:

Universidad de San Carlos de Guatemala	Por ser una importante influencia en mi carrera, y por darme la oportunidad de desarrollarme de forma intelectual y profesional en la vida.
Facultad de Ingeniería	Por permitirme ser partícipe de tan renombrada facultad y por los conocimientos adquiridos.
Mis hermanos	Jorge, Francisco y Héctor. Su apoyo no me ha hecho falta en la vida.
Mi asesor	Por sus conocimientos y por ser un modelo de profesional a seguir.
Grupo Unipharm	Por permitirme ser parte de la investigación del fenómeno analizado y de las propuestas de mitigación.
Mi revisor	Por motivarme a terminar el presente trabajo de graduación y compartir su experiencia.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	VII
LISTA DE SÍMBOLOS	XI
GLOSARIO	XIII
OBJETIVOS.....	XIX
INTRODUCCIÓN	XXI
1. ANTECEDENTES GENERALES	1
1.1. Inicios de la empresa en Guatemala.....	1
1.2. Información general	1
1.2.1. Ubicación	1
1.2.2. Misión	1
1.2.3. Visión	2
1.3. Tipo de organización.....	2
1.3.1. Organigrama.....	2
1.3.2. Departamento de producción.....	2
1.4. Productos y servicios	3
1.4.1. <i>Primary care</i>	3
1.4.2. <i>Speciality care</i>	3
1.4.3. <i>Consumer care</i>	3
1.5. Sistema de producción de agua para inyección	3
1.5.1. Diseño de sistemas de producción y distribución	5
1.5.2. Termocompresión	6
1.5.3. Análisis termodinámico	8
1.5.4. Almacenamiento y distribución	9

1.5.5.	Regulación para la producción del agua para inyección.....	10
1.5.6.	Sistemas HVAC.....	11
1.5.7.	Clasificación de salas limpias acorde a ISO.....	11
1.6.	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social	13
1.6.1.	Ubicación.....	13
1.6.2.	Funciones.....	13
1.6.3.	Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines	13
1.6.4.	Inspecciones en buenas prácticas de manufactura	14
1.7.	Ciencia de los materiales	15
1.7.1.	Aceros inoxidables	15
1.7.2.	Diagrama de fases aceros inoxidables.....	16
1.7.3.	Grados de aceros inoxidables	19
1.7.4.	Polímeros sanitarios	19
1.7.5.	Polímeros sanitarios para alta temperatura.....	19
1.7.6.	Normas ASTM.....	20
1.7.7.	Pasivación del acero	21
1.8.	<i>Rouging</i>	21
1.8.1.	Definición.....	21
1.8.2.	Características.....	22
1.8.3.	Producto de solubilidad	24
1.8.4.	Influencia de la temperatura	25
1.8.5.	Influencia de la atmósfera.....	26
1.8.6.	Influencia del dióxido de carbono	29
1.8.7.	Muestreo ambiental de dióxido de carbono.....	29
1.8.8.	Influencia de la calidad de acero	30
1.8.9.	Caracterización del <i>rouge</i>	31
1.9.	Análisis instrumental de materiales	31

1.9.1.	Absorción atómica	31
1.9.2.	Fotometría.....	32
1.9.3.	Equipo de absorción atómica.....	34
1.9.4.	Fotómetro.....	34
1.9.5.	Validación de metodología analítica AA.....	35
1.9.6.	Validación de metodología analítica fotometría	35
2.	SITUACIÓN ACTUAL.....	37
2.1.	Departamento de producción de agua para uso farmacéutico	37
2.1.1.	Configuración del sistema de producción WFI.....	37
2.1.2.	Configuración del sistema de distribución WFI	40
2.1.3.	Volumen de producción WFI.....	41
2.1.4.	Especificaciones de calidad WFI	41
2.2.	Nivel de <i>rouging</i> en el sistema de producción WFI.....	41
2.2.1.	Termocompresor.....	42
2.2.2.	Tanque de producción	43
2.3.	Nivel de <i>rouging</i> en el sistema de distribución WFI	44
2.3.1.	Tanque de distribución.....	44
2.3.2.	Circuito de distribución.....	45
2.3.3.	Válvulas sanitarias de diafragma	45
2.3.4.	Generador de vapor puro.....	46
2.4.	Mantenimiento preventivo	46
2.4.1.	Mantenimientos preventivos	47
2.4.2.	Procedimientos normalizados	47
2.5.	Sistema HVAC: sala de producción y distribución	48
2.5.1.	Configuración de las unidades manejadoras	48
2.5.2.	Niveles de filtración.....	49
2.5.3.	Clasificación ISO.....	50
2.5.4.	Nivel de dióxido de carbono de la sala	50

3.	PROPUESTA PARA MITIGACIÓN DE <i>ROUGING</i>	51
3.1.	Diseño de procedimientos correctivos.....	51
3.1.1.	Caracterización inicial.....	52
3.1.2.	Limpieza ácida de aceros inoxidables	52
3.1.3.	Formación espontánea de trióxido de cromo.....	52
3.1.4.	Relación presión tiempo	53
3.1.5.	Caracterización final	53
3.1.6.	Medida de la eficacia.....	54
3.2.	Diseño de procedimientos preventivos.....	54
3.2.1.	Dióxido de carbono ambiental	54
3.2.2.	Medición de niveles ambientales.....	55
3.2.3.	Eliminación de dióxido de carbono en el sistema HVAC.....	56
3.2.4.	Monitoreo.....	56
3.3.	Sistema de gestión de la calidad.....	57
3.3.1.	Lineamientos de buenas prácticas de documentación	57
3.3.2.	Elaboración del procedimiento preventivo	58
3.3.3.	Divulgación y capacitación al personal.....	66
3.4.	Diseño del análisis estadístico	66
3.4.1.	Selección de la prueba estadística	67
3.4.2.	Criterios de la prueba estadística	67
3.5.	Selección de los métodos instrumentales	67
3.5.1.	Análisis de elementos por fotometría	68
3.6.	Metodología analítica	68
3.6.1.	Elaboración de la metodología analítica.....	68
3.6.2.	Selección de los equipos de análisis	71
3.7.	Validación de la metodología analítica	71
3.7.1.	Certificado de validación de la metodología	72

3.8.	Metodología de medición niveles de dióxido de carbono.....	72
3.8.1.	Selección de la metodología.....	72
3.8.2.	Selección del equipo de medición.....	73
4.	IMPLEMENTACIÓN DE LA PROPUESTA.....	75
4.1.	Ejecución de procedimientos correctivos.....	75
4.1.1.	Procedimiento de limpieza ácida de aceros inoxidables.....	75
4.1.2.	Fotografías del procedimiento.....	76
4.1.3.	Recolección de muestras.....	77
4.2.	Ejecución de procedimientos preventivos.....	78
4.2.1.	Procedimiento de medición de niveles de CO ₂	78
4.2.2.	Recolección de muestras.....	79
4.3.	Análisis de los materiales por fotometría.....	79
4.3.1.	Determinación de elementos.....	79
4.4.	Análisis estadísticos y gráficos.....	80
4.4.1.	Concentraciones de elementos versus tiempo.....	81
4.4.2.	Concentración CO ₂ media en la sala.....	83
4.4.3.	Incertidumbre de la medición.....	84
4.5.	Eficiencia de la pasivación.....	85
4.5.1.	Comparación de concentraciones.....	85
4.6.	Elaboración del procedimiento correctivo.....	85
4.6.1.	Procedimiento operativo estándar.....	86
4.6.2.	Inclusión en el programa de mantenimiento preventivo.....	86
4.7.	Elaboración de la propuesta preventiva.....	86
4.7.1.	Diseño del sistema de remoción de CO ₂	86
4.7.2.	Costos operativos presupuestables.....	87
4.8.	Capacitación.....	87

4.8.1. Personal operativo.....	88
4.8.2. Ampliación del procedimiento al resto de plantas de la empresa.....	88
5. MEJORA CONTINUA	89
5.1. Estadísticas	89
5.1.1. Monitoreo de metales en WFI.....	89
5.1.2. Monitoreo de nivel de dióxido de carbono	90
5.2. Auditorías internas.....	90
5.3. Auditorías externas.....	90
5.3.1. Preparación de soportes documentales auditables	90
5.4. Costo beneficio.....	90
5.4.1. Cálculo del beneficio de la propuesta.....	91
CONCLUSIONES.....	93
RECOMENDACIONES	95
BIBLIOGRAFÍA.....	97
APÉNDICES.....	99
ANEXO.....	103

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Destilador de múltiple efecto para producción de WFI	4
2.	Termocompresor para la producción de WFI	7
3.	Sistema de almacenamiento y distribución de WFI.....	10
4.	Organigrama departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines.....	14
5.	Diagrama de fases de Schaeffler para aceros inoxidables	17
6.	Carcaza de bomba sanitaria SS AISI 316L con <i>rouge</i>	22
7.	Fotografía por MEB de <i>rouge</i> en un cupón de SS AISI 316L.....	23
8.	<i>Rouge</i> en un corte transversal de una tubería SS AISI 316L.....	24
9.	<i>Rouge</i> en tapa inferior de un generador de vapor puro en SS AISI 316L operado a 120 °C.	26
10.	Configuración de tiras de PTFE y cupones de SS AISI 316L en WFI a 100 °C por 6 semanas.....	28
11.	Bomba manual para la medición de CO ₂ ambiental.....	29
12.	Lámpara de cátodo hueco (HCL) elemento Talio.....	32
13.	Paso de la luz a través de un analito de concentración c en una cubeta de longitud de paso d	34
14.	Equipo de absorción atómica	34
15.	Equipo para fotometría UV-VIS.....	35
16.	<i>Rouging</i> en termocompresor	42
17.	<i>Rouging</i> en tanque de producción	43
18.	<i>Rouging</i> en tanque de distribución	44
19.	<i>Rouging</i> en diafragma de válvula sanitaria	45

20.	<i>Rouging</i> en tubería de generador de vapor	46
21.	Unidad manejadora de aire para la sala del sistema WFI.....	49
22.	Limpieza mecánica de las superficies del tanque de almacenamiento de 8 000 l.....	76
23.	Cambio de diafragmas en las válvulas del sistema WFI.....	76
24.	Bombeo del HNO ₃ al 65 %v/v hacia el tanque de 8 000 l.....	77
25.	Cuadrícula de muestreo CO ₂	79
26.	Fotómetro UV-VIS Spectroquant® NOVA 60 de Merck.....	80
27.	Test de Fe Spectroquant®.....	80
28.	Tiempo de limpieza en min (X) versus concentración de elementos en ppm (Y).....	82
29.	Tiempo de limpieza en min (X) versus concentración de elementos en ppm (Y), ampliada para el Ni, Cr y Mo.....	83
30.	Número de toma (X) versus concentración de CO ₂ en ppm (Y), para el inicio, mitad y fin de un turno productivo en la sala WFI	84
31.	Sistema de remoción de CO ₂ para acoplar en HVAC.....	87

TABLAS

I.	Clasificación de las salas limpias o ambientes controlados acorde a ISO 14,644-1:1999.....	12
II.	Exposición de tiras de PTFE y cupones de SS AISI 316L en WFI a 100 °C por 6 semanas	27
III.	Exposición de cupones de diferentes aleaciones en WFI a 100 °C por 6 semanas.....	30
IV.	Diseño y eficiencia de los filtros usuales en sistemas HVAC.....	49
V.	Limpieza - pasivación con soluciones de HNO ₃	61
VI.	Ejemplo de preparación solución de HNO ₃ al 20 % v/v	62

VII.	Ejemplo de cálculo de solución NaOH al 50 % p/v requerida	64
VIII.	Recomendaciones Análisis en Spectroquant NOVA 60	70
IX.	Test fotométricos Spectroquant NOVA 60 y su intervalo de cuantificación.....	71
X.	Concentraciones de Fe, Ni, Cr y Mo en WFI antes del procedimiento de limpieza ácida a 4 barg y 75 °C.....	81
XI.	Concentraciones de Fe, Ni, Cr y Mo en WFI durante el procedimiento de limpieza ácida a 4 barg y 40 °C.....	81
XII.	Concentraciones de Fe, Ni, Cr y Mo en WFI después del procedimiento de limpieza ácida a 4 barg y 75 °C	82
XIII.	Concentración de CO ₂ en la sala WFI a 20 °C.....	83
XIV.	Incertidumbres de medición para cada metodología.....	84
XV.	Eficiencias por elemento	85
XVI.	Presupuesto <i>OpEx</i> procedimiento de pasivación.....	87

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
C	Carbono
K_{ps}	Constante del producto de solubilidad
Cr	Cromo
°C	Grados Celsius
Fe	Hierro
kg	Kilogramo
l/h	Litros por hora
Mn	Manganeso
m	Metro
μm	Micrómetro
μS/cm	Microsiemens por centímetro
M	Moles por litro
Mo	Molibdeno
ng/l	Nanogramo por litro
nm	Nanómetro
Ni	Níquel
ppb	Partes por billón
ppm	Partes por millón
pH	Potencial de hidrógeno
Si	Silicio
UE/ml	Unidades de endotoxina bacteriana por mililitro
barg	Unidad de presión manométrica
μ	Viscosidad

GLOSARIO

Acero inoxidable	En metalurgia, se define como una aleación de acero con contenido mínimo del 10 al 12 % de Cr.
Activo fijo	Bien de una empresa, ya sea tangible o intangible, que no puede convertirse en líquido a corto plazo y que normalmente es necesario para el funcionamiento de la empresa y no se destina a la venta.
Absorción atómica	AA por sus siglas en español o inglés (<i>atomic absorption</i>), es un método instrumental que mide concentraciones específicas de un material en una mezcla y determina una gran variedad de elementos químicos.
AISI	Siglas en inglés del Instituto Americano del Hierro y el Acero (<i>American Iron and Steel Institute</i>).
ASME	Siglas en inglés de la Sociedad Americana de Ingenieros Mecánicos (<i>The American Society of Mechanical Engineers</i>).
ASTM	Siglas en inglés de la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (<i>American Society for Testing and Materials</i>).

BPI	Siglas en español para las buenas prácticas de ingeniería.
BPM	Siglas en español para las buenas prácticas de manufactura.
CFR	Siglas en inglés para el Código de Regulaciones Federales en los Estados Unidos (<i>Code of Federal Regulations</i>).
COMIECO	Siglas en español para el Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
Espectroscopía	Estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, con absorción o emisión de energía radiante.
Espectrofotometría	Método utilizado para medir cuánta luz absorbe una sustancia química, según la ley de Beer-Lambert. Puede ser llamada también fotometría.
FDA	Siglas en inglés para la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (<i>U.S. The Food and Drug Administration</i>).
HR-ICP-MS	Siglas en inglés para la técnica instrumental de espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente de alta resolución (<i>High Resolution Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i>).

HVAC	Sigla en inglés para los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (<i>Heating, Ventilation and Air Conditioning</i>).
ISO	Siglas en inglés para la Organización Internacional de Estandarización (<i>The International Organization for Standardization</i>).
IP	En electricidad y electrónica, grado alfanumérico declarado en el equipamiento eléctrico o electrónico, que indica el nivel de protección que sus materiales de construcción le proporcionan al equipo contra la entrada de objetos sólidos y líquidos.
Ley de Beer-Lambert	Ley que establece la relación entre la intensidad de luz entrante en un medio con la intensidad saliente después de que en dicho medio se produzca absorción.
MEB	Siglas en español para la técnica de microscopía electrónica de barrido, capaz de producir imágenes de alta resolución de la superficie de una muestra utilizando las interacciones electrón-materia.
MERV	Siglas en inglés del sistema que asigna la clasificación de un filtro HVAC, basado en la eficiencia mínima del tamaño de partícula retenida por el mismo (<i>Minimum Efficiency Reporting Value</i>).

NACE	Siglas en inglés de la Asociación de Ingenieros de Corrosión de los Estados Unidos (<i>National Association of Corrosion Engineers</i>). Actualmente, NACE International.
NEMA	Siglas en inglés de la Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos de los Estados Unidos (<i>National Electrical Manufacturers Association</i>).
OMS	Siglas en español para la Organización Mundial de la Salud.
OpEx	Siglas en inglés para referirse al presupuesto de gasto operativo (<i>Operational expenditure</i>).
PTFE	Siglas en español del Politetrafluoroetileno, más conocido como teflón. Es un polímero similar al polietileno, en el que los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos de flúor.
PW	Siglas en inglés para nombrar el agua purificada, utilizada como materia prima en la industria farmacéutica (<i>purified water</i>).
Rouge	Partículas de óxidos, hidróxidos o carbonatos de hierro de color rojo-café a violeta oscuro, finamente dispersas en agua para inyección y de fácil adherencia en las superficies.

Rouging	Fenómeno físico de formación de depósitos de hierro, con coloraciones rojo-café a violeta oscuro, sobre las superficies de los sistemas de producción y distribución a altas temperaturas de agua grado farmacéutico y vapor puro.
RTCA	Siglas en español para el Reglamento Técnico Centroamericano.
SS	Siglas en inglés para acero inoxidable (<i>stainless steel</i>).
SS AISI 316L	Aleación de bajo contenido de carbono, del SS AISI 316 con 0,03 % de C máximo.
TIG	Siglas en inglés para la soldadura de tungsteno, utilizando gas inerte (<i>tungsten inert gas</i>).
TPM	Siglas en inglés para referirse al mantenimiento total productivo (<i>total productive maintenance</i>).
USP	Siglas en inglés para la Farmacopea de los Estados Unidos de América (<i>United States Pharmacopeia</i>).
WFI	Siglas en inglés para nombrar el agua para inyección, utilizada como materia prima en la industria farmacéutica (<i>water for injection</i>).

OBJETIVOS

General

Caracterizar el mecanismo de formación de *rouging* y su mitigación en un sistema de producción y distribución de agua para inyección, fabricado en acero inoxidable grado 316L, en una empresa farmacéutica.

Específicos

1. Estudiar el mecanismo de formación de *rouging* en los materiales de construcción del sistema de producción y distribución de WFI, para establecer medidas correctivas y preventivas.
2. Verificar el grado de *rouging* actual en el sistema de producción y distribución de WFI, para generar variables de comparación de la eficacia de las medidas correctivas y preventivas.
3. Utilizar técnicas de análisis instrumental, para cuantificar metales pesados liberados en el WFI acorde al grado de *rouging* en el sistema.
4. Aplicar ASTM A380 en el sistema WFI, para remover el *rouging* y generar una nueva capa pasiva en el SS AISI 316L.
5. Elaborar una propuesta técnica de instalación de un sistema de eliminación de dióxido de carbono en la sala limpia donde se encuentra el sistema WFI, como medida correctiva.

6. Establecer un procedimiento de mantenimiento de las condiciones alcanzadas, para garantizar la eficacia de estas durante el ciclo de vida del activo fijo.

7. Demostrar que el sistema de producción y distribución de WFI no es una fuente de contaminación de metales pesados para el WFI, garantizando su uso como materia prima en la elaboración de productos parenterales y orales líquidos.

INTRODUCCIÓN

Grupo Unipharm es un laboratorio de producción farmacéutica líder en Guatemala y en el mercado centroamericano. El departamento de producción de agua para uso farmacéutico, perteneciente al área de operaciones, produce los siguientes grados de agua para uso farmacéutico: PW y WFI. El sistema de producción de WFI utiliza el proceso de termocompresión; tecnología que reemplaza el uso de la destilación en el sector farmacéutico y que termodinámicamente es más eficiente. El WFI se mantiene en recirculación con flujo turbulento y a altas temperaturas ($75 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$), para evitar contaminación microbiológica.

Luego de colocar en operación el sistema, dos años después se detectó presencia de *rouging* y no se ha establecido una solución a este fenómeno. El presente trabajo de graduación desarrolla la metodología y ejecución de un procedimiento preventivo para la limpieza de los depósitos de *rouging* y la pasivación del SS AISI 316L (acero inoxidable), para la mitigación de este fenómeno físico. Además, se elabora una propuesta correctiva a largo plazo para el control del dióxido de carbono presente en las atmósferas de los tanques de almacenamiento y recirculación, con lo cual se brindan las condiciones ideales continuas para la formación del fenómeno. En ambas propuestas, se analiza el costo beneficio de su aplicación y su impacto en los presupuestos de gasto operativo y de inversión.

