



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
Departamento de Ciencia de los Alimentos
y Tecnología Química

PUESTA EN MARCHA DE SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA PARA USO
EN PRODUCTOS COSMÉTICOS Y EVALUACIÓN DE CAPACIDAD DE
VALIDACIÓN.

Unidad de Práctica Profesional para optar al Título de Químico Farmacéutico

SEBASTIÁN RODRIGO DÍAZ FLORES

PROFESOR SUPERVISOR
Prof. Cristián Tapia Villanueva
Dpto. de Ciencia de los Alimentos
y Tec. Química
Laboratorio de Operaciones
Unitarias
Universidad de Chile

MONITOR DE PRÁCTICA
Q.F. Helena Pérez Carrasco
Directora Técnica
Laboratorios Bellcos

Santiago, Chile
2012

DEDICATORIA

A mis padres Luisa y Eduardo por todo el esfuerzo que han puesto en sacar nuestra familia adelante.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por todo el apoyo que me han dado durante mi vida.

A mi familia por todo el amor que me han brindado.

A mis amigos y compañeros por las alegrías y tristezas compartidas.

A mis profesores que tanto empeño pusieron en enseñarme lo necesario para desarrollarme como persona.

A mi monitora de práctica Helena Pérez por abrirme una oportunidad para comenzar mi camino en el mundo laboral.

A todos los trabajadores de Laboratorios Bellcos por su buena voluntad en apoyarme durante mi práctica profesional.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS	III
TABLA DE CONTENIDO	IV
TABLA DE FIGURAS.....	V
RESUMEN.....	VI
1 RESEÑA DEL LABORATORIO	1
2 INTRODUCCIÓN.....	2
2.1 PLANTAS DE PRODUCCIÓN DE AGUA	3
2.2 ESPECIFICACIONES PARA EL AGUA DE USO COSMÉTICO	4
3 OBJETIVOS.....	7
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	7
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
4 DESARROLLO.....	8
4.1 PUESTA EN MARCHA DE PLANTA DE PURIFICACIÓN DE AGUA	8
4.1.1 <i>Diseño de la planta</i>	8
4.1.2 <i>Pretratamiento</i>	8
4.1.3 <i>Tratamiento final</i>	10
4.1.4 <i>Verificación que equipos cumplan con las capacidades del diseño</i>	15
4.1.5 <i>Control de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos durante la producción de agua</i>	16
4.1.6 <i>Resultados de análisis de parámetros dentro de la planta</i>	19
4.1.7 <i>Desviaciones solucionadas durante la puesta en marcha.</i>	25
4.1.8 <i>Procedimientos realizados para la operación y control de la planta</i>	25
4.2 EVALUACIÓN Y BASES PARA IMPLEMENTAR VALIDACIÓN GMP.....	28
4.2.1 <i>Importancia de un plan maestro de validación para implementar una validación GMP</i>	28
4.2.2 <i>Evaluación según “Guía para las inspecciones de orden general a los establecimientos sometidos a control sanitario por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH)” (libro naranja del ISP).</i>	29
4.2.3 <i>Requerimientos GMP para la producción de agua farmacéutica</i>	30
4.2.4 <i>Desviaciones de recomendaciones GMP</i>	33

4.2.5	<i>Modificaciones necesarias para implementar validación y lograr que la planta siga recomendaciones GMP</i>	35
5	DISCUSIÓN	38
6	CONCLUSIONES	40
7	BIBLIOGRAFÍA	41
8	ANEXOS	43

TABLA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de la planta.....	14
Figura 2 - Medición de la conductividad dentro del sistema de purificación en escala logarítmica.	19
Figura 3 - Medición del pH dentro del sistema de purificación	20
Figura 4 - Medición de la dureza dentro del sistema de purificación	21
Figura 5 - Medición de cloro libre dentro del sistema de purificación	22
Figura 6 - Medición del recuento de aerobios mesófilos dentro del sistema de purificación	23
Figura 7 - Medición del recuento de posibles microorganismos patógenos dentro del sistema de purificación	24
Figura 8 - Modificaciones del diseño original para cumplir con recomendaciones GMP:..	37
Tabla 1 - Especificaciones para el agua de fabricación de cosméticos	6
Tabla 2 - Parámetros que deben cumplir los equipos para considerarse bien instalados.	15
Tabla 3 - Resumen de puntos de muestreo de parámetros dentro de la planta*	18
Tabla 4 - Procedimientos de análisis	18

RESUMEN

El siguiente trabajo corresponde a la unidad de práctica profesional realizada en Laboratorios Bellicos, esta empresa adquirió un nuevo sistema de producción de agua que utilizará en la fabricación de cosméticos.

El objetivo del trabajo, requerido por la empresa, es realizar el proceso de puesta en marcha del sistema de producción de agua para asegurar que su instalación de parte del proveedor sea correcta y desarrollar los procedimientos que lograrán que la producción se realice según las indicaciones del fabricante. También se solicitó realizar una evaluación de validación para observar cómo se podría adecuar la producción de agua en base a la GMP farmacéutica que es la norma más estricta para sistemas de producción de agua industrial.

Para lograr los objetivos de la puesta en marcha, se desarrolló una evaluación de cada equipo que componía el sistema. Esto se hizo midiendo parámetros de entrada y salida del agua. Esta debía cumplir lo declarado por el fabricante en aspectos como la dureza, conductividad, recuento microbiológico, cloro libre y turbiedad. Durante el proceso se detectaron algunas desviaciones con respecto al diseño original, que podrían afectar la calidad del agua a futuro y se desarrollaron las acciones correctivas necesarias. También se realizaron los procedimientos necesarios para mantener la producción bajo control.

Para lograr el segundo objetivo, la evaluación de capacidad de validación farmacéutica, se observaron diferentes recomendaciones de la GMP farmacéutica y la ISPE en el documento Baseline Guides Vol. 4; Water and Steam Systems, la cual dio como resultado que el diseño tenía desviaciones con respecto a estas normas y se propusieron modificaciones que permitieran cumplir con los requerimientos exigidos.

En conclusión, se logró que el sistema de producción de agua funcionara correctamente según las especificaciones del fabricante y se elaboraron los procedimientos necesarios para que los operarios puedan manejar el equipo de manera correcta. Con respecto a la evaluación de validación se logró determinar las desviaciones que el sistema posee con respecto a la norma y se proponen los cambios necesarios para lograr cumplir con el estándar farmacéutico.

1 RESEÑA DEL LABORATORIO

Laboratorios Bellcos, anteriormente llamado laboratorio Campbell, comenzó sus funciones el año 2004 como maquilador de cosméticos para empresas emprendedoras, que desean producir líneas de cosméticos por primera vez o para grandes empresas farmacéuticas que necesiten delegar parte de su producción. En Bellcos confluyen varias marcas y productos, debido a esto son muchas las empresas interesadas en la calidad de éstos.

La empresa se encuentra ubicada en Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva N° 4500 en la comuna de Renca. Los principales productos fabricados son emulsiones, jabones, champús y talcos, entre otros. La zona de fabricación de la empresa cuenta con 3 salas de emulsiones que en conjunto abarcan aprox. 150 m², una sala de labiales de aprox. 50m², una sala donde se fabrican talcos de aprox. 30m², una sala de fabricación de colonias de aprox. 50m², una sala de lavado que utiliza agua potable y una sala de depósito de insumos para trabajo, que en conjunto miden aprox. 50m². Anexo a todas estas áreas se encuentran la zona de envasado de aprox. 500 m² en las cuales se encuentran los equipos necesarios para el fraccionamiento y envasado de las emulsiones en sus distintas presentaciones, una sala de envasado de labiales independiente y una sala de fraccionamiento de talco independiente.

Laboratorios Bellcos adquirió una nueva planta de purificación de agua y fue instalada en Junio del 2011, se encuentra ubicada en la sala de máquinas de la empresa que se encuentra contigua a la sala de fabricación, en ella se encuentran también otros equipos como extractores y compresores de aire para desarrollar fuerza mecánica en los equipos de la planta, entre otras unidades.

2 INTRODUCCIÓN

La empresa tiene como objetivo mantener un buen control de la planta productora de agua y asegurar que se cumplan las especificaciones de calidad del agua consistentemente. Para lograr esto se realizaron dos tareas: la primera consistió en hacer la puesta en marcha de la planta de producción de agua para productos cosméticos, la cual fue instalada por la empresa Aguasin y, posteriormente, se realizó una evaluación de validación, en la cual se estableció la capacidad de la planta para ser validada bajo la norma Good Manufacturing Practice (GMP) farmacéutica y los cambios necesarios para lograr este estatus. Aunque la GMP cosmética no exige realizar esta tarea, para este trabajo se consideró útil esta evaluación para adecuar la producción de agua en base al mejor estándar posible como lo es la GMP farmacéutica.

El concepto de “puesta en marcha”, no está definido en la GMP cosmética, se encuentra en la GMP farmacéutica y ésta lo describe como “la instalación, ajustes y pruebas que aseguren que los nuevos equipos cumplen con los requerimientos especificados por el usuario y las capacidades descritas por el diseñador”¹. Esta tarea satisface la necesidad que tiene la empresa de asegurar la correcta instalación de los equipos. En este trabajo la planta ya había sido instalada cuando se comenzó con la puesta en marcha, por lo tanto aquí solo se limita a ajustar y probar que los equipos cumplen con las especificaciones del diseño declaradas por el proveedor en cuanto a dureza, concentración de cloro libre, conductividad y turbiedad.

La validación se define como “Acción de demostrar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método realmente y consistente conduce a los resultados esperados”², ésta es la base de la GMP farmacéutica para asegurar la calidad de los productos, ya que certifica que todas las partes de la producción de agua tendrán la capacidad de hacer las tareas para lo que fueron diseñadas. Un proceso de validación sólo puede comenzar si se comprueba que su diseño permite un resultado consistente. Para la producción de agua los requerimientos que hace al diseño permiten saber si el proceso logrará consistencia o no. Actualmente, para la validación de la producción de agua la GMP cosmética no da

¹OMS - GMP. Comité de expertos en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, informe 40, Ginebra, 2006. Página 109.