1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1. Inicios de la empresa en Guatemala

Grupo Unipharm es un laboratorio líder del mercado farmacéutico en la región latinoamericana: desarrolla, produce y comercializa más de 1 200 medicamentos para uso humano. Se forma en Suiza en 1963. Su primera planta de producción se establece en Guatemala en 1976. En la década de los noventa, Grupo Unipharm alcanzó presencia regional en Centroamérica, México y Colombia.

1.2. Información general

A continuación, se describe la ubicación, misión y visión de la planta de producción del Grupo Unipharm.

1.2.1. Ubicación

La planta producción se ubicada en el km 18 Carretera al Pacífico, Villa Nueva, Guatemala, y las oficinas administrativas en la 12 calle 2-25 zona 10, Edificio AVIA, nivel 12, oficina número 1200, Ciudad de Guatemala.

1.2.2. Misión

Grupo Unipharm ha visualizado sus operaciones diarias y proyectos a corto plazo, definiendo la siguiente visión en el grupo: “Desarrollamos y

ofrecemos productos y soluciones innovadoras, con alto valor agregado, a precios competitivos para mejorar la salud y el bienestar”.

1.2.3. Visión

Dentro de su planeación estratégica, Grupo Unipharm ha planteado sus objetivos a largo plazo, definiendo su visión como: “Ser una empresa global, líder en el mercado latinoamericano de la salud, con soluciones de calidad, que generen valor a la sociedad”.

1.3. Tipo de organización

La organización de la planta de producción del Grupo Unipharm, está detallada en un organigrama general y uno por cada departamento.

1.3.1. Organigrama

Por motivos de confidencialidad no se presenta el organigrama, pero se indica que la organización del área de manufactura, en la planta de producción de Guatemala, consta de una Dirección de cadena de suministro que gestiona las áreas de Calidad, Manufactura, Mantenimiento, Almacenes, Compras e Investigación y desarrollo. El área de cadena de suministro Guatemala reporta a la Gerencia General Corporativa del grupo.

1.3.2. Departamento de Producción

El Departamento de Producción está conformado por jefes y supervisores para cada una de las formas farmacéuticas que se manufacturan: inyectables, líquidos y sólidos (formas no betalactámicas), cefalosporinas y penicilinas

(formas betalactámicas). Cada una de estas se trabajan en instalaciones independientes.

1.4. Productos y servicios

El catálogo de productos del grupo abarca los segmentos: *Primary care*, *Speciality care* y *Consumer care*.

1.4.1. Primary care

Comprende las formas farmacéuticas para dolor crónico, antibióticos, formulaciones con hierro y vitaminas, gastrointestinales, cuidado crónico y respiratorio.

1.4.2. Speciality care

Se encuentran las líneas cardio metabólica, sistema nervioso central, dolor y urología.

1.4.3. Consumer care

Abarca productos para dermatología, salud respiratoria, salud digestiva, vigor y vitalidad y alivio del dolor.

1.5. Sistema de producción de agua para inyección

El agua que se usa en las preparaciones farmacéuticas necesita un alto nivel de pureza química y bacteriológica; esta es alcanzable a través de

diferentes tecnologías, por ejemplo: filtración, resinas de intercambio iónico, ósmosis inversa, ultrafiltración, destilación, entre otras.

La propiedad que tiene el agua de disolver, se debe a que en su estado natural contiene una gran cantidad de agentes contaminantes disueltos. Entre los agentes contaminantes se pueden encontrar: partículas suspendidas, coloides, sales inorgánicas, compuestos orgánicos, microorganismos, pirógenos y gases disueltos. Indistintamente de las operaciones unitarias utilizadas en pasos anteriores, las agencias reguladoras solicitan que para la producción de WFI, la última operación unitaria sea la destilación. En la figura 1 se observa un destilador de múltiple efecto fabricado en SS AISI 316L y SS AISI 304.

Figura 1. **Destilador de múltiple efecto para producción de WFI**



Fuente: GDN. *Destilador múltiple efecto*. www.gdnsrl.it/blog/portfolio-articoli/psme/. Consulta: 3 de junio 2020.

En los últimos 10 años, ha existido el debate sobre si otras tecnologías pueden o no reemplazar el estándar de destilación; la tecnología de termocompresión como reemplazo de la destilación para la producción de WFI ha cobrado importancia en el mercado latinoamericano, debido a sus menores costos de adquisición, instalación, operación y mantenimiento. La destilación por

termocompresión se ha convertido entonces como una alternativa viable para cumplir con los requisitos del WFI solicitado por las autoridades reguladoras.

1.5.1. Diseño de sistemas de producción y distribución

Todos los sistemas de producción y distribución de agua para uso farmacéutico deben cumplir los siguientes aspectos en su construcción:

- Buenas prácticas de manufactura (BPM)
- Requerimientos del usuario (variables de calidad y producción)
- Buenas prácticas de ingeniería (BPI)

Las variables de calidad del usuario deben coincidir con las requeridas por las BPM; para el caso de los sistemas WFI, están especificadas por la USP y son: conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$), carbono orgánico total (ppb), pH y endotoxinas bacterianas (UE/ml). Las variables productivas atañen al fabricante y principalmente son: flujo de producción (l/h), presión de operación (barg), temperatura de operación ($^{\circ}\text{C}$) y porcentaje de recuperación iónica de las membranas de ósmosis inversa.

Existen guías en diseño para la industria farmacéutica provistas por las organizaciones internacionales, que cubren todos los aspectos de las BPI. Organizaciones internacionales con ISPE, ASME, ISO, FDA y NEMA, elaboran guías de ingeniería que abordan el diseño del sistema, materiales, metodología de construcción, control de calidad y validación del sistema. El diseño abarca, pero no se limita a los aspectos que se detallan a continuación:

- El diseño de los tanques sujetos a presión debe estar elaborado según el código ASME BPVC-VIII-1-2019.

- Todas las conexiones hidráulicas deben ser elaboradas en SS AISI 316L.
- Todas las soldaduras internas deben ser de tipo TIG, ser realizadas por un soldador certificado y poseer su registro de boroscopia.
- Todas las superficies internas en contacto con el WFI deben recibir un pulido tipo espejo y pasivadas.
- Las bridas deben ser en PTFE según las recomendaciones de FDA.
- Todo el acero que no está en contacto con el WFI debe ser SS AISI 304 con acabado satinado.
- Todos los sistemas eléctricos y electrónicos deben poseer las certificaciones NEMA 4X e IP 67, adecuadas a la exposición de cada ambiente.
- Los sistemas e instrumentos de medición deben poseer mecanismos que permitan su calibración periódica.

Para minimizar los errores en el diseño, fabricación e instalación de los sistemas de producción y distribución de WFI, la industria farmacéutica acepta el estándar del comisionamiento en donde se verifica, de forma documental y en sitio, que cada uno de los aspectos de diseño cumpla con los requerimientos del usuario hasta la puesta en funcionamiento y liberación del sistema de producción. Esta evidencia documental es el sustento ante las autoridades reguladoras de que el sistema se instaló cumpliendo BPM y BPI.

1.5.2. Termocompresión

Esta operación unitaria se basa en la evaporación de un líquido en ebullición a una temperatura de 100 ± 2 °C (dependiendo de la altura sobre el nivel del mar donde se encuentre ubicado el equipo termocompresor) y en el aumento sucesivo de temperatura hasta más de 130 °C. El vapor asciende por la acción mecánica de un aspirador/compresor donde se realiza la compresión

de este. El vapor que ha sido comprimido y empujado a una cámara con temperatura inferior condensa y cede su calor de evaporación al líquido contenido en el condensador. Aquí el líquido se evapora en una cantidad que corresponde al peso del vapor condensado. Este proceso permite una completa recuperación del calor latente que se usa como fuente de calentamiento para el líquido que hervirá.

Figura 2. **Termocompresor para la producción de WFI**



Fuente: GDN. *Termocompresor*. www.gdnsrl.it/en/water-for-injection/. Consulta: 3 de junio de 2020.

De forma esquemática, un sistema de destilación por compresión de vapor se puede seccionar en las siguientes etapas:

- Pretratamiento.
- Calentamiento, mediante intercambiadores de calor.
- Eliminación de gases no condensables.
- Evaporación, la cual se lleva a cabo en una cámara principal y en tubos de evaporación-condensación.
- Compresión.
- Postratamiento.

1.5.3. Análisis termodinámico

Los compresores son equipos de trabajo cuya finalidad es conferirle al fluido, generalmente un gas o un vapor, un aumento en su contenido interno de energía, ya sea para transportarlo o para utilizarlo en una etapa posterior. Este aumento energético se ve directamente reflejado en el aumento de la presión y temperatura y en la disminución de volumen. Los compresores que trabajan de forma ideal reversible no poseen pérdidas de calor por radiación y efectos mecánicos, o sea, operan adiabáticamente. De acuerdo con la primera ley de la termodinámica, si no hay variaciones de la energía cinética ΔE_k , ni potencial ΔE_p , ni pérdidas de calor Q , aplicando para el fluido de trabajo como sistema:

$$\Delta H + \Delta E_k + \Delta E_p = Q + W_{\text{útil}} \quad \Delta H + (\Delta v^2/2 + g\Delta z)M = Q + W_{\text{útil}}$$

$$v = \dot{m}/\rho A \quad \Delta H = W_{\text{útil}} \quad H_{\text{salida}} - H_{\text{entrada}} = W_{\text{útil}}$$

Donde:

ΔH = cambio de entalpía ($\text{kg m}^2/\text{s}^2$), donde 1 joule = $1 \text{ kg m}^2/\text{s}^2$

ΔE_k = cambio de energía cinética ($\text{kg m}^2/\text{s}^2$)

ΔE_p = cambio de energía potencial ($\text{kg m}^2/\text{s}^2$)

Q = pérdidas de calor ($\text{kg m}^2/\text{s}^2$)

$W_{\text{útil}}$ = trabajo útil ($\text{kg m}^2/\text{s}^2$)

v = velocidad global promedio (m/s)

\dot{m} = flujo másico (kg/s)

M = masa del fluido transportado (kg)

ρ = densidad del fluido (kg/m^3)

A = área (m^2)

z = altura (m)

g = gravedad (m/s^2)

En un compresor no ideal, el trabajo requerido por unidad de masa fluyendo es mayor ya que existen pérdidas de calor:

$$\Delta H + Q_{p\acute{e}rdidas} = W_{requerido}$$

La eficiencia de la primera ley termodinámica expresa la proporción de energía conferida al fluido de trabajo con respecto del trabajo requerido:

$$\eta_I = \Delta H / W_{requerido}$$

Finalmente, la eficiencia de Carnot se evalúa en términos de las temperaturas de entrada y salida del fluido, donde T es temperatura:

$$\eta_{carnot} = 1 - T_{entrada} / T_{salida}$$

1.5.4. Almacenamiento y distribución

El almacenamiento del WFI producido por termocompresión es realizado en tanques de SS AISI 316L. El sistema de distribución consiste en una red de tuberías con un pendiente no menor al 1 %, donde se conectan todos los puntos de uso, desde la salida del tanque hasta su retorno. La característica principal de estos sistemas es que son circuitos cerrados y continuos; no poseen ramales sin recirculación como en el manejo de otro tipo de fluidos. Es importante que el flujo del WFI en los sistemas de almacenamiento y distribución sea turbulento; es decir, que su número de Reynolds sea mayor a 4 000 unidades tanto en las velocidades de descarga del tanque al sistema de distribución, como en su retorno. El número de Reynolds está definido por:

$$Re = 21,22Q\rho/d\mu$$

Donde:

Q = flujo máximo de descarga o retorno en el circuito de distribución (l/h)

ρ = densidad del WFI (kg/m^3)

d = diámetro de la tubería (m)

μ = viscosidad del WFI ($\text{kg/m}\cdot\text{h}$)

Si el número de Reynolds es menor a 2 300, el flujo será laminar, y, si es mayor de 4 000, el flujo será turbulento. Además de conocer si el flujo en un sistema de almacenamiento y distribución WFI es turbulento, se debe calcular el tiempo en que el WFI del tanque del sistema ha sido recirculado en su totalidad.

Figura 3. **Sistema de almacenamiento y distribución de WFI**



Fuente: INOXPA. *Sistema de almacenamiento y distribución.*

www.inoxpa.com/uploads/producte2img/Processos/Loop.jpg. Consulta: 3 de junio de 2020.

1.5.5. Regulación para la producción del agua para inyección

La regulación depende del país o región donde opere la industria farmacéutica, pero existen homologaciones entre agencias reguladoras y, por ende, un estándar mundialmente aceptado. En Guatemala, es el MSPAS a través del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, quien audita el cumplimiento de la regulación para los sistemas de producción y

distribución de WFI, con base en el RTCA 11.03.42:07 resolución COMIECO 339-2014, que corresponde al Informe 32 de la OMS.

1.5.6. Sistemas HVAC

Los sistemas HVAC pueden ser un sistema crítico que afecta la capacidad que tiene una instalación farmacéutica para cumplir con su objetivo de proporcionar un producto seguro y efectivo al paciente. Los sistemas de control ambiental que están diseñados, contruidos, comisionados, operados y mantenidos adecuadamente, pueden ayudar a garantizar la calidad del producto fabricado en una instalación, mejorar la confiabilidad y reducir los costos iniciales y operativos continuos para una instalación.

El diseño de sistemas HVAC para la industria farmacéutica requiere consideraciones adicionales, particularmente con respecto a proporcionar un entorno espacial limpio y seguro. El HVAC puede consumir una gran parte de la energía utilizada en la industria, y para su instalación se requiere de una combinación de BPI y BPM; por lo que, en términos de inversión, este es de los activos fijos de mayor impacto económico, junto con los sistemas de producción de WFI, al momento de realizar un proyecto de instalación de un establecimiento para fabricación de productos farmacéuticos.

1.5.7. Clasificación de salas limpias acorde a ISO

Según la norma ISO 14644-1, las salas limpias se clasifican acorde al nivel de partículas no viables de un determinado tamaño. El número de puntos donde se realizarán las mediciones corresponde a la raíz cuadrada del área de la sala. En la Tabla I se declaran los límites para partículas ambientales por unidad de volumen:

Tabla I. **Clasificación de las salas limpias o ambientes controlados acorde a ISO 14,644-1:1999**

ISO classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m ³ of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below (concentration limits are calculated in accordance with equation (1) in 3.2)					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2 930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

NOTE: Uncertainties related to the measurement process require that concentration data with no more than three significant figures be used in determining the classification level

Fuente: ISO 14,644-1:1999. *Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness*. p. 3.

Los ambientes controlados, denominados salas limpias en la industria farmacéutica, utilizan clasificaciones ISO de la 5 a la 9, dependiendo del tipo de operación realizada en cada sala; para el caso de las salas de producción de agua para uso farmacéutico, la clasificación ISO 8 proporciona condiciones adecuadas de limpieza para la operación y control en proceso. Una clasificación ISO 8 según la tabla I, posee no más de 3 520 000 partículas de 0,5 µm, 832 000 partículas de 1 µm y 29 300 partículas de 5 µm, por metro cúbico de aire analizado en la sala. Para determinar estos valores, existen contadores de partículas comerciales que se adquieren acorde al caudal de aire que se analiza, apegados a la norma y al tipo de sala que se clasificará.

1.6. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

A continuación, se describe la ubicación y funciones del MSPAS y del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, así como de las inspecciones que realiza este.

1.6.1. Ubicación

El MSPAS se encuentra ubicado en la 6ª avenida 3-45 zona 11, Ciudad de Guatemala. Cuenta con una Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud a la que pertenece el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, el cual se ubica en la Avenida Bolívar 28-07 zona 8, Ciudad de Guatemala.

1.6.2. Funciones

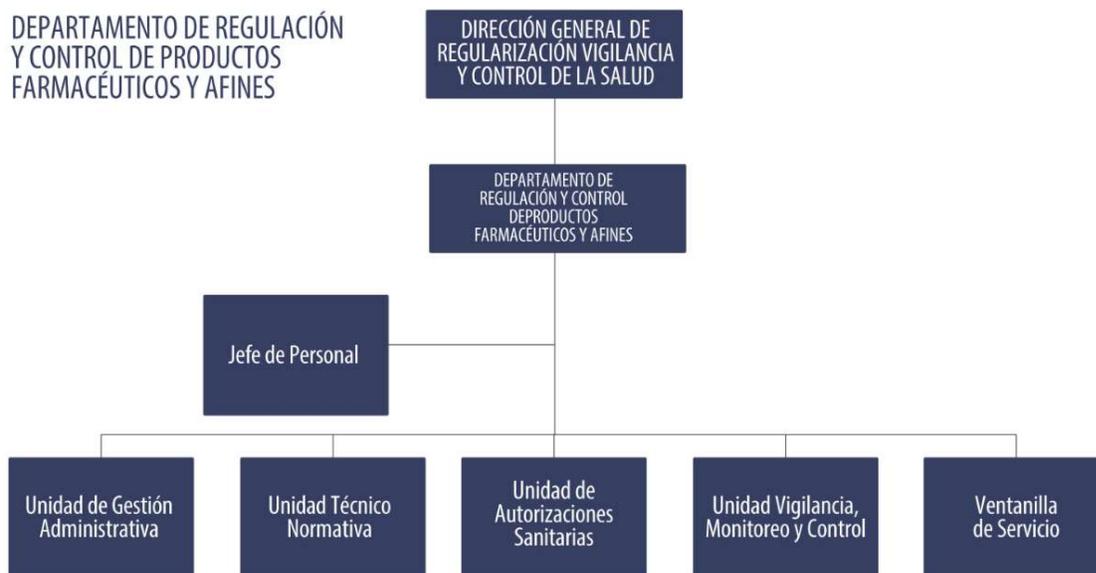
El MSPAS formula las políticas y hace cumplir el régimen jurídico relativo a la salud preventiva y curativa, a las acciones de protección, promoción, recuperación y rehabilitación de la salud física y mental de los habitantes del país, a la preservación higiénica de medio ambiente, a la orientación y coordinación de la cooperación técnica y financiera en salud, y a velar por el cumplimiento de los tratados y convenios internacionales relacionados con la salud en casos de emergencias por epidemias y desastres naturales.

1.6.3. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines es uno de los seis departamentos que integran la Dirección General de

Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del MSPAS. Su función es regular y controlar los productos farmacéuticos y afines en los establecimientos que los importan, fabrican y comercializan en Guatemala; garantiza a la población guatemalteca la disponibilidad de productos de calidad, seguros y eficaces.

Figura 4. **Organigrama Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines**



Fuente: MSPAS. *Organigrama del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines*. www.mspas.gob.gt/images/about/OrganigramaRegulacionProductosFarmaceuticos.jpg. Consulta: 20 de junio de 2020.

1.6.4. Inspecciones en buenas prácticas de manufactura

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines inspecciona a los establecimientos de manufactura como se indicó a través del RTCA 11.03.42:07. El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines publica periódicamente el listado de

laboratorios farmacéuticos y su cumplimiento de BPM. El 28 de diciembre de 2017, dicho departamento declaró 61 establecimientos registrados en su sitio web oficial, mientras que el último reporte del 13 de marzo de 2020 enumera 42 laboratorios en cumplimiento del reglamento. Todos estos establecimientos operan algún tipo de sistema para la producción y distribución de agua para uso farmacéutico, como es el caso de los sistemas WFI. De los 42 establecimientos en el último listado publicado, se identificaron doce que actualmente operan sistemas WFI en Guatemala.

1.7. Ciencia de los materiales

Los sistemas de producción y distribución de WFI están contruidos con materiales de ingeniería, en su mayor proporción SS AISI 316L, SS AISI 304 y PTFE. Los materiales que poseen contacto directo con WFI son el SS AISI 316L y PTFE. En ambos materiales se requiere que se tengan propiedades sanitarias; es decir, que garanticen una fácil limpieza y eviten la acumulación de partículas viables y no viables. En la industria farmacéutica, esta propiedad de los materiales cobra importancia debido a los límites de biocarga establecidos en los procesos, para evitar que estos se conviertan en un riesgo para la salud del paciente.

Para el caso del SS AISI 316L, básicamente el nivel sanitario se releva a un nivel adecuado de rugosidad, y, para el PTFE, en su capacidad de soportar altas temperaturas y de ser inerte a una gama amplia de compuestos.