² OMS - GMP. Comité de expertos en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, informe 40, Ginebra, 2006. Página 111.

pautas concretas sobre qué especificaciones debe cumplir. En cambio en la GMP de la industria farmacéutica ⁽¹⁾ y, más en detalle en su reporte técnico sobre el agua farmacéutica ⁽²⁾, da requerimientos específicos para los sistemas producción de agua farmacéutica como materiales de construcción, sistemas de sanitización, técnicas para el control de biocontaminación, entre otros. Esta pauta complementada con las recomendaciones de organismos especializados, como la International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) en su documento Baseline Guides Vol. 4 Water and Steam Systems ⁽³⁾, proporcionan un punto de vista objetivo en la evaluación de la capacidad de los equipos, red de distribución y almacenamiento para cumplir consistentemente con la calidad de agua que se busca. Y aunque estas normas están pensadas para la producción de agua purificada, definida por la United States Pharmacopeia (USP), también se pueden aplicar para optimizar un sistema de producción de agua no compendial, como el agua de fabricación de cosméticos, ya que estas normas ponen el foco en evitar la contaminación microbiológica principalmente.

2.1 Plantas de producción de agua

La mayor cantidad de información que se encuentra disponible sobre la producción de agua se basa en la producción farmacéutica. Estos diseños resguardan la calidad fisicoquímica, optimizan la vida útil de la planta y, por sobretodo, intentan resguardar la calidad microbiológica. El principal problema que afecta a las plantas de tratamiento de agua purificada es la contaminación microbiológica, debido a que ésta no posee ningún preservante para evitar que se contamine, ya que se le ha eliminado todo el cloro que proporcionaba esta protección. La biocontaminación produce dos problemas importantes, el primero es que se contamina el producto terminado y el segundo es que la contaminación se pueda adherir en forma de biofilm a las paredes de las tuberías. Esta forma de contaminación es muy difícil de eliminar con los sanitizantes empleados actualmente y podría provocar que se deba cambiar toda la red de distribución de agua ⁽⁴⁾.

Generalmente las plantas de agua farmacéutica tienen 2 partes importantes, el pretratamiento y el tratamiento final ⁽³⁾. El pretratamiento está compuesto por todos los procesos en que al agua se le quitan elementos que pueden ser dañinos a largo plazo para los equipos del tratamiento final. Los compuestos dañinos que generalmente producen problemas son los sedimentos que traslada el agua, la dureza del agua que

corresponde a los iones Magnesio (Mg^{++}) y Calcio (Ca^{++}) los cuales producen incrustaciones en las tuberías o se pueden depositar en la membrana de los sistemas de filtración y también se elimina el cloro proveniente de la potabilización del agua que genera daño en las membranas del filtro de osmosis inversa.

Con el tratamiento final se logran las especificaciones del agua que se utilizará para la producción y esto se hace quitando la mayor parte de las sales disueltas. Hay muchas formas de hacerlo, las más extendidas son la utilización de resinas de intercambio iónico, osmosis inversa, destilación, entre otras.

Durante todo el proceso de purificación se debe resguardar que el agua no se contamine microbiológicamente, esto se logra instalando lámparas UV, utilizando tuberías de materiales resistentes a la degradación y que tengan una superficie lisa que evita que se adhieran bacterias, también una construcción que evite que el agua entre en contacto con el aire ambiental, entre otras medidas.

Es importante realizar una planeación exhaustiva a la hora de realizar una planta de producción y distribución de agua farmacéutica. Se debe dejar establecida la calidad del agua y se debe consultar la legislación sanitaria, la especificación interna de control de calidad, los requerimientos del producto terminado. Después se debe dejar en claro la forma de utilización en los puntos de uso, para evaluar esto se debe observar la demanda, la presión necesaria, el caudal y presión de entrega. Otro aspecto son los globales del sistema tales como el costo, la necesidad de almacenamiento y la capacidad futura ⁽³⁾.

2.2 Especificaciones para el agua de uso cosmético

Como la primera tarea para comenzar con la puesta en marcha es establecer una especificación que cumpla con la legislación y con la nueva capacidad del equipo, es importante que las especificaciones sean realistas y capaces de asegurar productos finales de calidad.

La norma “Guía Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Cosméticos” ⁽⁵⁾, basada en la norma ISO 22716:2007, que rige la producción de

cosméticos en Chile, dicta lineamientos generales sobre los resguardos de calidad que deben tomar las empresas con respecto al agua para la fabricación de productos. La norma no es explícita en dictar especificaciones concretas que debe tener el agua, ni los requerimientos que debe tener el proceso de su producción para considerarse apta para el uso cosmético, la frase más importante que podemos rescatar de la norma es la siguiente: “Los equipos y sistemas de producción de agua deben proveer siempre una calidad de agua que garantice la conformidad del producto terminado.”³

Para responder entonces la pregunta ¿qué especificaciones debe cumplir el agua que necesitamos para desarrollar el trabajo diario?, debemos responder primero ¿qué características queremos que el producto final tenga?. El ISP establece ciertas especificaciones que en los cosméticos como producto terminado deben ser controladas⁽⁶⁾, algunas de estas especificaciones son el pH, el recuento total de unidades formadoras de colonias por gramo y características organolépticas. Cada producto en particular va a tener sus propias especificaciones, por lo tanto se requiere de un agua que cumpla una calidad suficiente para que los requerimientos de todos productos individuales se obtengan en los rangos que se desean. Las características que son implícitamente obligatorias en el agua de producción industrial cosmética son las necesarias para que el producto final cumpla con las especificaciones dispuestas por la ley para los cosméticos más exigentes, la cual dice que “los cosméticos del área ocular, que se encuentran en contactos con mucosas, productos para rasurar barbas y después de rasurarlas y cosméticos infantiles deben cumplir con las siguientes especificaciones microbiológicas:

- Aerobios mesófilos: no más de 500 u.f.c./g de producto.
- Hongos y levaduras: no más de 100 u.f.c./g de producto.
- Ausencia de microorganismos patógenos, comprendido con esto las bacterias: *E.coli*, *Salmonellas*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Estafilococos aureus*⁽⁶⁾

Por lo tanto, para la especificación de microbiológica se adoptó la misma que la empresa venía trabajando anteriormente, la cual dice que el agua no debe tener un recuento mayor a 100 u.f.c/ml de aerobios mesófilos y no debe tener microorganismos patógenos⁽⁷⁾.

³ Guía Técnica De Buenas Prácticas De Manufactura (GMP) Para La Industria De Productos Cosméticos, página 13.

La conductividad permite estimar la concentración de sólidos disueltos y fue establecida en máximo 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ debido a que ese es el valor mínimo que asegura el nuevo equipo que fue adquirido. La empresa antes de tener la nueva planta de producción de agua tenía una especificación de 17 $\mu\text{S}/\text{cm}$, por lo tanto, el agua disminuye significativamente la concentración de sales ⁽⁷⁾.

La especificación de pH es muy variable ya que un agua de tal grado de pureza puede cambiar fácilmente debido al dióxido de carbono presente en el aire que se disuelve en el agua ⁽³⁾, es por esto que el pH puede variar desde 5,0 a 7,0 y se deja ese rango como especificación.

La cantidad de litros de producción de agua fue establecida por la empresa en base al consumo de la jornada laboral, ésta fue la principal razón por la que la empresa compró este equipo y se determinó en 3.000 litros diarios.

En resumen, las especificaciones para el agua de fabricación que se adoptaron se observan en la tabla 1

Tabla 1 - Especificaciones para el agua de fabricación de cosméticos

Parámetros	Especificaciones
Conductividad	<5 $\mu\text{S}/\text{cm}$
pH	5,0 – 7,0
Aerobios Mesófilos	<100u.f.c./ml
Ausencia de microorganismos patógenos	Ausencia de <i>E. coli</i> , <i>Salmonellas</i> , <i>Pseudomonas aurogenosas</i> , <i>Estafilococcus aureus</i>
Producción	3000L de agua diarios

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Los objetivos generales de la práctica son:

- 1) Poner en marcha la planta de producción de agua para fabricación de cosméticos.
- 2) Evaluar y establecer las bases para implementar una validación en base a las recomendaciones de la GMP farmacéutica.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Puesta en marcha:
 - Observar en detalle el diseño de la planta estableciendo los parámetros que debe cumplir según el proveedor.
 - Verificación que equipos cumplan con parámetros del diseño.
 - Corrección de desviaciones detectadas.
 - Elaborar los procedimientos necesarios para mantener, operar y sanitizar la planta de producción de agua.
 - Generar los procedimientos necesarios para llevar un control de los parámetros relevantes durante la producción del agua como dureza, cloro libre y microbiología.
- 2) Evaluar y establecer las bases para implementar validación:
 - Establecer importancia de un plan maestro de validación para implementar una validación GMP.
 - Evaluar si planta sigue requerimientos de la GMP farmacéutica para la producción de agua.
 - Proponer cambios necesarios para lograr que la planta siga recomendaciones GMP farmacéutica.

4 DESARROLLO

4.1 Puesta en marcha de planta de purificación de agua

Como se definió en la introducción, la puesta en marcha consiste en la instalación y el aseguramiento que los nuevos equipos cumplen con los requerimientos del usuario y las capacidades descritas por el diseñador. Para poder asegurar que los equipos cumplirán con su objetivo se debe conocer el diseño de la planta, evaluar su buen funcionamiento y, además de estas tareas, elaborar los procedimientos necesarios para que la planta funcione correctamente a futuro.

4.1.1 Diseño de la planta

La empresa constructora de la planta es Aguasin. Esta empresa fue la que diseñó e instaló todos los equipos de producción de agua para que cumpla las especificaciones de la Tabla 1, ver página 6. El diseño de la planta antes dicha se puede ver gráficamente en la Figura 1, ver página 14.

La planta posee un pretratamiento y un tratamiento final, a continuación se describen los diferentes componentes de la planta, detallando su importancia y su impacto en las especificaciones finales. El detalle técnico de las especificaciones de los diferentes equipos se puede encontrar en el ANEXO 1.

4.1.2 Pretratamiento

a. Estanque

El primer punto donde llega el agua es un estanque de 1m³ de fibra de vidrio destinado para acumulación de agua potable. Cuando el agua comienza su tratamiento debe almacenarse para mantener un suministro constante para la regeneración de resinas y para la producción.

b. Filtro en profundidad

El proceso de filtración en profundidad tiene por objetivo eliminar las materias suspendidas en el agua y obtener un agua clarificada. Esta se basa en que el proceso utiliza dos capas filtrantes de arena de granulometría y peso específico diferentes, sostenidas por una capa soportante. Las impurezas contenidas en el agua quedan retenidas tanto en la superficie como en el interior del lecho filtrante ⁽⁸⁾. En general, el agua proveniente desde la red de agua potable no presenta turbidez visible, pero si puede arrastrar pedazos de plantas o pequeñas partículas del suelo que a simple vista no se ven y este equipo se encarga de eliminarlas.

c. Ablandador

Los iones calcio (Ca^{++}) y Magnesio (Mg^{++}) le confieren propiedades incrustantes al agua (dureza), este equipo elimina la dureza con el principio del intercambio iónico, que consiste en la sustitución de estos iones por Sodio (Na^+) ⁽⁹⁾. El objetivo de éste equipo es la entrega de agua con una dureza menor a 50 ppm medidos en concentración de Carbonato de calcio (CaCO_3).

La incrustación es un problema importante en el trabajo cotidiano de purificación de agua ya que los cristales que precipitan pueden romper las membranas de osmosis inversa o depositarse dentro de los tubos creando microambientes ideales para el desarrollo microbiano. A la larga la inversión inicial en un ablandador evita un mayor gasto en problemas derivados de la dureza en las membranas de osmosis inversa.

d. Filtro de carbono

El filtro de carbón activado tiene como objetivo la eliminación completa del cloro y de otros compuestos orgánicos que producen olor, color y sabor, obteniendo un agua clara, inodora e insípida ⁽¹⁰⁾. La superficie del carbón ofrece condiciones ideales para la colonización bacteriana ⁽¹⁰⁾, por lo tanto se deben tomar los resguardos para evitar que esta contaminación traspase a los puntos de uso. Aquí la función principal del filtro de carbón es la eliminación del cloro libre proveniente de la potabilización del agua ⁽¹¹⁾ esto también es un factor que promueve la biocontaminación. Para comprobar que el filtro de

carbono mantenga su integridad se debe analizar la presencia de cloro a la salida del lecho de carbón. Si estos análisis arrojan presencia del sanitizante es señal de que el carbón se ha agotado.

El cloro produce oxidación en las membranas de osmosis ⁽³⁾, por lo que este tratamiento también se clasifica como pretratamiento ya que evita posibles problemas a futuro en el funcionamiento cotidiano de la planta.

4.1.3 Tratamiento final

a. Equipo de osmosis reversa de un paso

La Osmosis Reversa (RO por su sigla en inglés) u Osmosis Inversa (OI) remueve iones, compuestos orgánicos e impurezas suspendidas desde el agua mediante el uso de membranas semi permeables. A diferencia de un filtro (filtración normal) el agua de alimentación es separada en dos corrientes mediante la colección de los dos lados de una membrana presurizada ("crossflow" filtration). Una membrana semipermeable de un RO, bajo la suficiente presión, permite el paso de agua purificada, por la corriente de permeato, mientras rechaza y concentra sólidos disueltos o suspendidos que se eliminan por la corriente de rechazo. ⁽¹²⁾

Este método tiene como ventajas que no requiere demasiado mantenimiento ya que no ocupa regenerantes y no requiere una operación constante, sólo se ajustan los parámetros a los cuales se desea su funcionamiento y el equipo no debería presentar problemas, solamente requiere de una observación cotidiana para chequear que esté funcionando bien. Las desventajas es que el equipo constantemente tiene un caudal de rechazo, el cual es eliminado al desagüe lo que es una pérdida constante de agua que puede ser utilizada en otra cosa. Otro problema que tiene es que la conductividad obtenida en el tratamiento es variable dependiendo de la concentración de sales que tiene el agua de origen, como el rechazo de Sólidos Disueltos Totales es desde un 95 a 98%, al final la concentración de minerales puede variar mucho. El equipo que se encuentra instalado en esta planta es de un solo paso, con un osmosis de doble paso, donde el agua pasa por dos sistemas de osmosis en serie, se podría utilizar este método como

sistema de tratamiento final según lo exige la USP ⁽¹³⁾. Este equipo logra producir hasta 0,24 m³/h.

b. Estanque de agua tratada

Este segundo estanque tiene una capacidad de 2m³ de agua tratada y está hecho de fibra de vidrio. Aquí se almacena el agua proveniente del equipo de osmosis inversa la cual tiene una conductividad más alta que la de especificación, de aproximadamente 20 µS/cm. Ésta agua es recirculada por la red de distribución por una bomba, y pasa a un desmineralizador el cual produce agua con una conductividad final menor a 5 µS/cm. El agua posteriormente recorre los puntos de uso para finalmente volver a este estanque donde se mezcla con el agua proveniente del sistema de osmosis, almacenándose un agua de calidad variable⁴. Según el diseño del proveedor este estanque cumple dos funciones, una es de estanque pulmón, debido a que el equipo que viene después, el desmineralizador, tiene mayor capacidad de tratamiento de agua que el sistema de osmosis, permitiendo el flujo necesario para que funcione correctamente, y también funciona como estanque de acumulación de agua final para fabricación.

c. Desmineralizador

Los desmineralizadores son equipos utilizados para extracción de iones desde el agua. Los materiales de intercambio iónico tienen la propiedad de cambiar un ion por otro, sosteniéndolo temporalmente y entregándolo a una solución regenerante ⁽¹³⁾. En este equipo los cationes son intercambiados por iones H⁺ y los aniones son intercambiados por iones OH⁻ lo que finalmente elimina las sales disueltas intercambiándolas por agua (H₂O). Este desmineralizador ha sido diseñado para operar en contracorriente, es decir, durante el servicio el agua pasa por las 3 columnas desde abajo hacia arriba y estas se denominan de acuerdo a su función y según el tipo de carga que contienen, las columnas son recorridas por el agua en el siguiente orden:

- Columna "A" la cual intercambia los cationes por iones H⁺.
- Columna "S" la cual intercambia los aniones por iones OH⁻
- Columna "T" la cual rectifica el pH.

⁴ Observar Figura 1, página 14

Durante la regeneración de las resinas los regenerantes pasan en sentido descendente a través de cada columna. Mientras menor sea el contenido de sales del agua de alimentación, mayor será su rendimiento y viceversa. Este desmineralizador es abastecido con agua de osmosis inversa, o sea agua que tiene una muy baja cantidad de sales, y por lo tanto el equipo durará más tiempo sin ser regenerado. También posee un medidor de conductividad en línea que mide constantemente la calidad de agua que va entregando. Cuando este medidor enciende sus alarmas quiere decir que el equipo requiere una regeneración. Es importante realizar la regeneración lo más pronto posible para evitar fugas de agua que se encuentre fuera de especificación de conductividad. Este equipo logra entregar agua con una conductividad menor a 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ y tiene una capacidad de entregar 0,6 m^3/h .

d. Lámpara UV

Esta lámpara modelo Sterilight Silver es una lámpara UV que actúa como un sistema de desinfección irradiando luz ultravioleta al caudal de agua, lo que produce la dimerización de nucleótidos ⁽¹⁴⁾ entre otras acciones que causan la destrucción de bacterias. Para asegurarse que el agua esté constantemente irradiada se incorpora un medidor de la intensidad de la luz UV a 254nm que detecta cuando la lámpara falla y debe cambiarse el tubo que genera la luz. Dependiendo de los microorganismos este equipo reduce las bacterias y virus hasta en un 99,99%.

e. Bombas

Las bombas son las que producen el movimiento del agua dentro del sistema. Se debe tener especial cuidado de que la bomba sea capaz de producir el suficiente caudal y presión para que el sistema funcione de manera óptima. Las bombas que utiliza la planta son centrífugas autoaspirante, con una potencia de 1 HP, un caudal máximo de 45 L/min (2,3 m^3/hr) y una altura manométrica máxima de 47 m. Está compuesto de un cuerpo de acero inox. AISI 304, con un eje de motor en acero inox. AISI 420, rodete y difusor de fibra de vidrio. Sello mecánico en grafito - esteatita y carcasa del motor en aluminio L-2521.

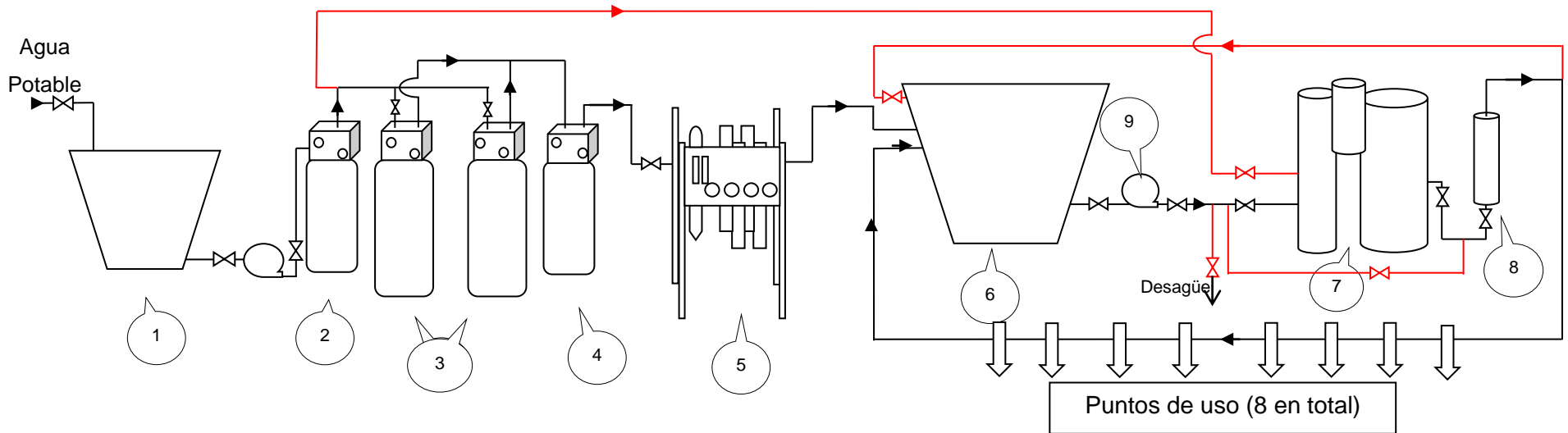
f. Red de distribución (lazo)

La distribución del agua dentro de la planta es mediante tuberías de acero 316L unidas mediante soldadura orbital para evitar grietas o agujeros donde los microorganismos puedan proliferar. Debido a la imposibilidad de inspeccionar las soldaduras por el interior de los tubos, la empresa constructora debe otorgar todos los certificados que dan respaldo de que las soldaduras han quedado correctamente hechas y que la pasivación de las cañerías ha sido acorde a estándares internacionales ⁽¹⁵⁾.