1.7.1. Aceros inoxidables

La definición de acero inoxidable, dada en la norma europea EN 10088-1, determina que este material debe tener un contenido mínimo de cromo del

10,5 % y un máximo del 1,2 % de carbono en peso. Uno de los elementos principales de la aleación es el cromo, responsable de la formación de la capa pasiva, formada por óxidos de cromo que protegen al metal base de que el oxígeno reaccione con el hierro y este se oxide. Esta capa pasiva se auto regenera, por lo que prácticamente se le confiere el carácter de inoxidable.

1.7.2. Diagrama de fases para aceros inoxidables

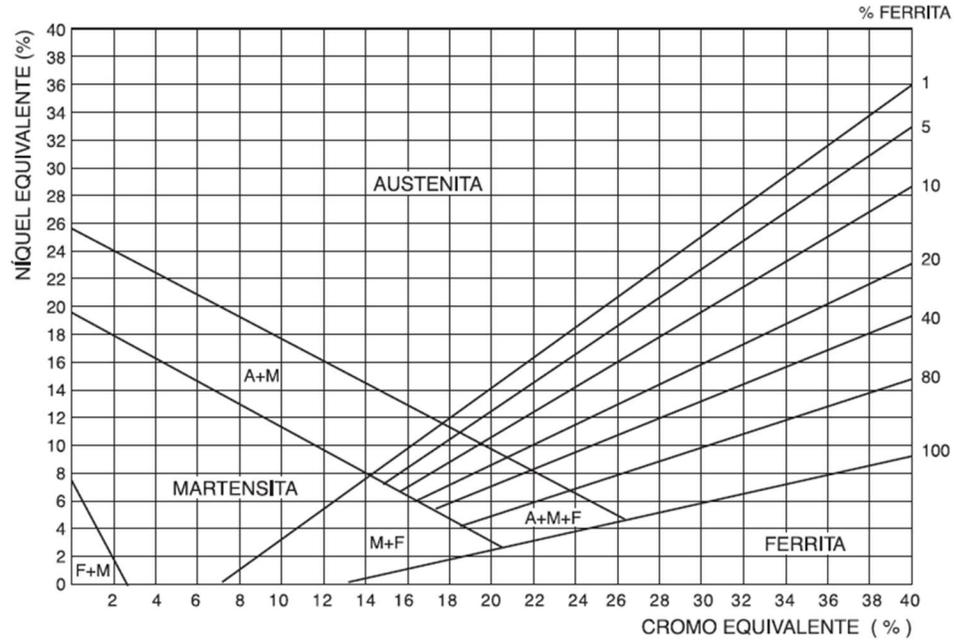
El diagrama de fases utilizado para caracterizar los aceros inoxidables es el de Scheaffler; procede del diagrama de Maurer, el cual muestra las estructuras que va a presentar un acero al Cr-Ni de acuerdo con los porcentajes de estos en el acero. Antón Scheaffler lo mejoró incorporando la influencia de distintos elementos de aleación en la formación de ferrita y austenita. Se definió así el concepto de cromo y níquel equivalentes. El cromo equivalente incorpora los elementos alfégenos (formadores de ferrita) y el níquel equivalente, los elementos gammágenos (formadores de austenita). Cada elemento va multiplicado por un factor que depende de su grado de influencia en la formación de ferrita o austenita respectivamente:

Cromo equivalente: $\% \text{Cr} + \% \text{Mo} + (1,5 \times \% \text{Si}) + (1,5 \times \% \text{Nb})$.

Níquel equivalente: $\% \text{Ni} + (30 \times \% \text{C}) + (0,5 \times \% \text{Mn})$.

El diagrama de Schaeffler muestra la presencia de las fases austenítica, ferrítica y martensítica, propias de los aceros Inoxidables cuando son enfriados a las velocidades normales de soldadura. Además, presenta las zonas de fragilización en frío debido a la presencia de martensita, la zona de fragilidad en caliente originada por la presencia de austenita, la zona de fragilidad por presencia de fase sigma y la zona de crecimiento de grano ferrítico.

Figura 5. Diagrama de fases de Schaeffler para aceros inoxidables



Fuente: IBARRA ECHEVERRIA, Mauricio. *Manual Aceros Inoxidable*. p. 28.

El SS AISI 316L es la versión de bajo contenido de carbono del SS AISI 316 (0,08 %C), con una composición media de 12 % de Ni, 17 % de Cr, 2,5 % de Mo, 2 % de Mn, 1 % de Si, 0,11 % de Nb, 0,03 % de C máximo y el porcentaje restante de Fe. Los porcentajes de Cr y Ni equivalentes serán:

$$Cr_{eq}: 17 \% Cr + 2,5 \% Mo + (1,5 \times 1 \% Si) + (1,5 \times 0,11 \% Nb) = 21,17 \%$$

$$Ni_{eq}: 12 \% Ni + (30 \times 0,03 \% C) + (0,5 \times 2 \% Mn) = 13,90 \%$$

Como se observa en la Figura 5, el SS AISI 316L por sus porcentajes de Cr y Ni equivalentes se ubican en la zona de crecimiento de grano ferrítico. Por su mayor porcentaje de fase austenita, básicamente son aceros austeníticos con porcentajes bajos de ferrita, entre 1 % y 5 %. Estos aceros se utilizan para maquinar piezas que demandan alta resistencia a la corrosión localizada.

En la manufactura de los sistemas de distribución y producción de WFI se utilizan soldaduras TIG orbitales sin aporte para el SS AISI 316L. La soldadura orbital suelda en forma circular un elemento de forma cilíndrica fija o que puede ser fijado mediante algún mecanismo o algún tipo de soporte. El proceso de soldadura orbital suelda por medio del arco de tungsteno con gas argón el cual oficia como fuente de arco eléctrico que funde el material base, y, de esta manera, se forma la soldadura de fusión. El material que está siendo soldado se funde por el intenso calor del arco y se fusionan juntos.

El uso de esta tecnología de soldadura en el material elimina el proceso de selección de electrodos inoxidables, porque se debe considerar que se requiere un porcentaje de ferrita balanceado para garantizar una adecuada resistencia al agrietamiento, al impacto y a la corrosión de acuerdo con las condiciones de servicio a las cuales estará expuesta la pieza soldada.

En los grados al Mo como SS AISI 316, SS AISI 317 y sus versiones L, la ferrita puede producir una disminución importante en la resistencia a la corrosión en un medio de oxidación caliente. Considerando que la ferrita es magnética y la austenita no, la cantidad de ferrita en una soldadura puede determinarse midiendo su atracción magnética, ya que ambos valores son proporcionales.

El contenido de ferrita en el metal de aporte de acero inoxidable austenítico puede controlarse al variar la composición química. El cromo promueve la formación de ferrita, mientras que el níquel se opone a dicha formación. Otros elementos actúan con distintos grados de potencia de la misma manera que lo hace el cromo o el níquel. Por esta razón, tenemos un equivalente de cromo (ferritizantes) contra un equivalente de níquel (austenitizantes). Por el riesgo de afectar las propiedades de resistencia a la corrosión en los sistemas WFI utilizando soldaduras de aporte, las soldaduras TIG orbitales son las adecuadas.

1.7.3. Grados de aceros inoxidable

Del diagrama de Schaeffler se concluye entonces que hay aceros inoxidable austeníticos, ferríticos y martensíticos. Cada uno de estos grados dependerá entonces de sus contenidos de Cr y Ni equivalentes, y de los porcentajes de Ferrita presentes en las fases dobles o triples. Para la manufactura de sistemas de producción y distribución de WFI se utiliza el grado austenítico por sus propiedades de alta resistencia a la corrosión localizada, con bajo contenido de Ferrita.

1.7.4. Polímeros sanitarios

El CFR título 21 de la FDA, en el capítulo I de Administración de alimentos y drogas, y subcapítulo B de Sustancias para uso como componentes básicos de superficies de contacto con alimentos de uso único y repetido, parte 177, detalla una lista de polímeros como aditivos alimentarios indirectos. Esta lista en América es el referente de que polímeros son considerados sanitarios; es decir, que poseen aplicaciones para la industria de alimentos, fármacos y dispositivos médicos. Todos los polímeros utilizados en la manufactura de partes de los sistemas de producción y distribución de WFI deben encontrarse en el listado de la parte 177 del CFR 21.

1.7.5. Polímeros sanitarios para alta temperatura

El polímero sanitario para alta temperatura en la industria farmacéutica, luego del Silicón curado al Platino para mangueras flexibles, es el PTFE. Es un polímero similar al polietileno, en el que los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos fúor. Bajo el nombre de Teflon®, la multinacional americana DuPont comercializa este y otros cuatro polímeros de semejante

estructura molecular y propiedades. Sus principales características son que posee una alta resistencia química, anti-adherencia y resistencia al calor.

El PTFE se utiliza en los sistemas de distribución y producción de WFI en la modalidad de empaques de uniones *tri-clamp* y diafragmas de las válvulas de los puntos de uso. Es adecuado para usarse en contacto con alimentos de acuerdo con el FDA 21 CFR 177.1550, Resinas de perfluorocarbono.

1.7.6. Normas ASTM

Es una organización de normas internacionales que desarrolla y publica acuerdos voluntarios de normas técnicas para una amplia gama de materiales, productos, sistemas y servicios. Dentro del grupo de normas voluntarias para la industria se encuentra la norma ASTM A380, la cual cubre recomendaciones y precauciones para la limpieza, descalcificación y pasivación del acero inoxidable nuevo; o bien, partes, ensamblajes, equipos y sistemas instalados.

Esta recomendación se presenta como un procedimiento de orientación ya sea cuando se reconoce que para un servicio particular se desea eliminar contaminantes de la superficie que pueden afectar la resistencia a la corrosión, cuando se puede dar lugar a la posterior contaminación del grado particular de acero inoxidable o cuando hay riesgo de causar contaminación del producto. Aunque esta recomendación se aplica principalmente a materiales en los rangos de composición de aceros austeníticos, ferríticos, y martensíticos, las prácticas descritas pueden también ser útiles para limpiar otros metales si hay corrosión y posibles defectos metalúrgicos.

1.7.7. Pasivación del acero

A la formación de una película relativamente inerte sobre la superficie de un acero se le denomina pasivación. Esta película enmascara el acero en contra de agentes oxidantes externos. Aunque la reacción entre el metal y el agente externo sea factible a nivel macroscópico, la película no permite que estos interactúen, de tal manera que la reacción se ve reducida o completamente impedida.

1.8. Rouging

El *rouging* es una consecuencia natural de la disolución pasiva del acero inoxidable en sistemas que tienen una gran superficie y un alto grado de recirculación a altas temperaturas, como en el caso de los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico.

1.8.1. Definición

El *rouging* es el mecanismo de formación de depósitos denominados *rouge*¹. Aunque el acero inoxidable está protegido por una delgada película de óxido que se forma espontáneamente en el aire, siempre se producirá una sustitución continua y lenta de esta película cuando esté expuesta a condiciones húmedas. En consecuencia, los elementos de aleación del acero inoxidable se liberan al WFI a un ritmo muy lento.

¹ MATHIESEN, Troels., *Rouging of Stainless Steel in WFI Systems - Examples and Present Understanding*. p. 5.

Aún no se ha verificado completamente hasta qué punto esta tasa está influenciada por parámetros como el acabado de la superficie, el tipo de aleación, los gases disueltos, etc. Sin embargo, el fenómeno siempre se presenta en las condiciones indicadas y los depósitos de *rouging* son fácilmente observables. En la figura 6 se muestra la carcasa de una bomba sanitaria de SS AISI 316L de un sistema WFI que operaba a 80 °C y donde se evidencian considerables depósitos de *rouge* de un color rojo-café, formados sobre la superficie interna en contacto con el WFI.

Figura 6. **Carcasa de bomba sanitaria SS AISI 316L con *rouge***



Fuente: MATHIESEN, Troels. *Rouging of Stainless Steel in WFI Systems - Examples and Present Understanding*. p. 11.

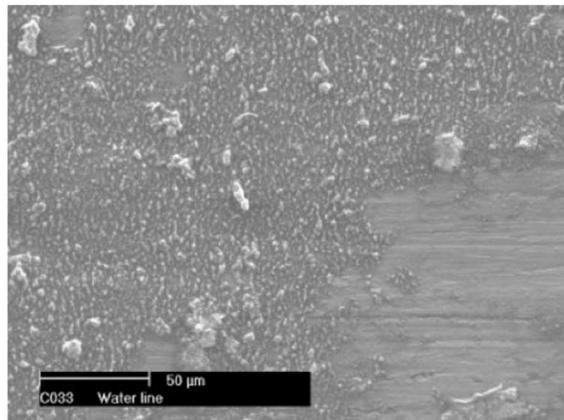
1.8.2. Características

El tamaño de partícula de los depósitos generados por *rouging*, en principio, puede ser de 10 nm debido a que es básicamente óxido de hierro u hidróxido. Se estima que el tamaño de partícula es de aproximadamente $1 \mu\text{m}^2$.

² MATHIESEN, Troels., *Rouging of Stainless Steel in WFI Systems - Examples and Present Understanding*. p. 5.

En la figura 7 se presenta un cupón de SS AISI 316L expuesto a las mismas condiciones de las superficies de contacto con el WFI. La imagen tomada en un microscopio electrónico de barrido (MEB), indicando la escala de referencia de 50 μm , revela que el tamaño de la partícula de este conglomerado es de 1 μm o superior, como indican las referencias bibliográficas.

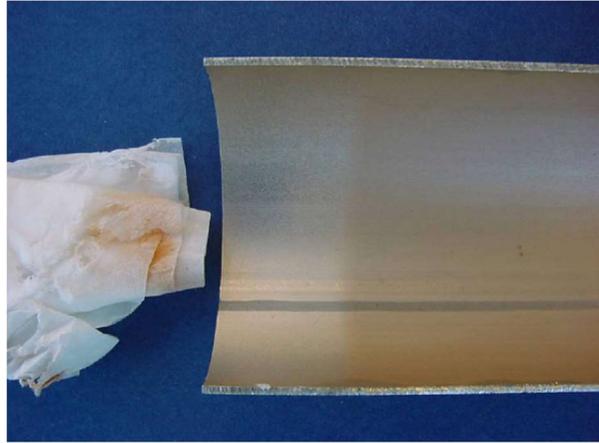
Figura 7. **Fotografía por MEB de *rouge* en un cupón de SS AISI 316L**



Fuente: MATHIESEN, Troels. *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 15.

Los depósitos de *rouge* son fácilmente desprendibles por acción mecánica, como se observa en la figura 8, donde se presenta el corte transversal de una tubería de SS AISI 316L de un sistema de producción de WFI con depósitos de *rouge* leves.

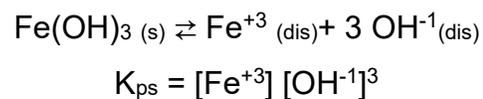
Figura 8. **Rouge en un corte transversal de una tubería SS AISI 316L**



Fuente: MATHIESEN, Troels. *Rouging of Stainless Steel in WFI Systems - Examples and Present Understanding*. p. 12.

1.8.3. Producto de solubilidad

Al igual que otras sales, el *rouge* tiene una solubilidad limitada en agua y dado que se trata principalmente de hidróxidos y óxidos de hierro (+2 / +3), la solubilidad es muy pequeña y depende del pH. La solubilidad de las sales se rige por un producto de solubilidad (K_{ps}). La expresión de la constante del producto de solubilidad para el hidróxido de hierro trivalente es igual a la multiplicación de la concentración en disolución de los iones $[Fe^{+3}]$ y $[OH^{-1}]$:



Para $Fe(OH)_3$, el K_{ps} es muy bajo del orden de 1×10^{-34} M a 25 °C; sin embargo, no importa cuán ligeramente soluble sea una sal, en equilibrio habrá una fracción disuelta. En agua a pH 7, la cantidad esperada de hierro será de 0,0001 ng/l. Por lo tanto, se asume que la razón del aspecto similar al polvo del

rouging y su distribución uniforme es que la disolución pasiva da como resultado una pequeña liberación de hierro disuelto y que las sales precipitan en la superficie del metal.

Por la baja solubilidad del *rouge* y la baja conductividad del WFI, los metales deben estar en forma de partículas coloidales sin carga. Por lo tanto, el monitoreo continuo de la conductividad en WFI no puede revelar los metales liberados, si están presentes. El límite de metales pesados es 0,1 ppm según el estándar USP para WFI. Considerando lo anterior, el principal riesgo de contaminación está asociado con la acumulación excesiva de partículas por *rouging* y no de metal disuelto.

1.8.4. Influencia de la temperatura

El *rouging* se presenta en sistemas de producción y distribución arriba de los 60 °C; el grado de *rouging* posee una relación directamente proporcional a la temperatura en el sistema³. En los sistemas de producción de vapor puro donde se alcanzan temperaturas de hasta 140 °C, se generan depósitos por *rouging* de mayor concentración y con coloraciones violeta oscuro como lo muestra la figura 9.

³ MATHIESEN, Troels., *Rouging of Stainless Steel in WFI Systems - Examples and Present Understanding*. p. 6.

Figura 9. **Rouge en tapa inferior de un generador de vapor puro en SS AISI 316L operado a 120 °C**



Fuente: MATHIESEN, Troels. *Rouging of Stainless Steel in WFI Systems - Examples and Present Understanding*. p. 14.

1.8.5. Influencia de la atmósfera

Se ha evidenciado que en atmósferas de aire (oxidantes) y nitrógeno (inertes), el *rouging* se presenta en cupones de SS AISI 316L y de PTFE en WFI a 100 °C por 6 semanas⁴, como lo muestra la tabla II y la figura 10. Las tiras fueron expuestas a cuatro diferentes atmósferas, que se detallan a continuación:

- Aire grado analítico.
- Aire grado analítico con adición de un 1 % de CO₂.
- Aire grado analítico sin CO₂. El CO₂ fue removido burbujeando el aire a través de una solución de hidróxido de sodio (NaOH).
- Nitrógeno con una pureza de 99,999 % y un nivel de O₂ < 1 ppm.

⁴ MATHIESEN, Troels., *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 10.

En la tabla II, se observan los resultados donde se concluye que en los sistemas WFI instalados en ambientes libres de CO₂, el *rouging* no se forma en cupones expuestos a las mismas condiciones de temperatura y contacto con WFI⁵. Las concentraciones de los metales disueltos se expresan en µg/l, 1 µg/l = 0,001 mg/l = 0,001 ppm.

Tabla II. **Exposición de tiras de PTFE y cupones de SS AISI 316L en WFI a 100 °C por 6 semanas**

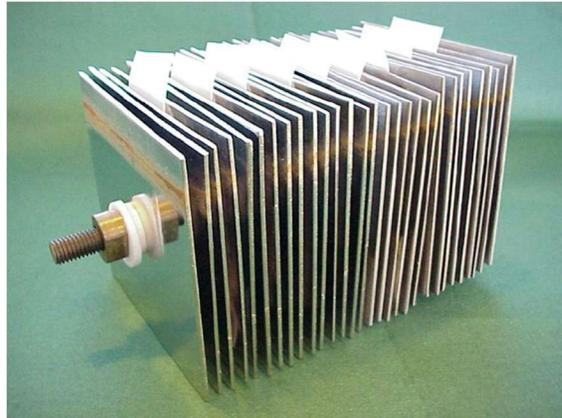
Atmosphere	Dissolved metals ^a , µg/l				XRF-iron intensity on Teflon strips	Appearance of coupons and Teflon strips, visually assessed
	Fe	Cr	Ni	Mo		
Air	20	0.5	3.8	8.4	Weak	Traces of rouge
Air + 1% CO ₂	39	0.8	23	7.4	Strong	Heavy rouging
Air minus CO ₂	23	0.6	6.9	7.4	Weak	No rouging
N ₂	130	1.6	9.0	9.6	Strong	Heavy rouging

a) measured using HR-ICPMS (Fe, Cr, Mo) or ETAAS (Ni).

Fuente: MATHIESEN, Troels. *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 10.

⁵ MATHIESEN, Troels., *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 10.

Figura 10. **Configuración de tiras de PTFE y cupones de SS AISI 316L en WFI a 100 °C por 6 semanas**



Fuente: MATHIESEN, Troels. *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 14.