El lazo de distribución tiene un largo de 159,56 m y tiene 8 puntos de uso.

Los documentos entregados por la empresa se pueden observar en el ANEXO 1 en la sección del lazo de distribución.

Figura 1 - Diagrama de la planta



1. Estanque de agua potable de 1 m³ de fibra de vidrio.
2. Filtro en profundidad marca AGUASIN modelo QAF-900.
3. Equipo ablandador de agua marca AGUASIN modelo HAF-1200-DA.
4. Filtro de carbono marca AGUASIN modelo CAF-0900.
5. Equipo de osmosis reversa de un paso marca General Electrics modelo E4.
6. Estanque de agua tratada de 2m³ de fibra de vidrio.
7. Desmineralizador marca AGUASIN modelo S-5-CAT.
8. Lámpara UV modelo ssm 24/2 sterilight.
9. Bomba centrífuga ESPA Delta 1005 M

4.1.4 Verificación que equipos cumplan con las capacidades del diseño

Se verificaron que los equipos que componen la planta cumplieran con la tarea asignada, para esto se midieron parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, los cuales permitieron evaluar el funcionamiento del sistema de producción de agua.

En la tabla a continuación se detallan los parámetros que deben cumplir los equipos del sistema, información que se utilizó como base para el diseño del Plan de muestreo.

Tabla 2 - Parámetros que deben cumplir los equipos para considerarse bien instalados

Equipo	Parámetros que debe cumplir
Filtro en profundidad marca AGUASIN modelo QAF-900.	Agua sin material particulado visible
Equipo ablandador de agua marca AGUASIN modelo HAF-1200-DA.	Dureza final: < 50 ppm CaCO ₃
Filtro de carbono marca AGUASIN modelo CAF-0900.	Cloro libre: 0 ppm *Microbiológico: <500u.f.c./ml Aerobios mesófilos
Equipo de osmosis reversa de un paso marca General Electrics modelo E4	Disminución mínima en un 95% de conductividad. *Microbiológico: <100u.f.c./ml Aerobios mesófilos
Desmineralizador marca AGUASIN modelo S-5-CAT.	Conductividad: <5 µS/cm pH: 5 – 7 *Microbiológico: <100u.f.c./ml Aerobios mesófilos
Lámpara UV modelo ssm 24/2 sterilight.	*Microbiológico: <100u.f.c./ml Aerobios mesófilos, ausencia de microorganismos patógenos

*Los parámetros de microbiología fueron establecidos según las recomendaciones de la Guía de entrenamiento suplementario GMP ⁽¹⁶⁾.

4.1.5 Control de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos durante la producción de agua

a. Plan de muestreo

Se midieron los siguientes parámetros durante un período superior a 10 días laborales consecutivos.

b. Control de parámetros fisicoquímicos

Para observar cómo cambian los parámetros fisicoquímicos durante el proceso de desmineralización observaremos los siguientes puntos:

- Se medirá el pH en:
 - Agua de alimentación proveniente de la red
 - Agua de salida del lecho desmineralizador (puntos de uso).

Se observará cómo varía el pH desde que comienza con el tratamiento hasta que termina en los puntos de uso.

- Conductividad en:
 - Agua tratada por el equipo de Osmosis Inversa (OI).
 - Agua de salida del lecho desmineralizador (puntos de uso).

La conductividad es el parámetro principal para observar la cantidad de sólidos disueltos totales que tiene el agua, por lo tanto es muy importante analizar cómo cambia este aspecto.

- Turbiedad de agua:

Para medir la turbiedad del agua sólo se observó si existe material particulado en forma visual en los siguientes puntos:

- Agua estanque de alimentación
 - Agua salida de filtro en profundidad
- Análisis de dureza

La dureza será analizada antes y después del ablandador para comprobar su buen funcionamiento.

- Cloro libre

A la entrada y salida del filtro de carbono se midió el cloro libre para comprobar si el filtro funciona correctamente y evitar que se degrade la membrana de osmosis.

c. Control de parámetros microbiológicos

Adicionalmente se muestrearon puntos críticos donde, según la literatura, podría haber focos de biocontaminación.

Los puntos de muestreo de microbiología incluyen:

- Agua del estanque de alimentación.
- Agua salida filtro de carbono.
- Agua tratada por el equipo de Osmosis Inversa (OI).
- Agua en el estanque de agua tratada.
- Agua en los puntos de uso.

Tabla 3 - Resumen de puntos de muestreo de parámetros dentro de la planta*

Equipos \ Parámetros	Estanque de agua potable	Filtro en profundidad	Equipo ablandador de agua	Filtro de carbono	Equipo de osmosis reversa	Estanque de agua tratada	Desmineralizador
pH	●						●
Conductividad					●		●
Turbiedad	●	●					
Dureza		●	●				
Microbiología	●			●	●	●	●

*Los puntos representan que el muestreo se realizó después de haber sido tratada por el equipo correspondiente a la columna

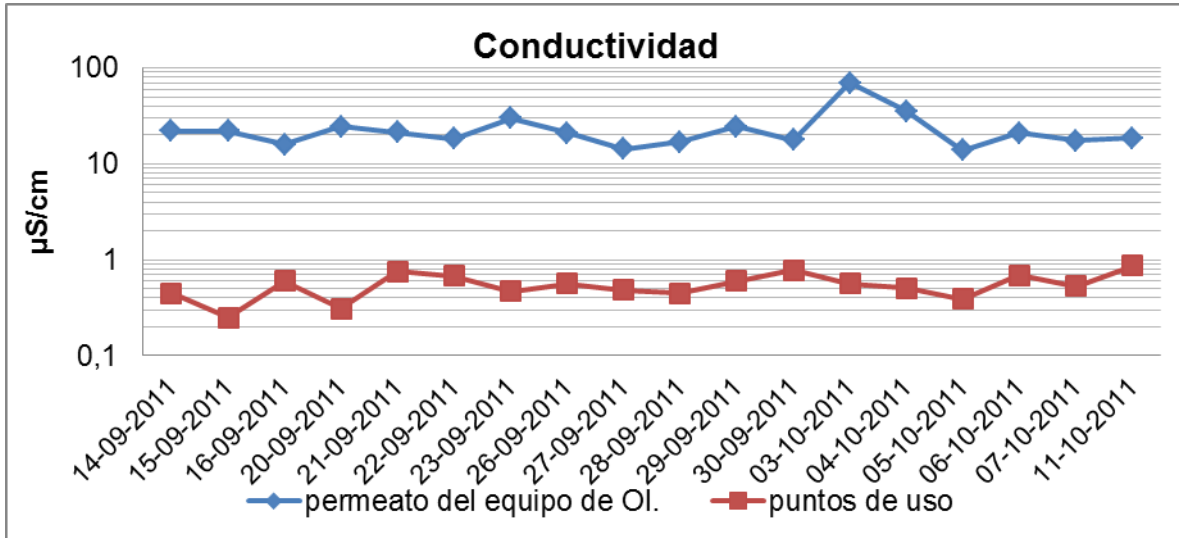
Tabla 4 - Procedimientos de análisis

Nombre de procedimiento
Procedimiento de análisis microbiológico "Análisis microbiológico" (ANEXO 2)
Procedimiento de análisis de conductividad del agua "Medidor de conductividad SevenEasy S30" (ANEXO 3)
Procedimiento de análisis de pH "pH MÉTODO DE INMERSIÓN" (ANEXO 4)
Procedimiento de análisis de cloro libre (ANEXO 5)
Procedimiento de análisis de dureza "Test de dureza total Aquamerck" (ANEXO 6)

4.1.6 Resultados de análisis de parámetros dentro de la planta

a. Conductividad

La medición de la conductividad dio el siguiente resultado:



El número de muestras fue $n=18$

Figura 2 - Medición de la conductividad dentro del sistema de purificación en escala logarítmica.