El *rouging* en pruebas a largo plazo (6 semanas) de cupones de SS AISI 316L parcialmente sumergidos puede ser reproducido y estudiado en el laboratorio⁶. Los diferentes acabados superficiales de SS AISI 316L expuestos en WFI a ebullición y purgados con diferentes gases, mostraron que el *rouging* se desarrolla más rápidamente en atmósferas de aire que contienen CO₂, mientras que las atmósferas sin CO₂ no mostraron formación de *rouge* visible. Ninguno de los cupones expuestos mostró signos visibles de corrosión localizada, lo que sugiere que el *rouging* es un resultado de la disolución pasiva de la película y de la precipitación de depósitos ricos en hierro.

⁶ MATHIESEN, Troels., *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 14.

1.8.6. Influencia del dióxido de carbono

El dióxido de carbono puede presentarse de dos formas en un sistema de producción WFI:

- Como un gas disuelto en el WFI.
- Como un gas ambiental; debido a que el sistema de producción no es cerrado, se encuentra a presión atmosférica para evitar el colapso de los tanques de almacenamiento por cambios de volumen durante los consumos. Estos poseen filtros de venteo hidrófobos de 0,2 μm .

1.8.7. Muestreo ambiental de dióxido de carbono

Existen en el mercado varios instrumentos para medir la concentración de dióxido de carbono en el ambiente. Un método comúnmente utilizado por su practicidad es el uso de una bomba manual con tubos colorimétricos. Cada tubo es para la medición de un gas en particular e incluye su escala de cuantificación.

Figura 11. **Bomba manual para la medición de CO₂ ambiental**



Fuente: Federal Resources. *Bomba manual*. www.federalresources.com/product/draeger-draeger-tubes/. Consulta: 3 de junio de 2020.

1.8.8. Influencia de la calidad de acero

La configuración de la aleación del acero inoxidable y su acabado superficial no posee una relación significativa con el *rouging*⁷. Los resultados se muestran en la tabla III:

- Las superficies de aceros con electropulido poseen un menor riesgo de *rouging*.
- Las aleaciones austeníticas altamente inoxidables superiores al SS AISI 316L no muestran mejora significativa en los depósitos de *rouge* en las mismas condiciones de exposición ambiental.

Tabla III. **Exposición de cupones de diferentes aleaciones en WFI a 100 °C por 6 semanas**

Alloy	UNS	Surface	Dissolved iron µg/l a		XRF-iron intensity on Teflon strips	Appearance of coupons and Teflon strips. Visually assessed
			3 w	6 w		
316L	S31603	2B	431	37	Moderate	Distinct rouging
		2B+ep	177	6.8	Weak	No rouging
904L	N08904	2E		95	Strong	Distinct rouging
		2E+ep		<2	Moderate	Slight rouging
Duplex 2205	S31803	2E		365	Strong	Slight rouging
		2E+ep		59	Weak	Very slight rouging

a) Iron content after 3 and 6 weeks of exposure. The iron content of the WFI water was 2.9 µg/l.

Fuente: MATHIESEN, Troels. *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 10.

⁷ MATHIESEN, Troels., *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. p. 10.

1.8.9. Caracterización del rouge

Los tres métodos principales de caracterización del *rouge* solubilizado de forma analítica son:

- Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente, de alta resolución HR-ICP-MS.
- Absorción atómica AA.
- Espectrofotometría UV-VIS.

Existe un cuarto método para cuantificar el nivel de *rouging* no en disolución, sino sobre la superficie en que esté depositado:

- Microscopía electrónica de barrido MEB.

1.9. Análisis instrumental de materiales

Los métodos más utilizados en análisis instrumental de metales son la absorción atómica y la fotometría.

1.9.1. Absorción atómica

Esta técnica está basada en la atomización del analito en matriz líquida y que utiliza comúnmente un nebulizador o cámara de nebulización para crear una niebla de la muestra. Posteriormente, pasa a un quemador con forma de ranura que produce una llama a lo largo de una longitud de trayecto. La niebla atómica queda desolvatada y expuesta a una energía, a una determinada longitud de onda emitida por una lámpara de cátodo hueco (*Hollow Cathode Lamp* o *HCL*),

construida con el mismo analito que se quiere determinar o a una lámpara de descarga sin electrodo.

La cantidad de energía absorbida en esta longitud de onda característica es proporcional al contenido del elemento en la muestra, sobre un intervalo limitado de contenido de acuerdo con la ley de Lambert-Beer. Debido a que cada elemento tiene su propia y característica longitud de onda, es utilizada una lámpara compuesta por ese elemento, lo cual hace que este método minimice las interferencias espectrales.

Figura 12. **Lámpara de cátodo hueco (HCL) elemento Talio**



Fuente: Perkin Elmer. *Lámpara*. www.perkinelmer.com/product/lumina-hollow-cathode-2-lamp-tl-n3050183. Consulta: junio de 2020.

1.9.2. Fotometría

Cuando un rayo de luz se transmite a través de una solución con color, esta pierde intensidad debido a que la solución absorbe una porción de la luz; según sea la sustancia, la absorción sucede a determinadas longitudes de onda dependiendo de las propiedades específicas de la solución.

Se utilizan monocromadores para seleccionar la longitud de onda del espectro total: una lámpara de wolframio-halógeno para el intervalo visible, una

lámpara de deuterio para el intervalo ultravioleta y una lámpara de xenón para los intervalos visible y ultravioleta. Utilizando la transmitancia T , se puede determinar la intensidad de la absorción de la siguiente forma:

$$T = I/I_0$$

Donde:

I_0 = intensidad inicial de la luz

I = intensidad de la luz transmitida

Si la luz no es absorbida en su totalidad por la solución, esta posee una transmitancia del 100 %, y, si la luz es completamente absorbida, posee 0 % de transmitancia. La medida mayormente utilizada para la absorción de la luz es la absorbancia (A), ya que esta posee una correlación directa con la concentración de la sustancia absorbente. La absorbancia y la transmitancia se relacionan mediante la siguiente fórmula:

$$A = -\log T$$

Bouguer y Lambert mostraron mediante experimentos que la absorbancia depende del espesor de la capa absorbente de la cubeta usada. Beer descubrió la relación entre la absorbancia y la concentración del analito. Al combinar estas dos leyes, se obtiene la ley de Lambert-Beer, la cual puede ser expresada con la siguiente ecuación:

$$A = a \times c \times d$$

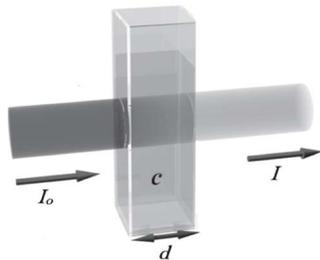
Donde:

a = absortividad molar ($l / \text{mol cm}$)

d = longitud de paso en la cubeta (cm)

c = concentración del analito (mol / l)

Figura 13. **Paso de la luz a través de un analito de concentración c en una cubeta de longitud de paso d**



Fuente: MERCK. *Spectroquant® NOVA 60 Merck. Modo de empleo.* p. 5.

1.9.3. **Equipo de absorción atómica**

Existen varias marcas de este tipo de equipo, en la figura 14, se muestra el modelo más reciente del proveedor Perkin Elmer (EE. UU.):

Figura 14. **Equipo de absorción atómica**



Fuente: Perkin Elmer. *Absorción atómica.* www.perkinelmer.com/product/pinnacle-900f-atomic-absorption-spectrometer-pinnacle900f. Consulta: junio de 2020.

1.9.4. **Fotómetro**

En el mercado existen varios modelos de fotómetros; en la figura 15 se presenta el modelo comercial reciente del proveedor Merck (Alemania).

Figura 15. **Equipo para fotometría UV-VIS**



Fuente: Sigma Aldrich. *Fotometría*. www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/109752?lang=en®ion=GT. Consulta: junio de 2020.

1.9.5. Validación de metodología analítica AA

En la región centroamericana, la validación de las metodologías analíticas para la industria farmacéutica está regulada por el RTCA 11.03.39:06 resolución COMIECO 188-2006, Productos Farmacéuticos, Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. Los lineamientos de este reglamento son utilizados para la validación de las metodologías de determinación de minerales elementales mediante AA, ya sea en productos farmacéuticos, o en materias primas como el agua para uso farmacéutico.

1.9.6. Validación de metodología analítica fotometría

Al igual que en AA, la validación de la metodología por fotometría utiliza los lineamientos del RTCA 11.03.39:06.

2. SITUACIÓN ACTUAL

2.1. Departamento de producción de agua para uso farmacéutico

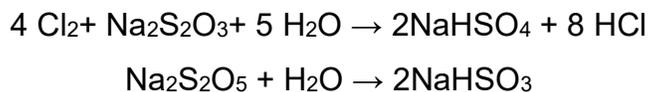
Después de la instalación del sistema de producción y distribución de WFI en el departamento de producción de agua para uso farmacéutico a finales del año 2013 y durante el primer mantenimiento mayor del sistema en el año 2015, se evidenció la presencia de una capa de coloración rojo-marrón a violeta oscuro sobre las paredes internas de todo el sistema de termocompresión, distribución y generador de vapor limpio. A pesar de que en ese momento se desconocía la fuente de dicho fenómeno, este no afectó; y, actualmente, no afecta las variables críticas de calidad del WFI por los resultados de los controles en proceso históricos de metales pesados.

Durante ese mantenimiento se procedió a realizar una limpieza mecánica, pero no se poseía un procedimiento de pasivación normalizado para una limpieza química. El siguiente mantenimiento mayor fue en diciembre 2018 (fecha en la que se aplicó el procedimiento de este trabajo) y el más próximo será en diciembre 2020, cada dos años sucesivamente.

2.1.1. Configuración del sistema de producción WFI

Grupo Unipharm posee un sistema de producción de WFI instalado con una capacidad de producción máxima de 1 500 l/h. El sistema cuenta con las siguientes operaciones unitarias: suavizado, eliminación de cloro libre mediante óxido-reducción, filtración de profundidad, ósmosis inversa y termocompresión. La fuente de alimentación es agua potable de pozo propio.

- En la operación de suavizado, se realiza la eliminación de los cationes generadores de dureza total en el agua potable (Ca^{+2} y Mg^{+2}) mediante el uso de una zeolita o resina aniónica selectiva.
- La eliminación del cloro del agua potable se realiza mediante depósitos con bombas peristálticas que dosifican antiescalante y metabisulfito de sodio. El antiescalante tiene la función de mantener en suspensión todos los contaminantes y el metabisulfito ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) el de reaccionar con el cloro para eliminar su concentración. Si el cloro no es eliminado en esta etapa, puede llegar hasta las membranas de ósmosis inversa y perforarlas. La reacción de eliminación del cloro libre es la siguiente:



- La filtración de profundidad elimina partículas suspendidas de hasta 10 μm , principalmente provenientes del agua potable o inclusive de la resina para la eliminación de la dureza total.
- La operación de ósmosis inversa es la encargada de retener todos los compuestos iónicos que no han sido removidos por los procesos anteriores, así como las partículas coloidales, microorganismos y sus endotoxinas.
- La termocompresión utiliza el permeado de la ósmosis inversa como alimentación, evapora este permeado y luego comprime el vapor para generar una fracción de agua con menor cantidad de minerales que es separada del recinto de evaporación. La fracción que queda en el recinto de evaporación empezará a concentrarse por lo que este debe poseer una válvula de purga para eliminar los concentrados.

La condición fundamental para evitar la contaminación causada por el transporte de las partículas de agua es una proporción racional entre la superficie de evaporación útil y la superficie ascensorial libre del vapor producido. Una apropiada superficie libre de evaporación permite la transformación del agua en vapor, bajo la condición de que el líquido sea relativamente laminar; por ejemplo, sin grandes movimientos turbulentos.

Una superficie libre discensorial, bien proporcionada, permite la separación del vapor desde la superficie del agua y la ascensión gradual a una velocidad tan baja que la decantación de las partículas del líquido más pesado se hace natural y espontáneamente, y, al mismo tiempo, se minimiza la posibilidad de vórtices de partículas de agua.

Los destiladores por termocompresión poseen un sistema de diafragma que ha sido insertado en un laberinto múltiple. A través de este mecanismo las partículas de agua que pueden salir del diafragma se empujan hasta el domo, impidiendo que alcancen la zona donde se recoge el vapor puro.

Después de la compresión y de la siguiente expansión en haz de tubos del condensador, el vapor que se origina desde el agua de alimentación llega a ser destilado/concentrado muy puro que al mismo tiempo atrae los gases, tendiendo a incorporarlos. Para evitar esta incorporación de gases, el agua destilada producida se mantiene en movimiento continuo, reciclándola mientras se distribuye a los puntos de uso. Con este movimiento la eliminación de los gases se hace de manera más simple, así la pureza química del agua destilada siempre mejora.

El recorrido completo de destilación desde la entrada del agua de alimentación hasta la salida de la destilada está protegido contra cada tipo de

contacto con el ambiente exterior, así que no es posible algún tipo de contaminación. Además, gracias a su funcionamiento en presión, cualquier posible/accidental avería puede resultar sólo después de una pérdida de destilada, sin la posibilidad que el aire exterior entre.

Durante la fase de paro y enfriamiento se hace entrar aire, para poder estabilizar la presión. Este aire está apropiadamente purificado por un filtro específico de microporos que puede ser esterilizado con el sistema entero.

El sistema está realizado siguiendo el principio de que la presión del producto más noble siempre tiene que ser más elevada de la presión del producto menos noble, en cada momento en el que el agua que tiene que ser destilada (menos noble) y el agua destilada (más noble) sean separadas sólo por una superficie metálica de intercambio térmico.

Entonces en caso de avería eventual/accidental, nunca se verificará una transferencia de producto menos noble que contaminará el producto más noble. Los dispositivos mejoran la calidad del agua destilada que tiene un grado de conductividad de 0,2 – 0,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 20 °C y un nivel de acidez 6,8 – 6,9 pH.

2.1.2. Configuración del sistema de distribución WFI

El sistema de distribución posee un tanque de almacenamiento de WFI de 8 000 l y un total de 27 puntos de uso / muestreo que brindan servicio a los departamentos de producción de inyectables, sólidos y líquidos de formas no betalactámicas. Entre estos puntos se encuentra la alimentación al sistema de producción de vapor puro, utilizado para esterilizaciones terminales y sanitizaciones de equipos. El WFI se mantiene en flujo turbulento mediante recirculación a alta temperatura (75 ± 5 °C).

2.1.3. Volumen de producción WFI

El sistema de producción de WFI fue instalado con una capacidad de producción máxima de 1 500 l/h. Esta capacidad es el valor nominal cuya eficiencia está relacionada con el porcentaje de recuperación iónica de las membranas de ósmosis inversa, efectos de incrustaciones por vapor industrial utilizado en el intercambiador de calor del termocompresor y los mismos depósitos de *rouge*.

2.1.4. Especificaciones de calidad WFI

El límite de metales pesados para WFI es 0,1 mg/l, según el estándar de la USP. El límite se declara como 0,1 ppm, debido a que es una dimensional de mayor utilización a nivel operativo. Adicional de esta especificación para metales pesados que es el tema del presente trabajo, el WFI como se indicó en el numeral 1.5.1. de diseño de sistemas de producción y distribución, el WFI posee otras especificaciones de calidad por la USP para su liberación y uso como WFI inyectable, estas son: conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$), carbono orgánico total (ppb), pH y endotoxinas bacterianas (UE/ml).

2.2. Nivel de rouging en el sistema de producción WFI

En el mantenimiento mayor de diciembre 2018, fueron tomadas fotografías como evidencia documental del nivel de *rouging* en el sistema. Se guardaron muestras de diafragmas de PTFE y piezas desmontables y reemplazables completamente de partes de SS AISI 316 L. El objetivo era utilizar la técnica MEB para tomar fotografías a nivel microscópico del *rouge* y determinar el tamaño de partícula del *rouging* sobre las superficies adicional del *rouge* disuelto en WFI por otros métodos como AA, ICP o Fotometría.

Se investigó y encontró que, en Guatemala en el año 2019, sólo existe un equipo de MEB y este se encuentra en el Instituto Nacional de Ciencias Forenses de Guatemala (INACIF). Se realizó la solicitud de ensayo, esta fue denegada mediante el oficio ID-IDC-12-2019 de fecha 1 de abril de 2019, indicando que el equipo es utilizado en balística y por protocolo no es factible ingresar al microscopio ni al área de trabajo muestras diferentes a los muestreos de residuos de fulminantes.

Con fines de poder calificar cualitativamente el nivel de *rouging* observado en el sistema de producción y distribución WFI, se estableció la siguiente escala basada en el nivel de severidad: leve, moderado, alto y severo.

2.2.1. Termocompresor

En diciembre 2018, se evidenció un nivel de *rouging* leve, principalmente en las líneas de cambio de volumen y en el fondo de la torre de ebullición.

Figura 16. ***Rouging* en termocompresor**



Fuente: elaboración propia, Departamento de producción de agua para uso farmacéutico, Grupo Unipharm Guatemala.

2.2.2. Tanque de producción

En el tanque de producción, se observó la presencia de *rouging* leve generado por los cambios de volumen debido al consumo del WFI y sobre las paredes del tanque

Figura 17. ***Rouging*** en tanque de producción



Fuente: elaboración propia, Departamento de producción de agua para uso farmacéutico, Grupo Unipharm Guatemala.

2.3. Nivel de *rouging* en el sistema de distribución WFI

El sistema de distribución está compuesto del tanque de distribución, el circuito de distribución, las válvulas sanitarias de diafragma y el generador de vapor puro.

2.3.1. Tanque de distribución

Se evidenció leve *rouging* en las paredes del tanque y *rouging* severo en el *spray ball* del mismo. El *spray ball* hace que el agua de regreso al tanque de distribución sea dirigida en todas direcciones del tanque garantizando una distribución homogénea del caudal de retorno de WFI en todas las paredes del tanque.

Figura 18. *Rouging* en tanque de distribución



Fuente: elaboración propia, Departamento de producción de agua para uso farmacéutico, Grupo Unipharm Guatemala.

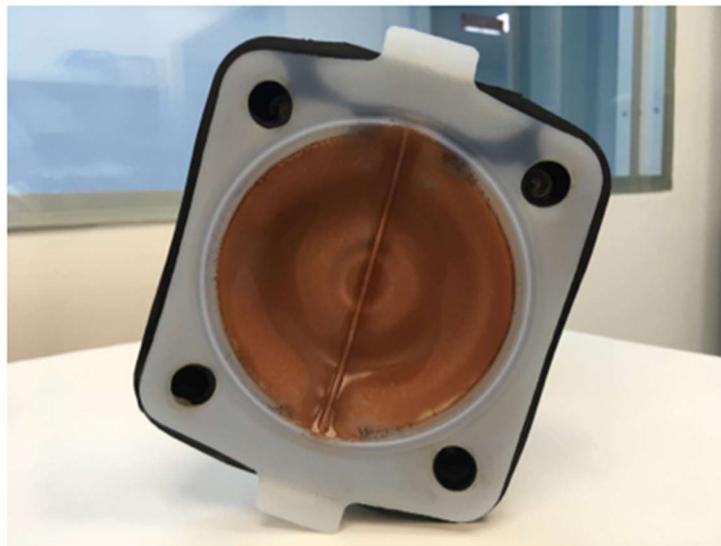
2.3.2. Circuito de distribución

Compuesto por el lazo de tubería y sus válvulas. El nivel de *rouging* en la tubería no pudo ser verificado dada a su naturaleza; sin embargo, si se dispone de un equipo para boroscopía es posible hacerlo.

2.3.3. Válvulas sanitarias de diafragma

En los diafragmas de las válvulas sanitarias que son desmontables dado a que son consumibles del sistema, se evidenció un nivel de *rouging* de moderado a alto sobre el PTFE.

Figura 19. ***Rouging* en diafragma de válvula sanitaria**



Fuente: elaboración propia, Departamento de producción de agua para uso farmacéutico, Grupo Unipharm Guatemala.

2.3.4. Generador de vapor puro

El nivel identificado en la tubería del generador de vapor puro fue severo. Al igual que con la tubería del lazo WFI, los ramales de vapor puro sólo pueden ser inspeccionados con precisión utilizando boroscopia.

Figura 20. ***Rouging*** en tubería de generador de vapor



Fuente: elaboración propia, Departamento de producción de agua para uso farmacéutico, Grupo Unipharm Guatemala.

2.4. Mantenimiento preventivo

Desde su instalación en 2013, el sistema de producción y distribución de WFI ingresó al programa de mantenimiento preventivo del departamento de manteniendo de Grupo Unipharm Guatemala. El programa fue elaborado basándose en las recomendaciones del fabricante, los manuales de los componentes mayores del sistema, las especificaciones de los filtros de venteo, resinas, filtros de profundidad, empaques, diafragmas, los equipos de medición y los sistemas de control lógico.

2.4.1. Mantenimientos preventivos

En 2016, se estableció un programa de mantenimiento preventivo de un periodo de 2 años de forma cíclica, seccionado en mantenimientos de rutina, menores y mayores, tomando en consideración que por ser un sistema crítico y que el WFI siempre debe estar en recirculación, el sistema no se detiene hasta los periodos de receso establecidos al final de cada año o durante Semana Santa. La frecuencia de los mantenimientos de cada tipo incluye operaciones como:

- Mantenimiento de rutina de forma mensual: lubricación del soplante del termocompresor, limpieza externa de superficies, limpieza de los depósitos de metabisulfito y antiescalante, descarga de históricos de producción, cambio de resinas, filtros y membranas (si aplica) por lecturas de presiones y caudales e inspección de válvulas sanitarias.
- Mantenimiento menor de forma anual: calibración de los equipos y sistemas de medición.
- Mantenimiento mayor cada dos años: cambio de los diafragmas de las válvulas sanitarias, mantenimiento a bombas, cambio de membranas de la ósmosis inversa, cambio de resinas de intercambio, limpieza mecánica interna de superficies, cambio de filtros de venteo.

2.4.2. Procedimientos normalizados

Todos los mantenimientos descritos anteriormente se encuentran normalizados mediante procedimientos e instrucciones de trabajo acorde a las buenas prácticas de documentación. De cada actividad se guarda un registro de ejecución indicando la actividad realizada, el técnico que la ejecutó y la fecha de ejecución. La administración de esta información se registra en el sistema ERP SAP módulo PM. Se mantiene un inventario de repuestos críticos acorde a las

actividades de cada tipo de mantenimiento sin que exista sobrevaloración de este. El objetivo de estos procedimientos es evidenciar la administración del activo fijo y su disponibilidad para producción de WFI.

2.5. Sistema HVAC: sala de producción y distribución

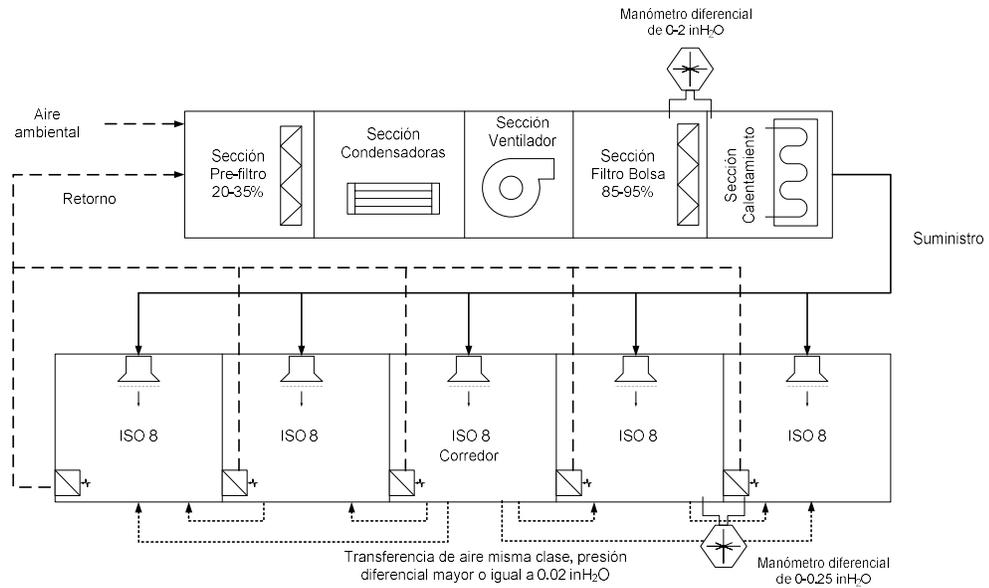
El sistema de producción y distribución de WFI se encuentra instalado en una sala limpia con clasificación ISO 8 según ISO 14,644-1:1999. Se realizan monitoreos de la cantidad de partículas mensualmente para garantizar el nivel de cumplimiento de esta.

2.5.1. Configuración de las unidades manejadoras

El diseño de la unidad manejadora de aire para la sala limpia del sistema WFI corresponde con los lineamientos de ISPE para un sistema clase ISO 8 de manufactura de productos no potentes (como antibióticos u hormonales). Se compone de las siguientes secciones:

- Prefiltros con eficiencias entre 30 - 35 %.
- Sección de unidades de condensación por expansión directa. En otros modelos se realiza mediante serpentín con agua helada (*chiller*).
- Ventilador axial.
- Banco de filtros tipo bolsa con eficiencia MERV 85 - 95 %.
- Serpentín de calentamiento con serpentín de vapor industrial. Hay modelos que pueden usar un banco de resistencias.

Figura 21. **Unidad manejadora de aire para la sala del sistema WFI**



Fuente: elaboración propia.

2.5.2. Niveles de filtración

El sistema HVAC de la sala de producción y distribución de WFI posee un filtro primario tipo *pleat* de 35 % de eficiencia MERV, y un secundario o final tipo bolsa con una eficiencia MERV del 95 %.

Tabla IV. **Diseño y eficiencia de los filtros usuales en sistemas HVAC**

No.	Tipo	Clasificación MERV	Eficiencia (μm)*		Proveedores cercanos a Guatemala
			3 a 10	0,3 a 1,0	
1	Pre-filtro	5	20 - 35 %	N/A	American Air Filter (EEUU)
2	Filtro bolsa	15	> 90 %	85 - 95 %	Vecco (México)
3	Filtro HEPA	17	N/A	> 99,97 %	Flanders (EE. UU.)

Fuente: elaboración propia.

*La eficiencia está relacionada con los CFM (caudal del aire en pies cúbicos por minuto), reportados por el proveedor al momento de adquirir un lote de estos. Los CFM pueden variar; sin embargo, el valor de eficiencia debe permanecer dentro del rango o incluso ser mayor.

2.5.3. Clasificación ISO

Se realizan monitoreos de la cantidad de partículas de forma mensual para garantizar el nivel de cumplimiento de esta. La sala limpia donde se encuentra el sistema tiene un área de 63,54 m².

2.5.4. Nivel de dióxido de carbono de la sala

Los niveles de CO₂ en la sala de producción y distribución de WFI se generan por el ingreso del aire ambiental filtrado del sistema HVAC, es decir, por el CO₂ normal presente en el aire ambiental externo y la generación de CO₂ por los colaboradores que ingresan a la sala de producción y la generación de gases incondensables en el termocompresor. La suma de estos factores corresponde a los niveles promedio en el ambiente y son variables, en mayor medida, del CO₂ de la estación climática anual; en mediana medida, del nivel de aniones hidrógeno carbonatos en el agua potable de alimentación, y en menor medida, de la cantidad de personas que ingresan y se mantienen en dicha sala.

3. PROPUESTA PARA MITIGACIÓN DE *ROUGING*

En capítulos anteriores, se expuso que el *rouging* es el resultado de la disolución pasiva de la película de óxido de cromo, presente naturalmente en los aceros inoxidable y la precipitación de depósitos ricos en hierro sobre sus superficies. Debido a que es un fenómeno que se presentará naturalmente, es necesario desarrollar procedimientos preventivos y correctivos si los objetivos de la organización que posee uno de estos sistemas desea:

- Minimizar el riesgo hacia el paciente por incumplimiento de límite de metales pesados en agua WFI como materia prima para la manufactura de formas farmacéuticas.
- La preservación de la vida útil del activo fijo y su retorno de inversión para los accionistas.
- Garantizar la disponibilidad del activo fijo para producción de WFI a tasas de manufactura que no sobrecarguen el sistema ni lo usen de forma ineficiente.
- Alcanzar los niveles de cumplimiento normativo de las agencias reguladoras.

3.1. Diseño de procedimientos correctivos

Se estableció el diseño de una propuesta correctiva para la eliminación del *rouging* con limpieza mecánica y química. Esto se debe a la característica que posee el *rouge* de ser fácilmente eliminado mediante limpieza mecánica a nivel macroscópico y de ser soluble en soluciones ácidas concentradas a nivel microscópico.

3.1.1. Caracterización inicial

La caracterización inicial del *rouging* puede realizarse de dos formas en el momento en que el sistema de producción y distribución se encuentre detenido y el WFI remanente haya sido vaciado. Es importante mencionar que dicha actividad hace perder las condiciones de limpieza del sistema WFI:

- Caracterización cualitativa macroscópica, basada en grados de severidad de *rouging* mediante inspección visual.
- Caracterización cualitativa y cuantitativa a nivel microscópico, si se posee acceso a una técnica instrumental como el MEB.

En el presente trabajo se utilizó la caracterización cualitativa macroscópica. El resultado fue descrito en el capítulo 2 correspondiente a la situación actual del sistema.

3.1.2. Limpieza ácida de aceros inoxidable

Se utilizará el estándar voluntario de la ASTM A380, mundialmente aceptado para los procesos de limpieza de superficies de aceros inoxidable ya instaladas o nuevas.

3.1.3. Formación espontánea de trióxido de cromo

Al momento de realizar la limpieza ácida del SS AISI 316L, esta película se formará de manera espontánea una vez la superficie esté neutra y seca.

3.1.4. Relación presión tiempo

El sistema opera a una presión de 4 barg durante la recirculación del WFI; sin embargo, la bomba de alimentación al circuito cerrado de tuberías del sistema posee un variador de frecuencia que facilita el cambio del valor de frecuencia al cual opera la bomba sanitaria, de esta forma es posible establecer un procedimiento de limpieza a la mejor presión y tiempo de recirculación de las soluciones ácidas de limpieza y así estandarizar el procedimiento correctivo.

3.1.5. Caracterización final

Entre los tres métodos instrumentales presentados en este trabajo para cuantificar el *rouge* disuelto, el más accesible y de fácil operación es la Fotometría UV-VIS. Se propone utilizar el equipo Spectroquant® NOVA 60 de Merck que ya posee el departamento de producción de agua para uso farmacéutico, junto con la adquisición de los *kits* de adecuado rango de cuantificación para cada uno de los cuatro elementos metálicos de mayor presencia en los depósitos de *rouge*: estos son Fe, Cr, Ni y Mo.

Una ventaja del uso de métodos fotométricos como el sistema Spectroquant® NOVA 60 de Merck, entre otros, es que las metodologías analíticas ya se encuentran validadas, a diferencia del uso de las técnicas AA e ICP, que aunque pueden cuantificar a niveles de traza (ng/l) requieren que cada establecimiento de fabricación valide su metodología analítica y que sea transferida posteriormente a los laboratorios de control de calidad.

3.1.6. Medida de la eficacia

Se poseerán concentraciones en ppm de cada uno de los elementos (Fe, Cr, Ni y Mo) durante el proceso de disolución, al final de la limpieza ácida y luego de terminadas las limpiezas. Por lo tanto, una vez restauradas las condiciones sanitarias del sistema y producida nueva agua WFI, es posible calcular una eficiencia de remoción basada en los valores disueltos promedio reportados en la literatura en el caso de no poseer cuantificación al final del procedimiento.

3.2. Diseño de procedimientos preventivos

Como ha sido explicado en capítulos anteriores, el *rouging* posee la característica de presentarse en atmósferas que poseen CO₂. El diseño de los procedimientos preventivos estará enfocado en propuestas para minimizar el contenido de CO₂ ambiental en la sala de producción y distribución de WFI. Estos procedimientos preventivos deben ser reforzados con monitoreos continuos de los posibles metales disueltos y establecerse como parte del mantenimiento preventivo el procedimiento de limpieza ácida durante los mantenimientos mayores al sistema.

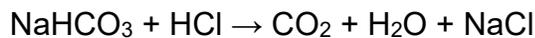
3.2.1. Dióxido de carbono ambiental

El dióxido de carbono puede presentarse de dos formas en un sistema de producción WFI:

- Como un gas disuelto en el WFI.
- Como un gas ambiental; debido a que el sistema de producción no es cerrado, se encuentra a presión atmosférica para evitar el colapso de los

tanques de almacenamiento por cambios de volumen durante los consumos. Estos poseen filtros de venteo hidrófobos de 0,2 µm.

En el caso del CO₂ disuelto en el WFI, es imprescindible que el diseño de los sistemas contemple la concentración inicial de aniones hidrógeno carbonatos (NaHCO₃) en el agua de alimentación, para evitar que estos al estar en equilibrio con el agua formen el CO₂. Los aniones hidrógeno carbonatos presentes en el agua potable reaccionan con el HCl producto de la eliminación del cloro libre de la siguiente forma:



De esta forma se eliminan como gas incondensable del sistema. Si la eliminación desde la alimentación no fue contemplada, se deberá ajustar la válvula de salida de gases incondensables, posiblemente a su valor máximo para liberar el CO₂ que se forme. Esto sucede debido a que el anión HCO₃⁻¹ es eliminado del sistema cuando llega al termocompresor, puesto que el agua bulle. Durante el proceso de destilación el agua de alimentación se precalienta hasta una temperatura de 90 °C - 95 °C en dirección contraria con respecto al movimiento de la destilada. Con esta temperatura los gases disueltos en el agua tienen la tendencia a ser liberados y entonces recogidos en la parte arriba del intercambiador donde se elimina a través de un tubo apropiado.

3.2.2. Medición de niveles ambientales

Los niveles de CO₂ en la sala de producción y distribución de WFI pueden ser medidos mediante sistemas electrónicos de detección o equipos manuales de succión y cuantificación del gas. Se propondrá que esta medición sea realizada de forma anual junto con la recalificación del sistema HVAC.

3.2.3. Eliminación de dióxido de carbono en el sistema HVAC

El método conocido actualmente es el burbujeo del aire con contenido de CO₂ en una solución concentrada de NaOH, o el paso del aire a través de discos giratorios en unidades manejadoras de aire para que exista contacto con NaOH en estado sólido.

Se propondrá como medida preventiva la instalación de un sistema de eliminación de CO₂ en la unidad manejadora que proporciona aire exclusivamente a la sala de producción y distribución de WFI. Este sistema puede ser instalado antes del ingreso al banco de prefiltros del 35 %, para no afectar el diseño actual del sistema y la calificación de este. Este cambio debe ser documentado ante el sistema de calidad mediante un control de cambios, donde se informe a todas las áreas afectadas el impacto que puede o no causar dicha instalación.

3.2.4. Monitoreo

Para los posibles metales disueltos, Fe, Cr, Ni y Mo, se propone el uso del método fotométrico del sistema Spectroquant® NOVA 60 de Merck. Estos monitoreos deben ser parte de los otros controles fisicoquímicos que el personal del departamento de producción de agua para uso farmacéutico realiza de forma diaria. Se propondrá llevar un registro histórico de los resultados junto con las tendencias de las otras variables de control en proceso como la conductividad, el carbono orgánico total y el pH. Es importante mencionar que estos controles en proceso no sustituyen los controles de calidad para liberación del WFI. Estos deben ser realizados por un departamento ajeno al proceso para garantizar que no existe adulteración de información.

3.3. Sistema de gestión de la calidad

Todos los procedimientos preventivos descritos en el numeral anterior deberán ser documentados mediante el uso de instructivos aprobados en el sistema de gestión de la calidad de Grupo Unipharm.

3.3.1. Lineamientos de buenas prácticas de documentación

Los instructivos deberán ser elaborados siguiendo las buenas prácticas de documentación. Una vez elaboradas estas instrucciones, el personal deberá ser capacitado en su uso y se colocarán copias controladas de este en el sitio de trabajo. Se elaborará un instructivo y se actualizará el plan de mantenimiento:

- Creación del Instructivo de limpieza ácida y pasivación de los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico, código GTM-IN-TA-000019.
- Modificación del plan de mantenimiento preventivo en SAP PM, incluyendo las actividades del instructivo creado para ser realizadas durante el mantenimiento mayor de cada dos años.

Los colaboradores del departamento de producción y distribución de WFI, como se encuentran dentro del programa TPM del grupo Unipharm, poseen la habilidad de ejecutar cierto número de intervenciones de mantenimiento. Las actividades del instructivo diseñado serán ejecutadas dentro el programa TPM por los operadores del sistema de producción y distribución de WFI, no por los técnicos de mantenimiento, aunque participarán en la difusión del documento. La adquisición de los materiales, por estar en la lista de productos controlados, se puede realizar a través de un tercero que brinde el servicio si no se poseen los permisos.

3.3.2. Elaboración del procedimiento preventivo

A continuación, se detalla el contenido del procedimiento preventivo elaborado, que en el sistema de gestión de calidad del grupo utiliza la nomenclatura de instructivo:

- Propósito y alcance

Propósito: proporcionar los lineamientos para realizar la limpieza ácida, y, por ende, la pasivación de los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico como parte de las actividades de mantenimiento del ciclo de vida de los activos fijos.

Alcance: para todos los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico de Unipharm S.A. de Guatemala.

- Definiciones

- Agua para uso farmacéutico: tipos de aguas indicados en las farmacopeas.
- Limpieza ácida: proceso en el que una solución de un ácido mineral u orgánico en agua se emplea para eliminar hierro y otras contaminaciones metálicas.
- Pasivación: proceso por el cual el acero inoxidable formará espontáneamente una superficie químicamente inactiva cuando es expuesto al aire u otro ambiente que contienen oxígeno.

- Responsabilidades
 - Técnico de tratamiento de aguas: ejecutar las actividades de limpieza ácida y pasivación de los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico.
 - Coordinador de tratamiento de aguas: coordinar las actividades de limpieza ácida y pasivación de los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico.
 - Jefe de mantenimiento: autorizar las actividades de limpieza ácida y pasivación de los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico.

- Instrucciones

- Condiciones generales:

Este instructivo cubre recomendaciones y precauciones para la limpieza ácida y por consecuencia la pasivación de acero inoxidable nuevo, en uso o heredado. Aplica para partes, montajes, equipos, y sistemas en aceros inoxidables austeníticos, ferríticos y martensíticos. La limpieza ácida incluye todas las operaciones necesarias para la eliminación de contaminantes superficiales de metales para asegurar:

- Resistencia máxima a la corrosión del metal.
- Prevención de contaminación del producto.
- Logro de la apariencia deseada.

La limpieza ácida es una condición perecedera, por lo que solo se considera como parte de los procesos correctivos en los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico, una vez en funcionamiento.

Las técnicas comunes para la limpieza con ácido son inmersión, recirculación y aspersion. La calidad de superficie se logra utilizando un tiempo de limpieza mínimo a una concentración de ácido dada a una temperatura. La limpieza con ácido, si no se controla cuidadosamente, puede dañar la superficie y puede resultar en mayor contaminación de la superficie.

Se establece una frecuencia de limpieza ácida para los sistemas con una frecuencia bianual utilizando la menor concentración de solución de ácido nítrico y el mayor tiempo de contacto indicado en el estándar ASTM A380. Toda la actividad será documentada en el registro de limpieza ácida y pasivación GTM-RE-TA-000026.

- Descripción de actividades:
- Limpieza ácida

El coordinador de tratamiento de aguas solicitará un permiso de trabajo al departamento de seguridad industrial donde se verificará que el técnico de tratamiento de aguas posea la protección adecuada, incluyendo careta de policarbonato con filtros, guantes de goma, botas industriales y ropa protectora de goma.

El coordinador de tratamiento de aguas verificará que dicho equipo de protección sea utilizado al manipular ácidos y otros productos químicos corrosivos por el personal de tratamiento de aguas.

El coordinador de tratamiento de aguas verificará que exista ventilación adecuada, salidas de emergencia despejadas y estrictos controles de acceso al personal. Adicionalmente, garantizará que la actividad se ejecute en alguno de los periodos de paro de planta anuales donde exista la menor cantidad de colaboradores y no se requiera servicio de agua para uso farmacéutico.