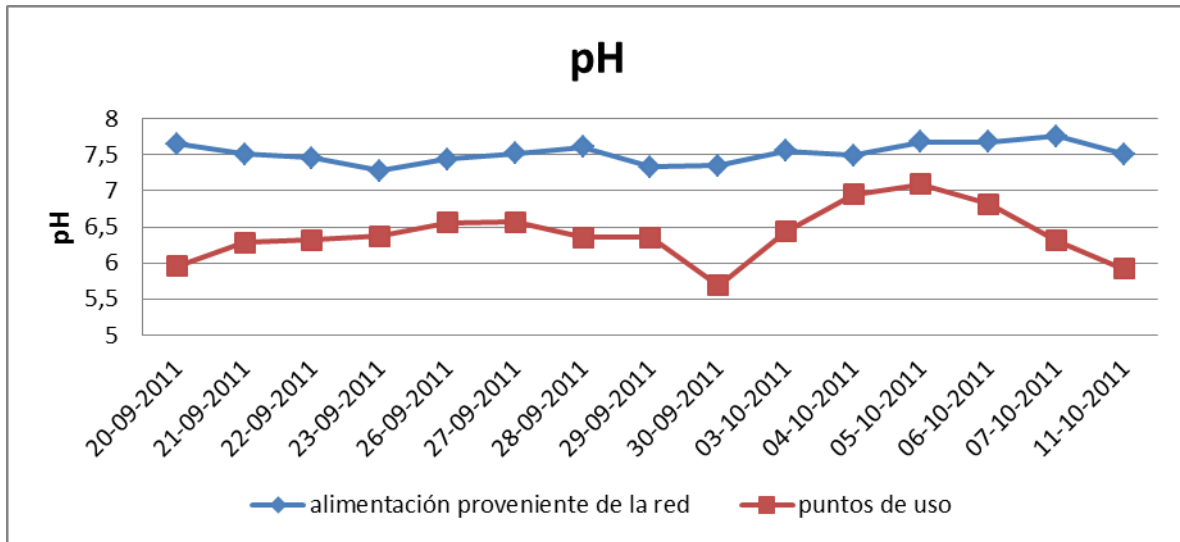
Se observa que la conductividad promedio medida en las fechas descritas en el permeato del Osmosis Inversa fue de $27,01 \mu\text{S/cm} \pm 12,33$, la variabilidad de esta conductividad es bastante alta durante el estudio ya que depende de la conductividad que tiene el agua potable, la que puede ser muy inestable. Aunque este dato no tiene una importancia crítica, sí sirve para ver aproximadamente la conductividad que logra el sistema de osmosis Inversa. Según datos históricos la conductividad del agua potable que utiliza la empresa es de aproximadamente $1000 \mu\text{S/cm}$, por lo tanto este equipo disminuye en más de un 95% la conductividad del agua.

La conductividad más importante es la que se obtiene en el punto de uso ya que es el agua con la que se fabricarán los productos. La conductividad obtenida fue en promedio de $0,55 \mu\text{S/cm} \pm 0,16$, esto quiere decir que la conductividad se encuentra durante la mayor parte del tiempo dentro de las especificaciones. Aunque analizando resultados obtenidos durante la operación cotidiana se pudo observar que algunas veces la conductividad aumenta y cae fuera de la especificación cuando la resina del

desmineralizador se agota. Específicamente, el día 26-10-2011 se obtuvo una conductividad de 21,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ por el hecho de que la resina se agotó y no se actuó a tiempo para regenerar.

b. pH

La medición de pH dio el siguiente resultado:



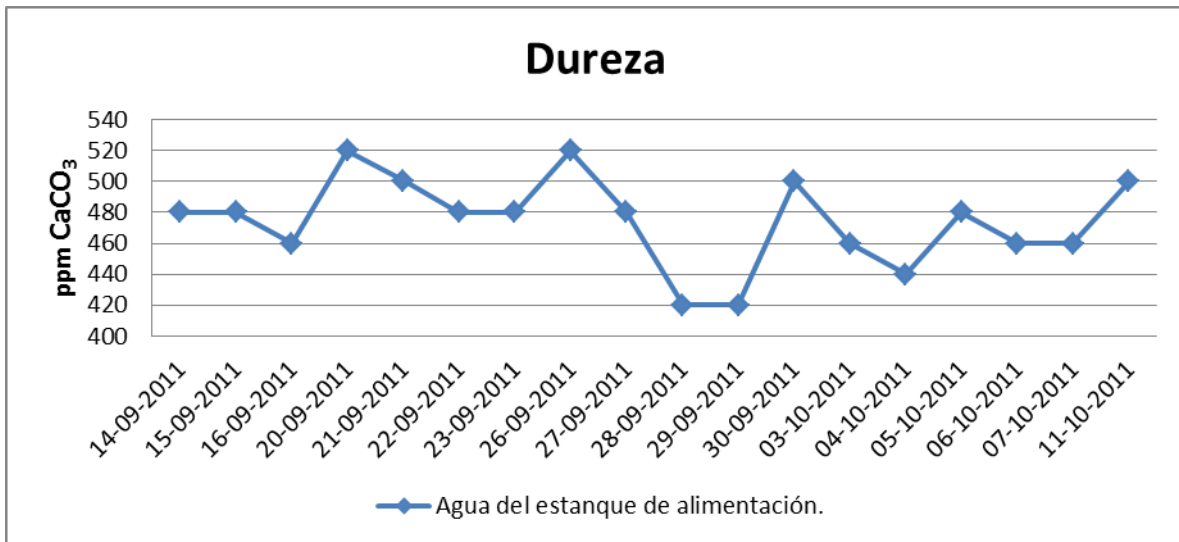
El número de muestra n=15

Figura 3 - Medición del pH dentro del sistema de purificación

El pH de la alimentación se muestra con fines meramente informativos debido a que durante todo el proceso del pretratamiento y tratamiento el pH puede variar mucho, finalmente el desmineralizador rectifica el pH para dejarlo según las especificaciones. Se puede observar que en el punto de uso la mayoría de las veces el pH se encuentra dentro de especificación.

c. Dureza

La medición de dureza dio el siguiente resultado:



El número de muestra n=18

Figura 4 - Medición de la dureza dentro del sistema de purificación

Se observa en la Figura 4 la dureza del agua de alimentación que es bastante alta, con un promedio de 475 ppm \pm 29 de CaCO₃, con lo que se disminuye mucho el rendimiento de la resina del ablandador.

A la salida de este equipo se obtienen siempre resultados menores a 10 ppm de CaCO₃ ya que es lo mínimo que puede medir la técnica analítica empleada.

d. Turbiedad de agua

La turbiedad se observó durante el proceso de desmineralización en los siguientes puntos:

- Agua estanque de alimentación
- Agua salida de filtro en profundidad

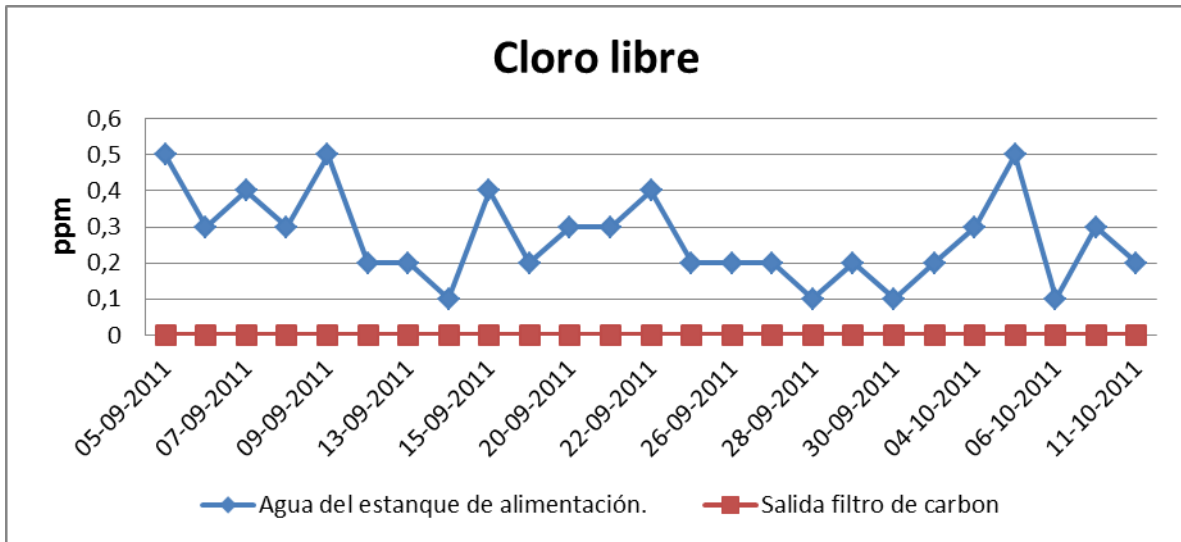
No se identifico turbidez en el agua, tampoco se observó material particulado en suspensión.

e. Controles de cloro

El cloro en el agua potable actúa como protección ante una posible biocontaminación. Es por esto que es importante saber el contenido de cloro que tiene el agua y compararla con recomendaciones de organismos especializados para saber si cumple con esta recomendación.

También el cloro daña los filtros de osmosis debido a su poder oxidante, por lo tanto para una total protección del sistema de osmosis debemos tener una concentración de 0 ppm a la salida del filtro de carbón.

La medición de Cloro libre dio el siguiente resultado:



El número de muestra n=25

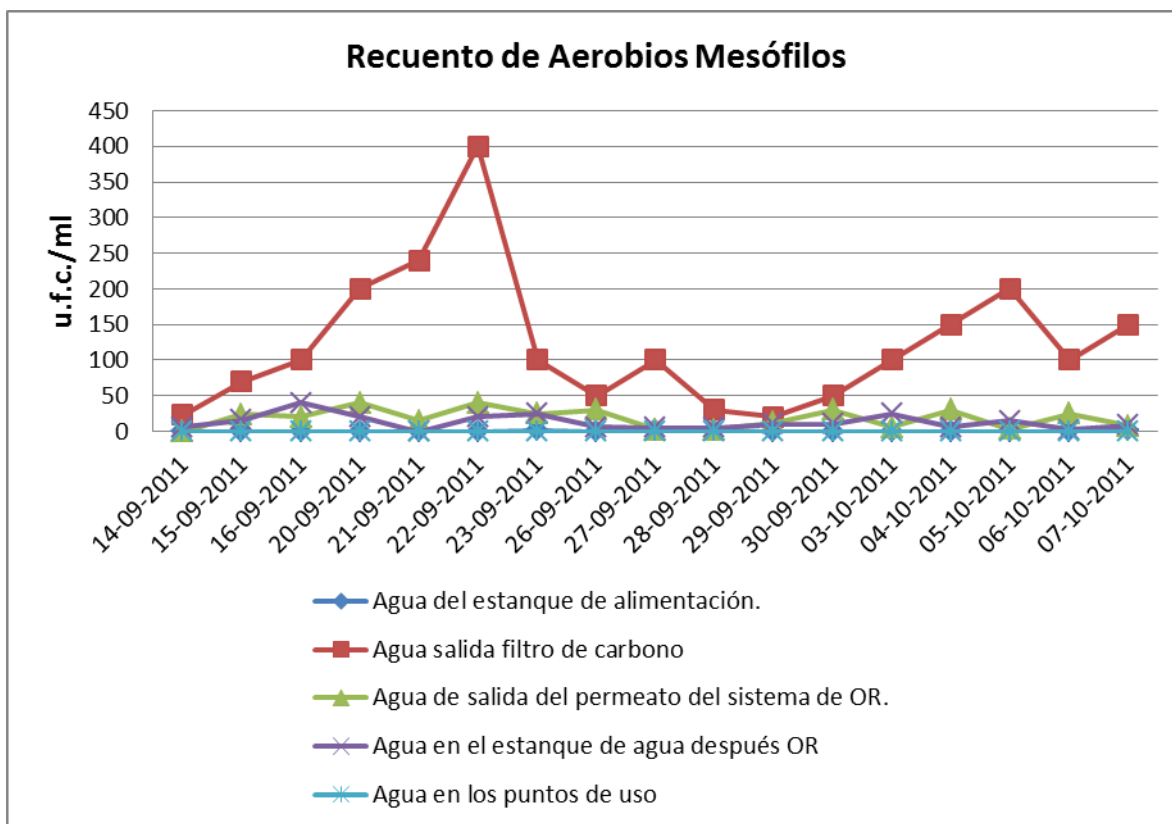
Figura 5 - Medición de cloro libre dentro del sistema de purificación

Los resultados de la Figura 5 anterior muestran que el agua potable la mayoría de las veces cumple con la concentración mínima descrita en la literatura, que es de 0,2ppm⁽³⁾, pero a veces esta concentración puede variar cayendo puntualmente algunos días.