El coordinador de tratamiento de aguas realizará la adquisición de las soluciones comerciales de ácido nítrico y soda cáustica a las concentraciones máximas disponibles, solicitando certificado de pureza de estas al proveedor.

Se utilizará el estándar ASTM A380, que indica los rangos máximos y mínimos de concentración de ácido nítrico, temperatura y tiempo de exposición de dicha solución:

Tabla V. Limpieza – pasivación con soluciones de HNO₃

Aleación acero inoxidable	Solución	Rango de temperatura (°C)	Tiempo de exposición (min)
Serie 200 y 300, serie 400 endurecimiento por precipitación y aleaciones que contienen 16% Cr o más	HNO ₃ 20 - 50 % v/v*	49 – 71	10 – 30
		21 – 38	30 – 60

*v/v = volumen / volumen

Fuente: elaboración propia.

El técnico de tratamiento de aguas preparará una solución al 20 % v/v de ácido nítrico correspondiente al 50 % del volumen total del tanque de recirculación del sistema de producción que se debe limpiar y pasivar. El técnico de tratamiento de aguas utilizará agua desmineralizada para preparar la solución.

Para calcular la cantidad de HNO₃ que se debe utilizar en la preparación, usar la siguiente expresión:

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

Donde:

C₁ = concentración en % v/v del ácido nítrico que se debe utilizar (verificar el valor del certificado del fabricante. El rango comercial del producto más concentrado es de 60 a 69 % v/v).

C₂ = concentración en % v/v del ácido nítrico que se preparará. Esta será 20 % v/v siempre. El valor mínimo recomendado por el estándar.

V₁ = volumen en litros que se utilizarán de la solución con concentración C₁.

V₂ = volumen en litros que se prepararán de la solución con concentración C₂.

Tabla VI. **Ejemplo de preparación solución de HNO₃ al 20 % v/v**

C ₁	V ₁	C ₂	V ₂
65 % v/v	X litros	20 % v/v	500 litros
$V_1 = (20 \% \text{ v/v}) \times (500 \text{ litros}) / (65 \% \text{ v/v})$			
V ₁ = 153,8 litros. Anotar valores calculados en GTM-RE-TA-000026			

Fuente: elaboración propia.

- Agregar en el tanque de recirculación el 50 % del volumen V₂ de agua desmineralizada.
- Utilizar una bomba de diafragma o equivalente resistente a ácidos y bases corrosivos y realizar una conexión del recipiente que contiene la solución de concentración C₁ al tanque de recirculación.
- Trasegar un volumen igual a V₁ en el tanque de recirculación.

- Aforar el tanque de recirculación con agua desmineralizada hasta alcanzar el volumen V_2 .
- Precaución 1: la mezcla es exotérmica, es decir, libera calor por el proceso de disolución. La temperatura de la mezcla aumentará.
- Precaución 2: antes de colocar en recirculación la solución de ácido nítrico, verificar que todas las llaves de diafragma de los puntos de uso se encuentren cerradas y con tapón *clamp*. Verificar que no exista personal en las áreas donde se encuentran los puntos de uso cerrados. Verificar que el sistema HVAC esté encendido para garantizar la correcta ventilación de la sala limpia.

Si el valor de temperatura está en el rango de 21 a 38 °C, comenzar el proceso de limpieza ácida colocando el sistema en recirculación durante 60 minutos. Esta opción se utilizará cuando no exista disponibilidad del servicio vapor industrial y un nivel de limpieza normal.

Si se desea calentar con vapor industrial la solución en el rango 49 a 71 °C, realizar el proceso de limpieza ácida colocando el sistema en recirculación durante 30 minutos. Esta opción se utilizará cuando exista disponibilidad del servicio vapor industrial y se requiera un nivel de limpieza alto. El nivel alto solo puede ser justificado mediante una desviación o un análisis de riesgos. Al finalizar el tiempo de exposición, detener el sistema de recirculación, e iniciar inmediatamente con el proceso de neutralización.

- Neutralización

El coordinador de tratamiento de aguas tomará una muestra de la solución recirculada de ácido nítrico, y determinará su concentración para calcular la

cantidad de solución de hidróxido de sodio (soda cáustica) al 50 % p/v (C_1) que utilizará el técnico de tratamiento de aguas para la neutralización.

Utilizar la ecuación $C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$ para determinar el V_1 requerido para neutralizar el volumen V_2 a la nueva concentración C_2 después de la limpieza ácida. Esta concentración C_2 será menor que la concentración inicial debido a la reacción durante la limpieza ácida.

Tabla VII. **Ejemplo de cálculo de solución NaOH al 50 % p/v requerida**

C_1	V_1	C_2	V_2
50 % p/v	X litros	15 % v/v	500 litros
$V_1 = (15 \% \text{ v/v}) \times (500 \text{ litros}) / (50 \% \text{ v/v})$			
$V_1 = 150$ litros. Anotar valores calculados en GTM-RE-TA-000026			

Fuente: elaboración propia.

- Utilizar la misma bomba de diafragma o equivalente resistente a ácidos y bases corrosivos del numeral anterior y realizar una conexión del recipiente que contiene la solución de concentración C_1 al tanque de recirculación.
- Trasegar un volumen igual al 50 % V_1 en el tanque de recirculación. Colocar el sistema en recirculación por 10 minutos, finalizado el tiempo verificar el pH, si el valor es aún menor que 6, trasegar el 50 % de V_1 restante al tanque de recirculación.
- Recircular por otros 10 minutos.
- Finalizado el tiempo, verificar el pH. Este debe estar entre 6 y 8, de lo contrario, ajustar.

- Con el pH correcto, proceder a detener la recirculación del sistema y drenar todo el contenido. Anotar el pH final de descarte en GTM-RE-TA-000026.

- Enjuague final

Después de realizada la limpieza con ácido y la neutralización de este, el técnico de tratamiento de aguas ejecutará un enjuague de las superficies con agua desmineralizada para eliminar todos los restos de los productos de la neutralización.

Luego, se debe realizar un enjuague con una cantidad de agua desmineralizada equivalente al 25 % del total del volumen del tanque de recirculación. El pH del agua de enjuague final debe ser entre 6 y 8 y la conductividad debe ser menor o igual a la de la especificación del agua desmineralizada utilizada para la preparación y el enjuague (menor o igual a 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$). Si no se logran dichas características fisicoquímicas, repetir el proceso de enjuague desechando cada uno de los enjuagues al drenaje hasta alcanzarlas.

- Precaución 3: para minimizar las manchas, las superficies no se deben dejar secar entre etapas sucesivas de la limpieza con ácido o enjuagues; es decir, una vez iniciado el proceso de limpieza ácida no es permitido detenerse hasta completar los enjuagues finales.
- Reporte y actividades posteriores

Revisar que el registro GTM-RE-TA-000026 posea todos los campos y proceder a firmar de realizado, revisado y aprobado. Archivar junto con fotografías de evidencia de la actividad.

El coordinador de tratamiento de aguas programará una sanitización térmica del sistema de distribución donde se realizó la limpieza ácida y pasivación acorde a los procedimientos internos de cada planta de producción.

- Referencias de Documentos
 - Internas: Registro de limpieza ácida y pasivación GTM-RE-TA-000026.

3.3.3. Divulgación y capacitación al personal

Las actividades de divulgación y capacitación se realizarán según los procedimientos internos del sistema de gestión de calidad.

3.4. Diseño del análisis estadístico

El manejo estadístico de los datos se realizará mediante el uso del programa Minitab®. Antes de realizar un análisis estadístico, se realizarán gráficas para explorar los datos y evaluar las relaciones entre las variables. Finalizados los gráficos, se aplicará la estadística descriptiva para resumir y explicar características importantes de los datos experimentales.

3.4.1. Selección de la prueba estadística

Luego de aplicar la estadística descriptiva, se dispondrá de datos de las concentraciones de los elementos a dos diferentes presiones de recirculación. De tal cuenta que es posible aplicar una prueba estadística para indicar si existe diferencia significativa entre utilizar una presión de trabajo o si es indistinto. Asumiendo que los datos se comportarán de forma normal, se utilizará la prueba *t* de *student*.

3.4.2. Criterios de la prueba estadística

Se plantean dos hipótesis o enunciados: hipótesis nula (H_0) e hipótesis alternativa (H_1). La hipótesis nula es el enunciado inicial que se especifica sobre el conocimiento de investigaciones anteriores o por sentido común, mientras que la hipótesis alternativa se definirá considerando lo que podría ser esperado. Se establecen las siguientes hipótesis:

- H_0 = una presión 50 % superior a la de operación, puede realizar una limpieza ácida con mayor eficiencia de remoción de *rouge*.
- H_1 = es indistinto el uso de una presión superior a la presión operativa del sistema para realizar una limpieza ácida efectiva.

3.5. Selección de los métodos instrumentales

El método instrumental disponible para la cuantificación de los posibles metales disueltos de Fe, Cr, Ni y Mo, al momento de realizar la pasivación y para los controles en proceso, es el fotométrico.

3.5.1. Análisis de elementos por fotometría

Cada elemento reacciona de una forma específica con una coloración definida. Dependiendo de la concentración del elemento, así será la intensidad de la coloración. Para cada elemento hay un método específico:

- Test hierro: todos los iones hierro se reducen a iones Fe^{+2} . Estos, en medio amortiguado con tioglicolato, forman con un derivado de triazina un complejo violeta rojizo que se determina fotométricamente.
- Test níquel: los iones Ni^{+2} se oxidan con yodo y seguidamente se tratan en solución amoniacal con dimetilglioxima para dar un complejo pardo rojizo que se determina fotométricamente.
- Test cromo: en solución débilmente fosfórica los iones Cr^{+6} reaccionan con difenilcarbazida dando Cr^{+3} y difenilcarbazona, que forman un complejo violeta rojizo. Este complejo se determina fotométricamente.
- Test molibdeno: en presencia de un tensioactivo catiónico, el Mo^{+6} forma con rojo de bromopirogalol un complejo azul que se determina fotométricamente.

3.6. Metodología analítica

Cada prueba incluye la metodología de toma y preparación de la muestra, reactivos, medición e interpretación de los resultados.

3.6.1. Elaboración de la metodología analítica

Para el caso de la prueba de Fe como ejemplo, se muestra a continuación la metodología utilizada para el análisis fotométrico:

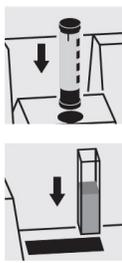
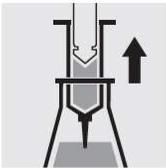
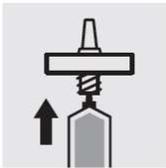
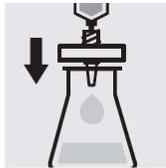
- Preparación:
 - Analizar las muestras inmediatamente después de la toma. En otro caso, conservar con ácido nítrico al 65 % (1 ml de ácido nítrico para 1 l de solución de la muestra).
 - El hierro no disuelto o unido en forma de complejo puede determinarse después de la preparación de la muestra con uno de los *Crack Sets Spectroquant*[®].
 - Comprobar el contenido de hierro con la prueba Hierro MQuant[®].
 - Las muestras con más de 4,00 mg/l de Fe deben diluirse con agua destilada antes de la disgregación.
 - El valor del pH debe encontrarse en el intervalo 1 - 10. Si es necesario, ajustar con solución de hidróxido sódico o con ácido clorhídrico.
 - Filtrar las muestras turbias.

- Metodología:
 - Pipetear 5,0 ml de la muestra preparada, la temperatura de la muestra debe estar entre 10 - 40 °C.
 - Colocar en una cubeta de reacción y mezclar.
 - Añadir 1 microcuchara azul rasa (en la tapa del frasco Fe-1K).
 - Agitar vigorosamente la cubeta firmemente cerrada hasta que el reactivo se haya disuelto completamente.
 - Dejar en reposo durante 3 minutos (el tiempo de reacción); luego, medir la muestra en el fotómetro.

- Notas sobre la medición:
 - Para la medición fotométrica las cubetas deben estar limpias. Si es necesario, limpiarlas con un paño seco y limpio.
 - Las turbideces después de acabada la reacción dan como resultado valores falsamente elevados.

- El valor del pH de la solución de medición debe encontrarse en el intervalo 3,2 – 4,5.
- El color de la solución de medición permanece estable como mínimo 60 minutos después de transcurrido el tiempo de reacción antes indicado.
- Antes de realizar cualquier medición, se recomienda efectuar una verificación del equipo con un patrón de concentración conocida de Fe.

Tabla VIII. **Recomendaciones para el análisis en Spectroquant NOVA 60**

Dosificación de los reactivos líquidos	Dosificación de los reactivos sólidos	Colocación vertical de cubetas	
			
Procedimiento de microfiltración (para muestras con turbidez)			
 <p data-bbox="293 1570 459 1648">Extraer con la jeringa el líquido a filtrar.</p>	 <p data-bbox="557 1570 722 1669">Girar la jeringa firmemente en la pieza del filtro de membrana.</p>	 <p data-bbox="816 1570 982 1785">Mantener la jeringa hacia arriba y apretar el líquido lentamente hacia arriba hasta una humectación exenta de burbujas de aire del filtro de membrana.</p>	 <p data-bbox="1076 1570 1242 1669">Filtrar el contenido de la jeringa hacia el recipiente de vidrio previsto.</p>

Fuente: elaboración propia.

3.6.2. Selección de los equipos de análisis

Las pruebas para fotometría deberán ser seleccionadas del catálogo del proveedor acorde al rango esperado de cuantificación de cada elemento reportado por otras investigaciones en la literatura. A continuación, se presentan los *tests* seleccionados para cada elemento:

Tabla IX. **Test fotométricos Spectroquant® NOVA 60 y su intervalo de cuantificación**

Analito	Valor en WFI ppm	Valor objetivo solución de HNO ₃ ppm	Intervalo de cuantificación ppm
Nota	Acorde a la literatura, sólo determinable por AA o ICP.	Depositado en el sistema al momento de disolver el rouge.	Intervalo de cuantificación con valor mínimo declarado por el proveedor.
Fe	0,0200	0,50 – 3,00	0,05 – 4,00
Ni	0,0038	0,25 – 0,75	0,02 – 1,00
Cr	0,0005	0,50 – 2,00	0,05 – 3,00
Mo	0,0084	0,25 – 0,75	0,02 – 1,00

Fuente: elaboración propia.

3.7. Validación de la metodología analítica

Cada prueba fotométrica posee un certificado con los valores de la validación de la metodología. Estos certificados se descargan del sitio web del proveedor, utilizando el número de lote y el código de catálogo del producto.

3.7.1. Certificado de validación de la metodología

Como ejemplo, en la sección de Anexos se presentan los resultados para la prueba fotométrica del elemento Cr, cuya validación realizada por el proveedor. En color verde, se mostrará la traducción al español.

3.8. Metodología de medición niveles de dióxido de carbono

El estudio se enfocará en el CO₂ ambiental, debido a que el termocompresor posee el sistema de eliminación de gases incondensables mediante una válvula de liberación y a que los niveles de aniones bicarbonatos en el agua de alimentación no son representativos. En el aire exterior, se encuentra habitualmente a niveles entre 300 y 400 ppm, pero puede alcanzar valores de hasta 550 ppm en zonas urbanas.

El valor límite de exposición profesional (LEP-VLA) del INSHT, para exposiciones diarias de 8 horas es de 5 000 ppm con un valor límite para exposiciones cortas de 15 minutos de 15 000 ppm. Estos valores son difíciles de encontrar en ambientes interiores no industriales como oficinas, escuelas y servicios en general. En la práctica, en estos recintos se encuentran valores de 2 000 y hasta 3 000 ppm.

3.8.1. Selección de la metodología

Debido a que la propuesta es que la medición sea realizada una vez al año durante la recalificación del sistema HVAC, se selecciona el uso de tubos colorimétricos con bombas manuales de succión.

3.8.2. Selección del equipo de medición

Los niveles de CO₂ en la sala de producción y distribución de WFI se medirán utilizando una bomba Accuro® de Dräger (proveedor alemán), mediante el método de tubos colorimétricos *Carbon Dioxide 100/a* con un intervalo de medición 100 – 3 000 ppm.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA PROPUESTA

Durante el mantenimiento preventivo mayor que se realizó en diciembre de 2018, se aplicó el procedimiento de limpieza ácida y pasivación de los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico GTM-IN-TA-000019, específicamente para el sistema WFI en la planta Villa Nueva, Guatemala. A continuación, se detallan los resultados obtenidos durante la implementación.

4.1. Ejecución de procedimientos correctivos

El procedimiento de limpieza ácida y pasivación del sistema WFI se ejecutó del 26 al 28 de diciembre de 2018. Se contó con la participación del personal del departamento de producción de agua para uso farmacéutico y un proveedor externo con permisos para la adquisición del ácido y de la base.

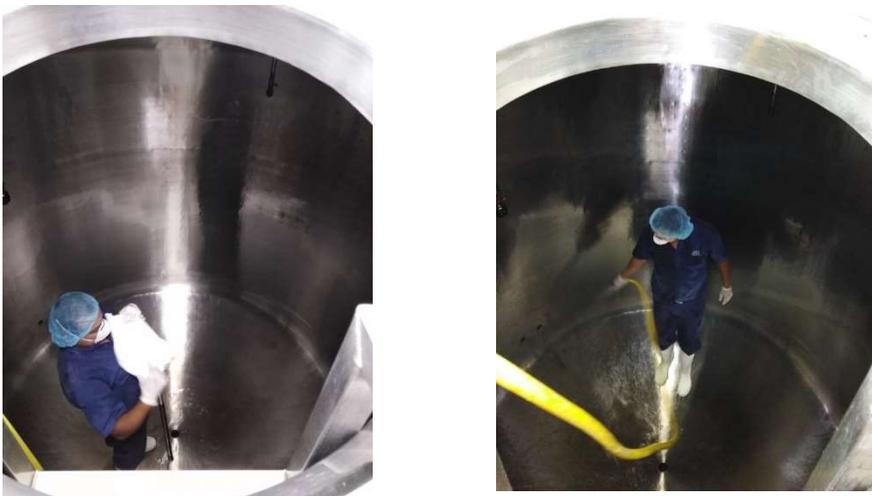
4.1.1. Procedimiento de limpieza ácida de aceros inoxidables

Luego de la difusión del procedimiento, se procedió a programar la actividad con el Departamento de Mantenimiento. Todos los equipos y el piso epóxico fueron protegidos para evitar daños en la infraestructura. Se solicitó el permiso de trabajo al área de Seguridad Industrial, quienes verificaron que se contara con el equipo de protección personal completo y que se tuvieran cercanos los mecanismos de mitigación en caso de derrames o quemaduras. El sistema WFI fue drenado en su totalidad y la actividad se ejecutó en fechas en las que no asiste personal operativo de otros departamentos que pudiera interferir en el procedimiento o poner en riesgo su seguridad.

4.1.2. Fotografías del procedimiento

Durante la ejecución del procedimiento, se documentaron las actividades de forma escrita y mediante fotografías.

Figura 22. Limpieza mecánica de las superficies del tanque de almacenamiento de 8 000 l



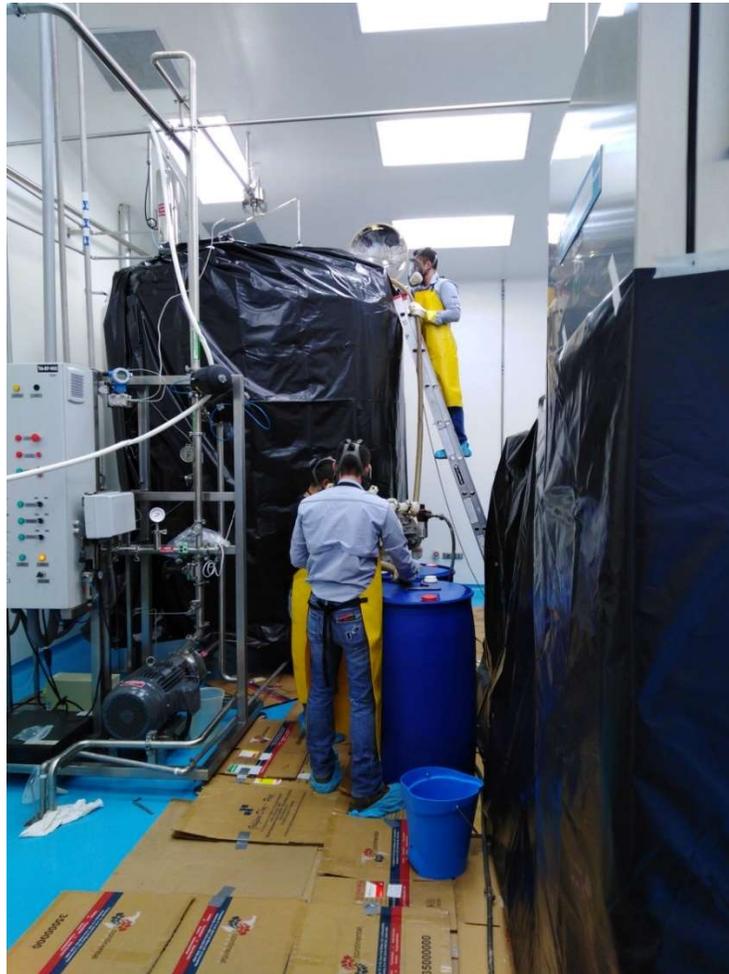
Fuente: Grupo Unipharm Guatemala.