A la salida del carbón obtenemos una concentración de 0 ppm sin excepción durante el periodo del estudio.

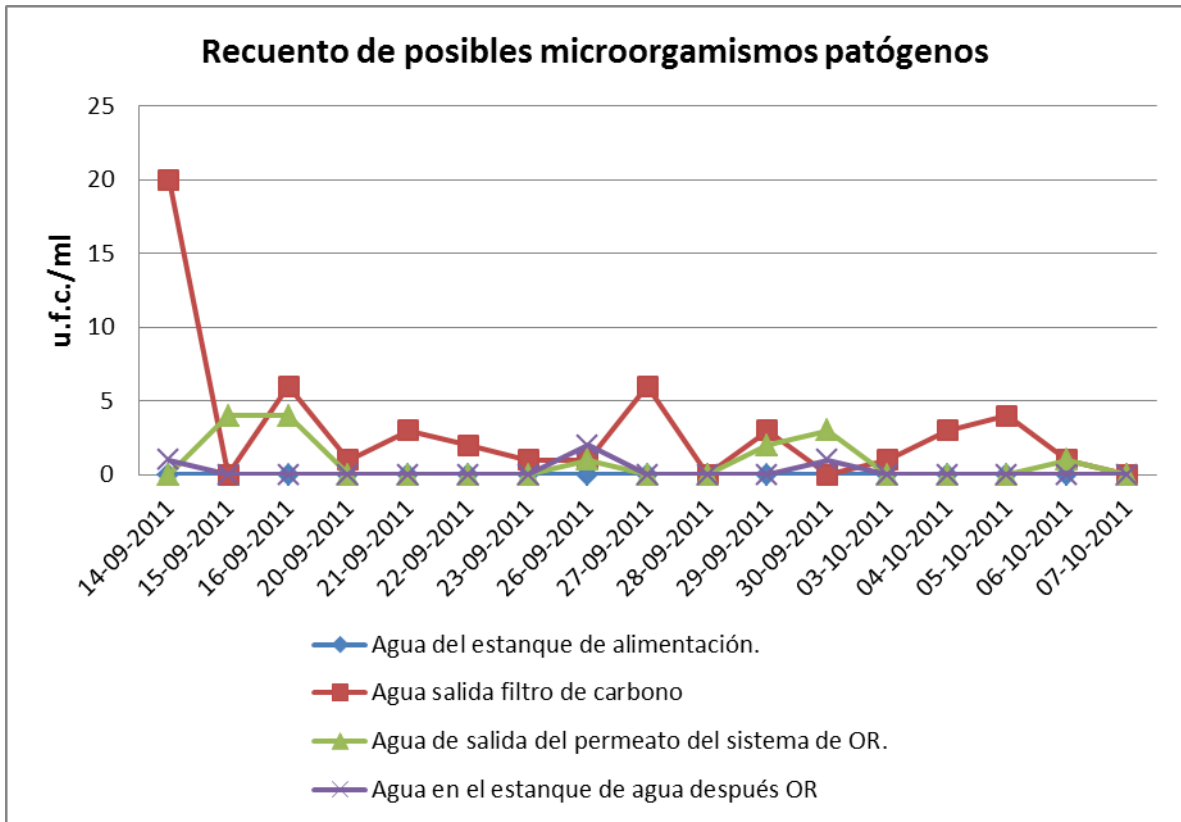
f. Microbiología

La principal especificación a observar en la planta de agua es la microbiología. Es el único aspecto en que la legislación obliga a ser estrictos. En los siguientes gráficos de resultados obtenidos durante el estudio, se puede observar el recuento total de aerobios mesófilos y en el recuento de posibles patógenos en diferentes partes de la planta.



El número de muestras n=17

Figura 6 - Medición del recuento de aerobios mesófilos dentro del sistema de purificación



El número de muestra n=17

Figura 7 - Medición del recuento de posibles microorganismos patógenos dentro del sistema de purificación

En Figura 6 de Recuento de Aerobios Mesófilos se observa gran cantidad de colonias en el filtro de carbón activado, esto era de esperar debido a que el filtro de carbón tiende siempre a contaminarse. También se observa que nunca hubo colonias de microorganismos en los puntos de uso, esto demuestra que la lámpara de luz UV funciona de manera correcta.

De todas las colonias encontradas en la Figura 7 dio positivo en el filtro de carbón activado una presunta *Pseudomonas aeruginosa*.

Después de este análisis la empresa proveedora hizo una sanitización de toda la planta y sistema de distribución recirculando ácido peracético al 1%, siguiendo un procedimiento análogo al del ANEXO 8. Después se repitieron los estudios en el filtro de carbono y no arrojó recuento de posibles microorganismos patógenos.

4.1.7 Desviaciones solucionadas durante la puesta en marcha.

Durante la puesta en marcha se detectaron algunas desviaciones al diseño original que podrían a futuro afectar las especificaciones finales del agua. Estas se detallan a continuación:

- Problemas con el switch de llenado: No había sido instalado bien el sistema que censa la cantidad de agua potable en el primer estanque. Debido a esto el estanque quedaba vacío diariamente, lo que producía fallas en la regeneración y producción de agua, por lo tanto se cambió la forma de llenado del estanque de agua potable.
- Se detectó error en la configuración del ablandador lo que hacía que uno de los dos no regenerara automáticamente. Esto se corrigió por parte de la empresa proveedora cambiando un tablero electrónico que tenía fallas.
- Se lograron obtener bastantes especificaciones que no habían sido entregadas por la empresa proveedora de la planta tales como las especificaciones de la lámpara UV, bombas, resinas desmineralizadoras y ablandadoras, especificaciones del tablero eléctrico y de operación del mismo.
- El ablandador periódicamente requiere que sea regenerado, esto lo hace automáticamente usando una solución de salmuera. Esta solución se produce dentro de un estanque y como materia prima utiliza sal que debe cumplir con ciertas características, una de ellas es que no debe contener yodo. Se detectó que se usaba sal que contenía yodo y, por lo tanto, se implementó el uso de sal de regeneración del ablandador sin yodo.

4.1.8 Procedimientos realizados para la operación y control de la planta

Como se observó anteriormente, se pueden producir fallas en los equipos debido a falta de mantención. Para evitar que esto suceda se desarrollaron e implementaron distintos procedimientos que aseguran que el trabajo futuro de la planta sea correcto y se mantenga una calidad del agua para producción. Para realizarlos se trabajó con las personas encargadas de operar y mantener la planta para adaptar de mejor manera los procedimientos al trabajo, se observaron pautas que otorga la OMS para la elaboración

de procedimientos ⁽¹⁷⁾ y además se contó con la ayuda de la dirección técnica del laboratorio, quien aprobó todos los procedimientos.

A continuación se hace una descripción general de los diferentes procedimientos elaborados:

a. Procedimiento de operación, mantención y control de la planta de purificación de agua (en detalle ANEXO 7)

Este procedimiento tiene tres objetivos principales:

El primero es establecer el procedimiento de operación. La nueva planta instalada requiere muy poca manipulación, pero se dejan establecidas las principales operaciones que requiere como informativo para los operarios y el jefe de mantenimiento.

El equipo también requiere de mantención habitual como lo es la regeneración de las diferentes columnas de desmineralización, agregar sal para la regeneración del ablandador, entre otras cosas. Se dejan establecidas todas las mantenciones preventivas necesarias para mantener el equipo bajo control.

También se establece el control habitual necesario para observar que la planta no presenta desviaciones en sus especificaciones y también detecta precozmente un cambio que pueda anunciar un problema midiendo distintos parámetros dentro de la planta, como la presencia de cloro posterior al filtro de carbón, presencia de dureza posterior al ablandador o exceso de contaminación microbiológica en el filtro de carbón.

b. Procedimiento de sanitización (en detalle ANEXO 8)

El principal problema que afecta a las plantas de tratamiento de agua purificada es la contaminación microbiológica. Es por esto que se debe hacer periódicamente una sanitización. Por lo tanto se implementa este procedimiento de sanitización cada 6 meses de forma preventiva y/o también se puede aplicar cuando se detecte elevada biocontaminación de manera reactiva. La sanitización se realiza haciendo circular por

todos los equipos ácido peracético al 1%, un comprobado desinfectante universal ⁽¹⁸⁾, durante una hora.

También en este procedimiento se deja establecida la forma y periodicidad en que se deben limpiar los sedimentos o suciedad de los estanques de almacenamiento de agua, ya sea potable o tratada.

4.2 Evaluación y bases para implementar validación GMP

Primero que todo hay que precisar que la validación es un procedimiento realizado principalmente en la industria farmacéutica, la GMP cosmética que rige esta industria no aborda de manera clara el termino validación, entonces, si se requiere aplicar una validación, la GMP para productos farmacéuticos es la que aborda de manera explícita el termino validación. Tiene mucha más información sobre la producción de agua purificada y determina especificaciones concretas que deben cumplir las plantas de producción de agua. Por lo tanto, esta parte del trabajo se rige en base a la GMP farmacéutica.

4.2.1 Importancia de un plan maestro de validación para implementar una validación GMP

La implementación de una validación GMP involucra varios aspectos, es un esfuerzo enorme de las organizaciones para poder lograr asegurar la producción con calidad, es por esto que si se desea comenzar con una política de validación el principal documento a realizar es el Plan Maestro de Validación (PMV).

El plan Maestro de validación es definido como un documento exhaustivo que describe los requerimientos de validación aplicables a las instalaciones de la empresa y provee un plan para lograr esos requerimientos ⁽¹⁹⁾.

Realizar un Plan Maestro de Validación es fundamental para lograr una validación exitosa y asegurar que todos los puntos críticos de la producción se están validando de manera integral, validar sólo partes de la producción dejando algunos procesos importantes de lado puede resultar en productos con problemas de calidad y por lo tanto la validación habrá sido inútil. Es muy aconsejable realizar un PMV si se desea comenzar con un plan de validación así se focalizan los recursos en los puntos críticos y se asegura la producción de manera integral.

El proceso de validación es un esfuerzo de equipo y requiere que se involucren varias áreas dentro de la empresa como Aseguramiento de calidad, Producción, Empaque y Mantenimiento. Si se desea impulsar, necesita de un gran esfuerzo económico y de gestión.

4.2.2 Evaluación según “Guía para las inspecciones de orden general a los establecimientos sometidos a control sanitario por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH)” (libro naranja del ISP).

En Chile las empresas que deben cumplir con la norma GMP deben ser certificadas por el ISPCH y esta institución utiliza el libro naranja⁽²¹⁾ para evaluar si las empresas cumplen o no con la GMP. Cabe decir que este libro está basado en la GMP del informe 32.

Para saber cuánto es el grado de cumplimiento que tiene el sistema de producción de agua se evaluó la planta en base al libro naranja, en el apartado de agua desionizada, el resultado obtenido fue el siguiente:

Para los ítems clasificados como Recomendaciones, las cuales no afectan de manera crítica la producción y no implica inhabilidad de funcionamiento, la planta cumple conforme con un 100% de los ítems.

Para los ítems clasificados como Necesarios, los cuales afectan de manera semicrítica la producción y su no cumplimiento implica inhabilidad de funcionamiento, la planta cumple con un 93% de los ítems, siendo la falta de validación y registros de validación las únicas no conformidades encontradas.

Para los ítems clasificados como Imprescindible, los cuales afectan de manera crítica la producción y su no cumplimiento implica inhabilidad de funcionamiento, la planta cumple conforme con un 100% de los ítems.

Por lo tanto, según la evaluación del ISP, la planta requeriría de una validación para lograr ser visada por esta institución. En el ANEXO 9 se puede observar el detalle la simulación de inspección realizada a la planta en base al libro naranja.

4.2.3 Requerimientos GMP para la producción de agua farmacéutica

Para comenzar con una validación de producción de agua primero se debe asegurar que el diseño de la planta cumpla con las exigencias que requiere la GMP, esto es análogo para todas las validaciones, sólo si el diseño cumple con los requerimientos de esta norma se puede dar comienzo a la validación.

Los principales objetivos de los requerimientos de diseño que hace la GMP a la producción de agua farmacéutica son para optimizar el trabajo de los equipos y para un adecuado control de la contaminación microbiológica y química.

a. Sistema de producción

La GMP establece que los métodos para lograr la calidad final del agua quedan a criterio del fabricante y estos deben ser apropiados para lograr las especificaciones buscadas. Una exigencia que se hace para la producción de agua es que debe realizarse a partir de agua potable⁽²⁾.

Cuando se obtiene el agua final, con las especificaciones requeridas para la fabricación, esta pasa al sistema de distribución, aquí la GMP hace exigencias específicas sobre las características que debe tener.

b. Sistema de distribución

El sistema de distribución la GMP lo aborda como un factor clave y debe estar totalmente integrando con el sistema de purificación⁽²⁾.

Sobre el sistema de almacenamiento la GMP especifica que debe ser diseñado para evitar todo tipo de recontaminación para esto hace los siguientes requerimientos:

- Material de construcción:

Para este sistema, se recomienda, que todas las partes sean de Acero 316L debido a su resistencia a la corrosión, no producir lixiviado y es capaz de poder soldarse de manera controlada.

- Sistema de sanitización:

El sistema de distribución debe poseer algún mecanismo de sanitización que asegure un control en la proliferación de microorganismos.

- Almacenamiento:

Suficiente capacidad para satisfacer la demanda durante los períodos de mayor consumo de agua en la empresa, operar continuamente durante posibles períodos de fallos o períodos de regeneración y la capacidad debe ser suficiente para evitar que los equipos deban someterse demasiadas veces a ciclos de prendido y apagado.

- Control de contaminación:

El espacio vacío que queda dentro del estanque de almacenamiento es considerado de alto riesgo para la proliferación de organismos es por esto que la guía de la GMP recomienda que este espacio siempre debe estar mojado por un flujo de agua constante que evite gotas y humedad estancada dentro del estanque .

El diseño del estanque no debe tener puntos muertos donde pueda generarse contaminación.

Para controlar la entrada de microorganismos a los estanque se debe tener un filtro de aire el cual debe cumplir con las características de ser hidrófobo y que no permita el paso de microorganismos.

- Tuberías de distribución:

Se recomienda para el sistema de distribución que se mantenga en circulación constante, de esta manera se limita la proliferación de microorganismos.

Las bombas que impulsan la circulación en el sistema deben tener un diseño sanitario, para evitar que estas sean foco de contaminación

- Técnicas para el control de biocontaminación

Los principales métodos para controlar la biocontaminación son los siguientes:

Mantener el sistema de distribución de agua con un flujo turbulento. Este flujo evita proliferación de colonias en forma de biofilm en las paredes de las tuberías

El lazo de distribución debe diseñarse para tener el menor tamaño posible.

Los tramos donde el agua no tiene salida (“patas muertas”) deben ser evitados.

Las válvulas para el control del caudal del agua deben ser de diseño higiénico de diafragma, evitando el uso de válvulas de globo.

El diseño de las tuberías debe tener una pendiente de manera que permita el total drenado.

El crecimiento de microorganismos puede ser inhibido mediante el uso de sanitizantes como por ejemplo el uso de lámparas UV, el uso de agua a altas temperaturas, implementación de sanitización periódica mediante químicos que demuestren su capacidad para eliminar microorganismos

4.2.4 Desviaciones de recomendaciones GMP

Las siguientes fueron las desviaciones encontradas con respecto a la norma GMP farmacéutica ⁽²⁾ y la ISPE, Baseline Guides Vol. 4; Water and Steam Systems.

1. Conductividad: La conductividad dentro del estanque de agua tratada puede variar mucho con respecto a la especificación. Este tanque cumple dos funciones, la primera consiste en un tanque pulmón debido a la diferencia en el caudal de tratamiento entre el osmosis reversa (máx.: 0,24 m³/hr) comparado con el caudal mínimo del desmineralizador (min.: 0,3 m³/hr), por lo tanto el desmineralizador no puede ir directamente después del osmosis debido a su sobre capacidad. La segunda función que cumple este estanque es de agua de reserva para la fabricación del día, se puede observar en la Figura 1, página 14, que se mezcla la conductividad del agua del equipo de osmosis con la conductividad del agua del desmineralizador, por lo tanto se almacena un agua con una calidad de agua variable lo que es un problema ya que no se puede asegurar un suministro de agua con una conductividad constante dentro de las especificaciones. Cualquier inconveniente que tenga el desmineralizador podría devenir en que se deba fabricar productos con una conductividad mayor a la de las especificaciones.
2. Problemas de microbiología: El estanque de acumulación de agua tratada tiene riesgo de contaminación microbiológica ya que en la entrada está el filtro de carbono el cual constantemente es fuente importante de contaminación microbiológica debido a las propiedades inherentes del carbón que lo hace un buen soporte de crecimiento biológico. El equipo de osmosis inversa, aunque en teoría no debería dejar pasar microorganismos, en la práctica se ha visto que no es un buen sanitizante ya que deja pasar bacterias.
3. En el lazo de distribución existe el riesgo de contaminación microbiológica en los mismos puntos de uso y no hay ningún resguardo en el estanque ante este problema. Se propone poner una lámpara UV al retorno para evitar una posible contaminación en los puntos de uso.

4. El estanque de acumulación de agua purificada está hecho de fibra de vidrio. Este no es un material recomendado debido a que su rugosidad podría producir problemas de contaminación microbiológica, no tiene spray ball recomendado para mantener las paredes mojadas y no está aislado del aire ambiental.
5. Parte del loop está hecho de PVC, lo que puede generar contaminación tanto por desprendimientos de residuos como posible proliferación microbiológica.
6. Encontramos “patas muertas” y/o conexiones que generan estancamiento del agua en algún tramo de la planta y que se encuentran marcadas en rojo en el diagrama de Figura 1, ver página 14, localizadas específicamente después del filtro en profundidad, después de la bomba que impulsa el loop de distribución, antes y después de la lámpara UV.
7. Flujo de recirculación: Aunque el número de Reynolds da por sobre lo descrito en la literatura para flujo turbulento, éste es muy lento, de sólo 1,0799 pie/s, siendo lo recomendado 3 pie/s ⁽³⁾ para poder prevenir proliferación de microorganismos. Esto también a futuro limitará el uso de más de un punto de uso a la vez por la falta de caudal, este problema es inherente al diseño de la planta. Para solucionarlo se debería cambiar el diseño de los estanques. Ver cálculo ANEXO 10.
8. Concentraciones de cloro: La concentración de cloro puede caer bajo concentraciones que no resguarden contra el ataque microbiológico en el agua potable. Aunque el agua del estanque es potable y se recambia diariamente el riesgo no es tan alto, pero existe.
9. Recambios: El agua del estanque de agua tratada no se recambia con la velocidad recomendada, de 1 a 5 veces por hora ⁽³⁾, lo que produce estancamiento y posible proliferación de organismos. Ver cálculo ANEXO 10.
10. Microbiología: La microbiología detectó presencia de una presunta contaminación *Pseudomonas aeruginosa* en el filtro de carbón activado. Es por esto que se deben tomar los resguardos adecuados para evitar que el filtro de carbono sea

una fuente de contaminación al lazo de distribución de agua. Este filtro se contaminará inevitablemente debido a que es un buen sustento microbiológico, por lo que se sugiere que se sanitice la planta cada 6 meses, poner una lámpara UV a la salida del filtro y poner un filtro de 0,2 micrones previo al estanque para evitar que se contamine el agua que se encuentra en el estanque de agua tratada.