Figura 23. Cambio de diafragmas en las válvulas del sistema WFI



Fuente: Grupo Unipharm Guatemala.

Figura 24. **Bombeo del HNO₃ al 65 %v/v hacia el tanque de 8 000 l**



Fuente: Grupo Unipharm Guatemala.

4.1.3. Recolección de muestras

Se estableció una secuencia de recolección de muestras utilizando frascos de borosilicato de 100 ml, resistentes a las altas temperaturas y a los ácidos. La muestra se recolectará del primer punto de muestreo a la salida de la bomba del sistema de distribución de WFI en recirculación:

- Antes del vaciado del sistema, tomar una muestra de 100 ml cada 10 minutos hasta alcanzar 4 tomas.
- Durante el proceso de limpieza ácida, tomar una muestra de 100 ml cada 5 minutos hasta alcanzar 10 tomas.
- Después de los enjuagues y sanitización del sistema, tomar una muestra de 100 ml cada 10 minutos hasta alcanzar 4 tomas.

Un frasco con una muestra de 100 ml es suficiente para ejecutar ensayos por duplicado y enjuagues para todos los elementos que se desean analizar en el fotómetro. Se debe utilizar protección personal durante el muestreo y considerar que las muestras se encontrarán en un rango de temperatura de 30 a 75 °C.

4.2. Ejecución de procedimientos preventivos

Consiste en la medición de los niveles de CO₂ ambientales en la sala del sistema de producción y distribución de WFI.

4.2.1. Procedimiento de medición de niveles de CO₂

Se dividió el área de la sala limpia en una cuadrícula imaginaria de tres x tres. Posteriormente, se tomaron muestras en los cuatro puntos de intersección de las líneas, a una altura de trabajo de 90 cm del piso, tomando como referencia la figura siguiente:

Figura 25. **Cuadrícula de muestreo CO₂**

Fuente: elaboración propia.

4.2.2. Recolección de muestras

Se estableció una secuencia de recolección de las muestras de cuatro tomas al inicio, a la mitad y al final de un turno productivo normal. En este punto, se debe realizar la lectura de los tubos Dräger de forma inmediata y anotar los resultados.

4.3. Análisis de los materiales por fotometría

Todas las muestras de los frascos de 100 ml deben ser trasladadas debidamente identificadas al área analítica del departamento de tratamiento de aguas. Luego, esperar a que se cumplan las condiciones de temperatura de análisis indicado en cada prueba de los elementos y realizar ajustes al pH, de ser necesario.

4.3.1. Determinación de elementos

Es necesario ingresar todas las cubetas al fotómetro NOVA 60, realizar la lectura y anotar los valores obtenidos, hasta completar el total de muestras. El equipo debe poseer su etiqueta de calificación vigente.

Figura 26. **Fotómetro UV-VIS Spectroquant® NOVA 60 de Merck**



Fuente: elaboración propia.

Figura 27. **Test de Fe Spectroquant®**



Fuente: elaboración propia.

4.4. **Análisis estadísticos y gráficos**

Se realizaron análisis estadísticos utilizando gráficos X versus Y, donde X será la variable tiempo o número de toma y la variable concentración en todos los casos. La estadística descriptiva se presenta en la sección de anexos junto con las pruebas de hipótesis donde se evidencia que no existe diferencia significativa entre las medias de las poblaciones; es decir, que se puede realizar el procedimiento de limpieza a 4 barg o 6 barg. Como referencia en los gráficos de la prueba de hipótesis encontrada en la sección de anexos, se identificó como 1 la limpieza a 4 barg y como 2 la limpieza a 6 barg.

4.4.1. Concentraciones de elementos versus tiempo

Las concentraciones en ppm fueron tabuladas para cada uno de los elementos en los tres muestreos del procedimiento: antes, durante y después de la limpieza ácida y la pasivación.

Tabla X. **Concentraciones de Fe, Ni, Cr y Mo en WFI antes del procedimiento de limpieza ácida a 4 barg y 75 °C**

Tiempo (min)	Fe (ppm)	Ni (ppm)	Cr (ppm)	Mo (ppm)
0	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02
10	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02
20	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02
30	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02

Fuente: elaboración propia.

Tabla XI. **Concentraciones de Fe, Ni, Cr y Mo en WFI durante el procedimiento de limpieza ácida a 4 barg y 40 °C**

Presión (barg)	Tiempo (min)	Fe (ppm)	Ni (ppm)	Cr (ppm)	Mo (ppm)
4	0	0,05	0,02	0,05	0,02
	5	0,98	0,15	0,11	0,21
	10	1,95	0,20	0,16	0,27
	20	2,65	0,20	0,17	0,28
	30	2,71	0,21	0,18	0,29
6	35	2,70	0,22	0,18	0,29
	40	2,75	0,24	0,18	0,30
	45	2,73	0,23	0,17	0,32
	50	2,78	0,24	0,18	0,31
	60	2,75	0,23	0,18	0,30

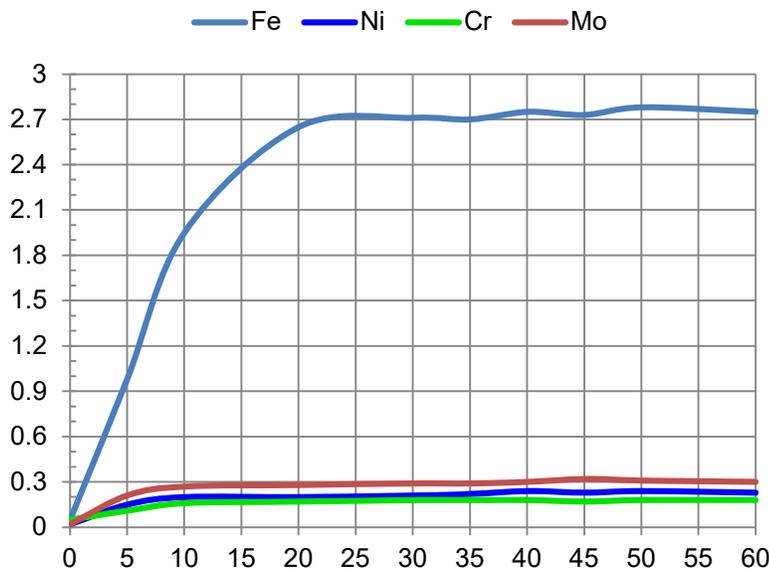
Fuente: elaboración propia.

Tabla XII. **Concentraciones de Fe, Ni, Cr y Mo en WFI después del procedimiento de limpieza ácida a 4 barg y 75 °C**

Tiempo (min)	Fe (ppm)	Ni (ppm)	Cr (ppm)	Mo (ppm)
0	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02
10	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02
20	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02
30	< 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,02

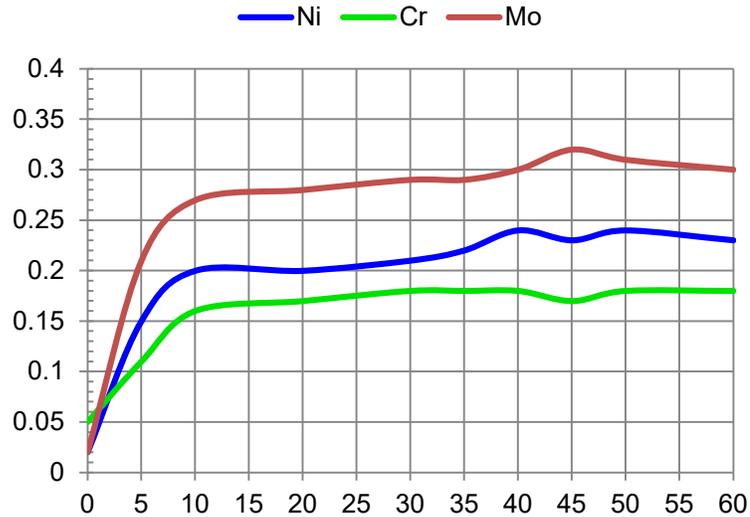
Fuente: elaboración propia.

Figura 28. **Tiempo de limpieza en min (X) versus concentración de elementos en ppm (Y)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 29. **Tiempo de limpieza en min (X) versus concentración de elementos en ppm (Y), ampliada para el Ni, Cr y Mo**



Fuente: elaboración propia.

4.4.2. Concentración CO₂ media en la sala

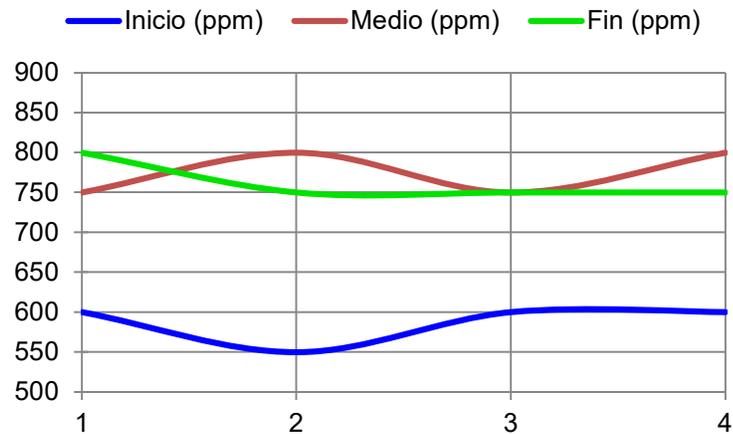
En la tabla XIII se muestra la tabulación de los valores obtenidos con la bomba Accuro® Dräger, mediante tubos colorimétricos *Carbon Dioxide 100/a*.

Tabla XIII. **Concentración de CO₂ en la sala WFI a 20 °C**

Toma	CO ₂ inicio turno (ppm)	CO ₂ mitad turno (ppm)	CO ₂ fin turno (ppm)
1	600	750	800
2	550	800	750
3	600	750	750
4	600	800	750
Valor medio	587,5 ± 58,75	775 ± 77,50	762,5 ± 76,25

Fuente: elaboración propia.

Figura 30. **Número de toma (X) versus concentración de CO₂ en ppm (Y), para el inicio, mitad y fin de un turno productivo en la sala WFI**



Fuente: elaboración propia.

4.4.3. Incertidumbre de la medición

La incertidumbre de los métodos analíticos es igual al valor reportado en la validación de cada uno de ellos. Este valor será utilizado para reportar junto con el valor obtenido en cada medición:

Tabla XIV. **Incertidumbres de medición para cada metodología**

No.	Metodología	Incertidumbre (ppm)	Incertidumbre (%)
1	Prueba de Fe	± 0,018	N/A
2	Prueba de Ni	± 0,030	N/A
3	Prueba de Cr	± 0,015	N/A
4	Prueba de Mo	± 0,010	N/A
5	Tubos CO ₂	N/A	± 10

Fuente: elaboración propia.

4.5. Eficiencia de la pasivación

Se calcula comparando el valor máximo de los elementos disueltos con el valor máximo disuelto inicial en WFI reportado en literatura; es una aproximación por la falta de metodología para trazas en ng/l.

Tabla XV. Eficiencias por elemento

Valor	Fe	Ni	Cr	Mo
Disolución literatura (ppm)	0,02	0,0038	0,0005	0,0084
Disolución máxima (ppm)	2,78 ± 0,018	0,24 ± 0,030	0,18 ± 0,015	0,32 ± 0,010
Eficiencia (%)	99,28	98,41	99,72	97,37

Fuente: elaboración propia.

4.5.1. Comparación de concentraciones

Se puede observar que el elemento con mayor concentración en los depósitos de *rouge* fue el Fe, con una concentración máxima de 2,70 ppm; el Ni, Cr y Mo se encuentran en proporciones semejantes por debajo de 0,30 ppm. Todos los depósitos de los elementos fueron removidos con eficiencias superiores al 97 %, comparados con el valor teórico presentado en la literatura del tema.

4.6. Elaboración del procedimiento correctivo

El procedimiento correctivo abarca la elaboración de un procedimiento operativo estándar perteneciente al Departamento de Tratamiento de Aguas.

4.6.1. Procedimiento operativo estándar

El procedimiento fue presentado ante el Sistema de Gestión de la Calidad luego de haber documentado la capacitación y difusión de este. Se obtuvieron copias controladas que fueron colocadas en el punto de trabajo.

4.6.2. Inclusión en el programa de mantenimiento preventivo

Se trabajó con el área de datos maestros de SAP, para que se incluyera el paso de limpieza ácida y la pasivación en el plan de mantenimiento preventivo del sistema WFI.

4.7. Elaboración de la propuesta preventiva

Está basada en la eliminación total del CO₂ de ingreso al sistema HVAC mediante contacto con NaOH. Es un sistema que se adquiere en el mercado de América del Norte o Sudamérica.

4.7.1. Diseño del sistema de remoción de CO₂

Los sistemas de remoción de CO₂ han sido diseñados para su uso en cualquier instalación con envoltura estanca a los gases, que debe ser completamente cerrada en situaciones peligrosas. Se adapta a la entrada del aire del sistema HVAC para eliminar el CO₂ ambiental y así reducir la concentración media en la sala productiva.

Figura 31. Sistema de remoción de CO₂ para acoplar en HVAC



Fuente: FORAN. *Remoción de CO₂*. www.foran.com.br/es/productos/sistemas-de-eliminacion-de-co2. Consulta: junio de 2020.

4.7.2. Costos operativos presupuestables

En los presupuestos *OpEx*, se determinó que cada departamento debe presupuestar lo detallado en la siguiente tabla cada dos años y considerar un *lead time* promedio de 6 meses para cada material:

Tabla XVI. Presupuesto *OpEx* procedimiento de pasivación

No.	Descripción	Valor (Q)	Proveedor
1	Servicio de pasivación con materiales	35 000,00	Genesis
2	<i>Test</i> para análisis de elementos	7 436,24	Merck
3	Kit de tubos colorimétricos Dräger	1 900,00	Elex
	Total	44 336,24	

Fuente: elaboración propia.

4.8. Capacitación

Debido a que el personal de Tratamiento de aguas ya se encuentra dentro de un programa TPM, la curva de aprendizaje fue rápida porque realizan otros

procedimientos similares de mantenimiento y poseen conceptos de mecánica, análisis y productividad.

4.8.1. Personal operativo

Se capacitó al personal operativo de las áreas de Mantenimiento y Tratamiento de Aguas de las dos plantas de producción del grupo en Guatemala.

4.8.2. Ampliación del procedimiento al resto de plantas de la empresa

El alcance del procedimiento se amplió para todos los sitios de producción del grupo en Guatemala. Actualmente son dos plantas: en una poseen un sistema WFI, y, en la otra, un sistema PW; sin embargo, el procedimiento es aplicable para ambos tipos de agua para uso farmacéutico.

5. MEJORA CONTINUA

Como parte del sistema documental del Departamento de Tratamiento de Aguas, este procedimiento, como las técnicas analíticas y sus tendencias, está sujeto a revisiones periódicas para encontrar oportunidades de mejora. Todas las oportunidades que brinden mejoras en el costo presupuestado y que brinden iguales o mejores resultados, forman parte de este proceso de mejora continua. También se incluyen actualizaciones de los estándares y de nuevas tecnologías emergentes.

5.1. Estadísticas

Los gráficos de control de las variables presentados de forma mensual al director técnico del departamento son una buena herramienta propuesta para dar garantía del funcionamiento del sistema y poder evaluar, junto con el área de calidad, si existen oportunidades de mejora al proceso desarrollado; es decir, si existiera algún cambio al estándar ASTM A380 o si se presentaran en el mercado otras opciones de análisis de menor costo con igual o mejor efectividad, por ejemplo.

5.1.1. Monitoreo de metales en WFI

Se estableció que el método fotométrico sea utilizado una vez al mes para garantizar su cumplimiento entre procedimientos de limpieza. Como mejora continua, se recomienda solicitar al área de Investigación y desarrollo, que ingrese la determinación de trazas de elementos Fe, Ni, Cr y Mo en agua WFI en su Programa de validación de metodologías.

5.1.2. Monitoreo de nivel de dióxido de carbono

Cada año, durante la recalificación del sistema HVAC de la sala del sistema de producción y distribución de WFI, se sugiere llevar un histórico gráfico.

5.2. Auditorías internas

Son una perfecta forma de encontrar mejoras en los procesos mediante un sistema de acciones correctivas y preventivas; por buenas prácticas de manufactura, son realizadas al menos una vez al año.

5.3. Auditorías externas

Al igual que las auditorías internas, estas son una fuente de oportunidades de mejora al proceso; se realizan a solicitud del interesado y pueden llevarse a cabo cada 2 o 5 años.

5.3.1. Preparación de soportes documentales auditables

Es importante que los registros y soportes documentales del proceso se almacenen al menos durante un periodo de cinco años, dado que pueden ser solicitados en auditorías internas o externas.

5.4. Costo beneficio

Como se indicó en el apartado de Presupuesto, cada dos años el costo de realizar el procedimiento de limpieza y pasivación es en promedio de Q 45 000. Si se ejecuta la inversión del sistema de eliminación de CO₂ ambiental con un valor de Q 350 000 (valor para un ambiente del volumen de la sala de producción

de WFI), se ampliará el tiempo de vida útil del activo, porque no se presentarán fallas en los sistemas neumáticos, oxidación de las superficies del equipo, entre otros.

5.4.1. Cálculo del beneficio de la propuesta

El valor en el mercado de un sistema de producción por termocompresión y distribución de WFI a una tasa de 1 500 l/h con un almacenamiento de 8 000 l, es de 1,5 millones de dólares, en promedio. El tiempo estimado de vida útil que garantizan los fabricantes (si se realizan los mantenimientos preventivos en tiempo y el sistema se opera acorde a sus recomendaciones) es de hasta 20 años. En ese periodo se gastaría un total de Q 450 000 (58 000 USD) en *OpEx* por concepto de limpieza y pasivación. La inversión de un fotómetro promedio es de 8 000 USD y una bomba para medición de gases cuesta, en promedio, 1 500 USD. El total del costo es de 67 500 USD.

Estas medidas, acordes a la literatura, pueden hacer que la vida del activo fijo aumente como mínimo en un 10 %, que para el promedio de vida útil reportado por los fabricantes sería dos años más. Dividiendo el valor del sistema WFI en el total de años de vida útil, proporciona un valor de 75 000 USD / año; en dos años 150 000 USD. Este sería el beneficio teórico asumiendo que no existe un incremental por cambio de precios en el tiempo. De tal cuenta, la relación costo beneficio se detalla a continuación.

Aplicando únicamente medidas correctivas:

$$\text{Relación (Beneficios / Costos)} = (150\,000 \text{ USD} / \sim 67\,500 \text{ USD}) = 2,22$$

Aplicando únicamente medida preventiva:

$$\text{Relación (Beneficios / Costos)} = (150\,000 \text{ USD} / \sim 45\,000 \text{ USD}) = 3,22$$

Esto indica que por cada dólar en costo se obtendrá un beneficio de 3,22 USD al aplicar las medidas preventivas del procedimiento contra un 2,22 USD por cada dólar invertido en las medidas correctivas. Estos valores pueden optimizarse aplicando mejora continua y buscando:

- Mejora en el *OpEx* a través de eventos de licitación.
- Ampliación de la frecuencia de pasivación a 3 o 4 años, si se evidencia entre las primeras pasivaciones que los depósitos de *rouge* han disminuido considerablemente como para ampliar la frecuencia.
- Instalación del sistema de eliminación e inversión mediante proceso *CapEx*.

CONCLUSIONES

1. Luego de estudiar bibliográficamente el fenómeno de formación de *rouge*, se determinó como medida preventiva el uso de limpieza ácida y pasivación, acorde a ASTM A380, y, como medida correctiva, el proyecto de instalación de un sistema para la eliminación del CO₂ ambiental.
2. Mediante fotografías antes y después del procedimiento correctivo, se verificó el nivel de *rouging* en el sistema de producción y distribución de WFI, encontrándose este en todas las superficies en contacto con WFI, incluyendo el sistema de generación y distribución de vapor puro.
3. La limpieza ácida y pasivación, propuestas en la medida preventiva, eliminaron los depósitos de *rouge* de los cuatro elementos analizados con eficiencias superiores al 97 %.
4. Al aplicar el procedimiento ASTM A380, no existe diferencia significativa en aumentar la presión del sistema para mejorar la disolución de los depósitos formados por *rouging* en la ejecución de la limpieza ácida y pasivación. La presión operativa de diseño para mantener el flujo turbulento en el sistema es suficiente.
5. Se elaboró el instructivo GTM-IN-TA-000019, tomando como referencia los lineamientos del estándar ASTM A380. El costo beneficio de implementar el procedimiento preventivo posee una relación de 3,22; esto indica que, por cada dólar (Q 7,70), en costo se obtendrá un beneficio de 3,22 USD (Q 26,00) al aplicar las medidas preventivas del procedimiento.

6. El costo beneficio de implementar la propuesta correctiva, proporciona una relación de 2,22 USD (Q 17,00) por cada dólar invertido (Q 7,70); esto evidencia que, a largo plazo, económicamente es mejor invertir en el sistema de eliminación de CO₂ y aplicar las medidas correctivas una única vez o en periodos más prolongados.

7. Se evidenció que las concentraciones de los metales pesados más representativos como depósitos de *rouge* (Fe, Ni, Cr y Mo) se encontraban en concentraciones menores a 0,1 ppm antes y después de realizar el procedimiento preventivo ASTM A380; sin embargo, no se logró cuantificar la concentración de estos dada la sensibilidad del método analítico disponible.

RECOMENDACIONES

1. Debido a que sólo se podía realizar una pasivación en un rango de temperatura de 21 a 38 °C durante 60 min, porque el *rouge* depositado fue disuelto, que, en el próximo mantenimiento en diciembre del año 2020, el procedimiento sea realizado a una temperatura en el rango de 49 a 71 °C durante 30 min. Así se podrá contar con información para realizar una prueba estadística y verificar si existe alguna diferencia significativa en el uso de mayor temperatura y menor tiempo.
2. De ser posible, utilizar absorción atómica como sustituto de espectrometría UV-VIS para la cuantificación de los metales pesados antes y después de la limpieza ácida. Con esta técnica instrumental es posible cuantificar niveles de trazas de elementos ($\mu\text{g/l}$), en lugar de partes por millón (mg/l), como el método utilizado en este trabajo donde solo se pudo reportar un valor menor o igual al límite inferior de cuantificación.
3. Todos los procedimientos de pasivación descritos en el ASTM A380 deben ser supervisados por profesionales competentes y debe ser emitido un permiso de trabajo por la Unidad de Seguridad Industrial de cada empresa. Adicional, la adquisición de los ácidos y bases, por encontrarse dentro del listado de productos controlados en Guatemala por ser precursores, debe seleccionarse a un proveedor que posea los permisos para realizar la compra y manejo de estos.

BIBLIOGRAFÍA

1. AXPUAC CORADO, Selvin Adán. *Caracterización de material particulado menor a 10um -PM10- colectando en dos puntos de muestreo*. Trabajo de Graduación de Lic. Química. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, 2005. 68 p.
2. IBARRA, Mauricio; NÚÑEZ, Eduardo; HUERTA, José. *Manual Aceros Inoxidables*. Chile: INDURA, 2012. 72 p.
3. International Society for Pharmaceutical Engineering ISPE. *Baseline Guide: Volume 4 - Water and Steam Systems*. Estados Unidos: ISBN-13: 978-1936379286, 2011. 264 p.
4. _____. *Good Practice Guide: Maintenance*. Estados Unidos: ISBN 1-931879-56-7, 2009. 108 p.
5. _____. *Good practice guide: Sampling Pharma Water, Steam, & Process Gases*. Estados Unidos: ISBN 9781936379897, 2016. 122 p.
6. MATHIESEN, Troels. *Effects of gas atmosphere and surface quality on rouging of three stainless steels in WFI*. NACE Corrosion 2003, Paper 03074 San Diego, CA. Dinamarca: FORCE Technology, 2003. 17 p.

7. _____ . *Rouging of Stainless Steel in WFI Systems - Examples and Present Understanding*. NACE Corrosion 2007, Paper 07193 Nashville, TN. Dinamarca: FORCE Technology, 2007. 16 p.
8. Normalización española UNE. *Stainless steels - Part 1: List of stainless steels UNE-EN 10088-1:2015*. España: UNE, 2015, 70 p.
9. SMITH, William. *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales*. México: Mc Graw Hill, cuarta edición, ISBN 970-10-5638-8, 2004. 1 033 p.
10. Sociedad americana para pruebas y materiales ASTM. *Standard Practice for Cleaning, Descaling, and Passivation of Stainless Steel Parts, Equipment, and Systems ASTM A380/A380M-17*. Estados Unidos: ASTM International, 2017. 13 p.
11. The American Society of Mechanical Engineers. *BPVC Section VIII-Rules for Construction of Pressure Vessels Division 1*. Estados Unidos: ASME ISBN 9780791872871, 2019. 796 p.
12. TVERBERG, J.C. *Rouging of Stainless Steel in WFI and High Purity Water Systems*. Alemania: Düsseldorf, 2000. 33 p.

APÉNDICES

Apéndice 1. Estadísticos descriptivos

Estadísticos descriptivos: Fe_1; Ni_1; Cr_1; Mo_1

Estadísticas

Variable	N	N*	Media	Error estándar de la media	Desv.Est.	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Fe_1	5	0	1.668	0.511	1.142	0.050	0.515	1.950	2.680	2.710
Ni_1	5	0	0.1560	0.0356	0.0796	0.0200	0.0850	0.2000	0.2050	0.2100
Cr_1	5	0	0.1340	0.0242	0.0541	0.0500	0.0800	0.1600	0.1750	0.1800
Mo_1	5	0	0.2140	0.0505	0.1128	0.0200	0.1150	0.2700	0.2850	0.2900

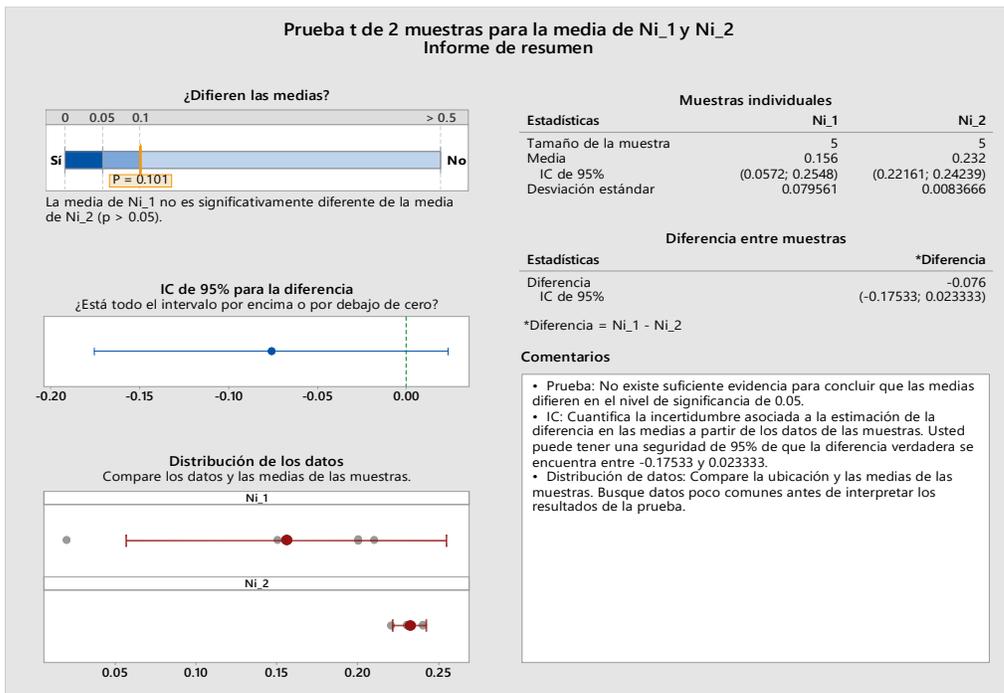
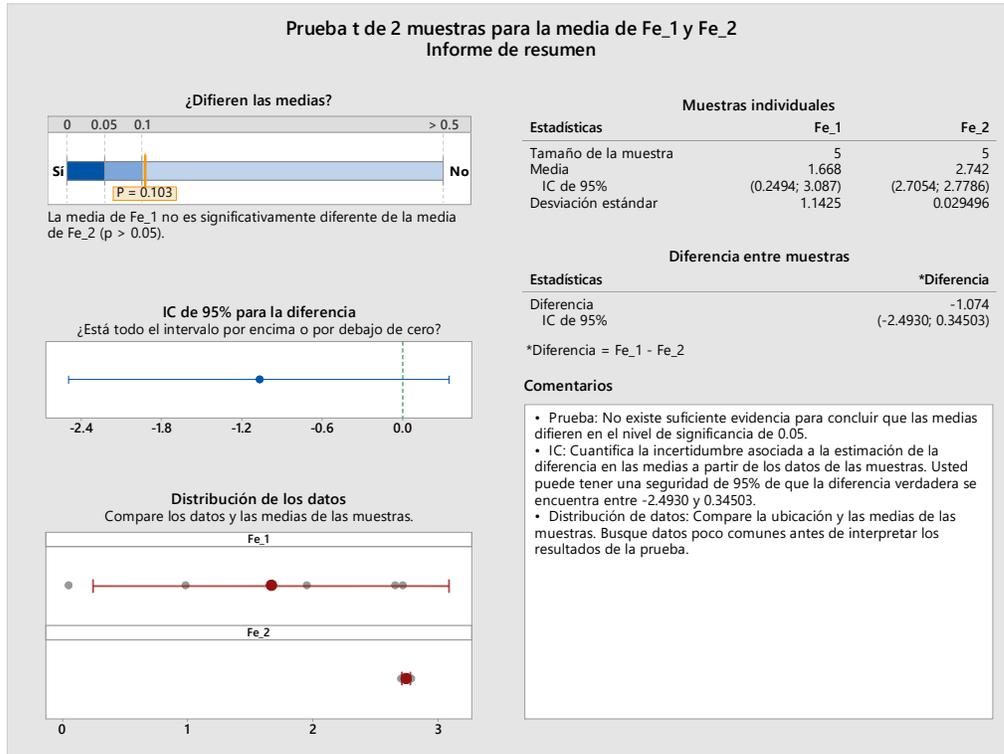
Estadísticos descriptivos: Fe_2; Ni_2; Cr_2; Mo_2

Estadísticas

Variable	N	N*	Media	Error estándar de la media	Desv.Est.	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Fe_2	10	0	2.205	0.300	0.949	0.050	1.708	2.705	2.750	2.780
Ni_2	10	0	0.1940	0.0211	0.0667	0.0200	0.1875	0.2150	0.2325	0.2400
Cr_2	10	0	0.1560	0.0136	0.0430	0.0500	0.1475	0.1750	0.1800	0.1800
Mo_2	10	0	0.2590	0.0282	0.0892	0.0200	0.2550	0.2900	0.3025	0.3200

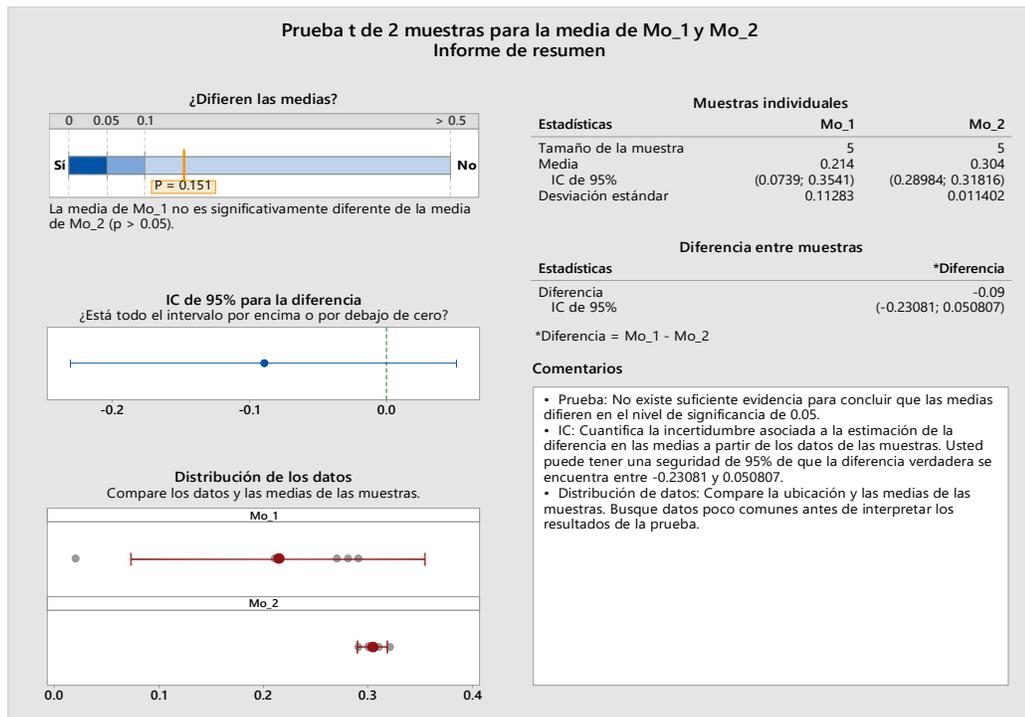
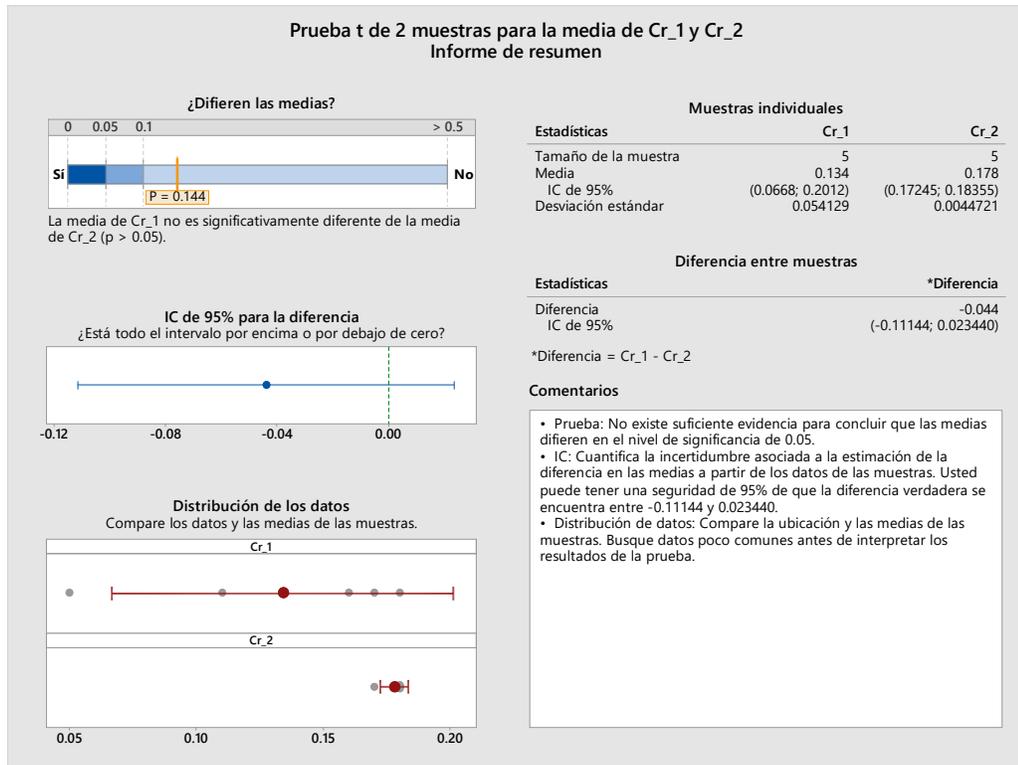
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2. Prueba de hipótesis t para Fe y Ni



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 3. Prueba de hipótesis t para Cr y Mo



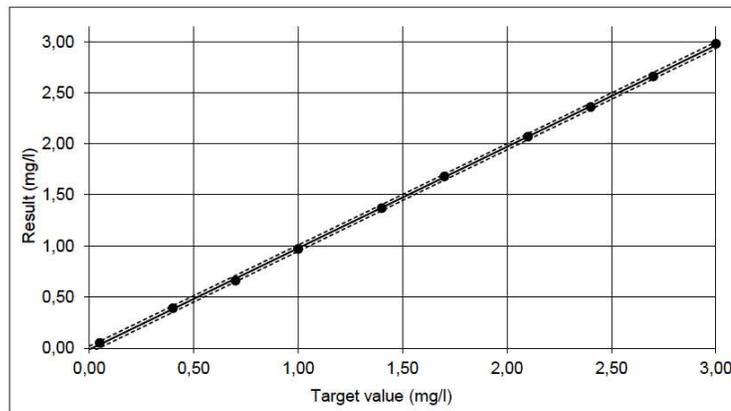
Fuente: elaboración propia.

ANEXO

Anexo 1. Informe de validación metodología Test Cr Spectroquant®

		n = 10	
Cat.No. / Art.Nr. / Art. Nro.	1.14758.0001	Target value Sollwert Valor nominal (Standard / Patrón) mg/l Cr	Result Messergebnis / Resultado (Standard / Patrón) mg/l Cr
Measuring Range / Messbereich / Intervalo de medida	0,05 - 3,00 mg/l Cr		
Lot no. / Charge-Nr. / Lote nro.	HC729164	0,05	0,05
Expiry date Verwendbarkeit / Fecha de caducidad	2020/06/30	0,40	0,39
Standard / Standard / Patrón	Chromate standard 1.19780 Lot HC42982380	0,70	0,66
Photometer / Photometer / Fotómetro	Reference / Referenz / Referencia	1,00	0,97
Wavelength / Wellenlänge / Longitud de onda	550 nm	1,40	1,37
Cell / Küvette / Cubeta	10 mm	1,70	1,68
Tester / Prüfer / Verificador	Fr. Brandner	2,10	2,07
Date / Datum / Fecha	2017/06/12	2,40	2,36
File / Datei / Fichero	1147580001_HC729164_EN	2,70	2,66
		3,00	2,98

Calibration Function / Kalibrierfunktion / Función de calibración ISO 8466-1 / DIN 38402 A51	Target value Sollwert Valor nominal	Lot value Chargenwert Valor del lote		
Slope / Steigung / Pendiente	Tolerance +/- / Tolerancia	1,00 ± 0,03	0,99	✓
Ordinate segment / Ordinatenabschnitt / Intersecto en ordenadas			-0,02	
Reagent blank / Reag.blindwert / Valor en blanco del react	Tolerance +/- / Tolerancia	0,000 ± 0,015 A	0,000 A	✓
Confidential interval (P=95%) Vertrauensbereich (95% Wahrscheinlichkeit) / Intervalo de confianza (95 % de probabilidad)		± 0,08 mg/l	± 0,03 mg/l	✓
Standard Deviation of the Method Verfahrensstandardabweichung / Desviación estándar del procedimiento			± 0,012 mg/l	✓
Variation Coefficient of the Method Verfahrensvariationskoeffizient / Coeficiente de variación del procedimiento		± 2,5 %	± 0,8%	✓



Fuente: Merck. Spectroquant® Test Cromatos. Lote: HC729164.