11. Temperatura: Se sugiere proteger el lazo de la temperatura ambiente para evitar un aumento en la temperatura. Mantener la temperatura baja ayuda a evitar la proliferación de microorganismos que proliferan de manera óptima entre los 25 y 45 °C. Este no es un problema crítico, pero si podría dificultar la contaminación microbiológica.

12. Filtración de agua potable: Es recomendable filtrar el agua potable municipal antes de que entre al estanque de alimentación para evitar que entren sedimentos y suciedad. Se sabe que el agua potable puede arrastrar distintas contaminaciones en suspensión, por lo tanto es recomendable cambiar la configuración del filtro de arena para que filtre el agua previo al estanque de acumulación.

4.2.5 Modificaciones necesarias para implementar validación y lograr que la planta siga recomendaciones GMP

Las especificaciones tanto fisicoquímicas como microbiológicas son importantes, pero la prioridad número uno es evitar una proliferación microbiológica dentro del lazo de distribución.

Como segunda prioridad se debería buscar seguridad en la producción de agua para que sea un sistema robusto en cuanto a una distribución constante de agua con la calidad especificada.

Algunas medidas de fácil implementación son las siguientes:

1. Evitar la contaminación del estanque de agua final con microorganismos provenientes del filtro de carbón poniendo una lámpara UV y un filtro previo al estanque de acumulación.

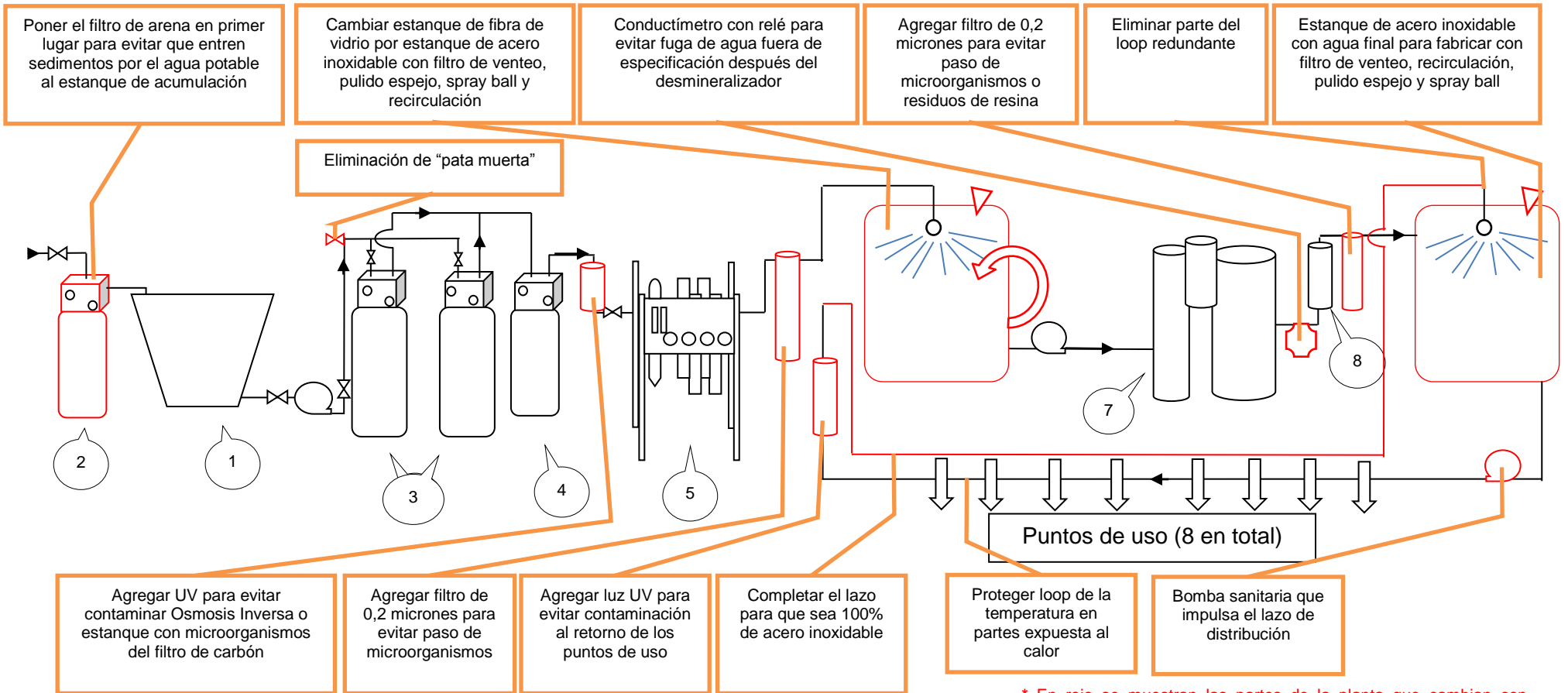
2. Eliminación de “patas muertas” que son posibles focos de contaminación.

Otras medidas de más difícil implementación tienen como objetivo dar la mayor seguridad posible y seguir recomendaciones farmacéuticas en la producción de agua purificada que involucran un mayor costo. Esta propuesta se hace en base a las recomendaciones de la ISPE, las recomendaciones de la GMP farmacéutica y la visita realizada al laboratorio Petruzzo con gran prestigio en la elaboración de cosméticos:

1. Cambiar el estanque de fibra de vidrio por un estanque pulmón de 2m³ de acero inoxidable y que tenga recirculación para que no quede el agua estancada en ningún momento.
2. Poner estanque de 2m³ de acero inoxidable con agua final de fabricación para evitar hacer productos con agua fuera de las especificaciones y tener un respaldo de agua para por lo menos una jornada laboral.
3. Estos dos estanques deben ser de acero inoxidable 316L, pulido espejo, tener spray ball y con filtro de venteo sanitario hidrofóbico.
4. El lazo de distribución se completa siendo 100% de acero inoxidable
5. El lazo de distribución tiene una bomba dedicada sólo para darle presión y velocidad a la distribución dentro de la planta.
6. Conductímetro con Relé después del desmineralizador para evitar fuga de agua fuera de especificación al estanque de agua final.

En la siguiente página se hace una descripción gráfica en detalle de todas las modificaciones que se deberían llevar a cabo.

Figura 8 - Modificaciones del diseño original para cumplir con recomendaciones GMP:



1. Estanque de agua potable de 1 m³ de fibra de vidrio.
2. Filtro en profundidad marca AGUASIN modelo QAF-900.
3. Equipo ablandador de agua marca AGUASIN modelo HAF-1200-DA.
4. Filtro de carbono marca AGUASIN modelo CAF-0900.
5. Equipo de osmosis reversa de un paso marca General Electrics modelo E4.
7. Desmineralizador marca AGUASIN modelo S-5-CAT.
8. Lámpara UV modelo ssm 24/2 sterilight.

* En rojo se muestran las partes de la planta que cambian con respecto al diseño original Figura 1, página 14.

5 DISCUSIÓN

El primer objetivo de la práctica fue poner en marcha la planta de producción de agua para producción de cosméticos. Para lograr esto se plantearon dos tareas.

La primera tarea consistía en establecer que el equipo recientemente instalado estaba funcionando correctamente. Para lograr esto se analizaron parámetros fisicoquímicos y microbiológicos. Para hacer el plan de muestreo se determinó un plazo de 10 días laborales debido a que la GMP farmacéutica en su apartado de “Validación de sistemas de agua para uso farmacéutico” requiere un análisis de 2 a 4 semanas laborales para considerar que el equipo funciona correctamente en la fase 1 de validación.

Analizando los resultados de los diferentes estudios se pudo determinar que con respecto a la conductividad los equipos cumplían con obtener un producto dentro de las especificaciones, pero había momentos en que el agua caía fuera de especificación básicamente por falta de regeneración a tiempo de las columnas del desmineralizador. Debido a esto se establecieron procedimientos para hacer mantenciones a tiempo.

El pH siempre será un valor muy errático en agua con un alto grado de pureza, por lo tanto se considera que el desmineralizador cumple con mantener un pH dentro de las especificaciones la mayor parte del tiempo del estudio, aunque una vez salió de rango. Esto se puede atribuir a variaciones propias del instrumento de medición.

Con respecto a la dureza, esta presentó algunos problemas al inicio del estudio ya que no se lograba que el ablandador entregara agua con una dureza menor a 50 ppm de CaCO_3 , dificultad que se debió abordar en conjunto con la empresa proveedora, haciendo un cambio de mecanismo de automatización y reconfigurándolo, para finalmente lograr que el equipo funcionara sin fallas durante los 10 días consecutivos. Por lo tanto se logró que el equipo funcionara correctamente.

El cloro libre siempre se obtuvo en 0 ppm lo que determina que el filtro de carbono estaba funcionando correctamente.

Durante el análisis microbiológico se observó presencia de una posible *Pseudomona aeruginosa* en el filtro de carbón. Este problema fue solucionado a tiempo ya que se

aplicó una sanitización antes de que pudiera diseminarse por el sistema de distribución y almacenamiento. Además, durante esta fase de análisis se solucionaron algunas desviaciones, como fallas de presión, problemas de llenado de estanques, se logró obtener especificaciones faltantes de la planta, entre otras cosas, que se detallan en la página 25 y que podrían afectar a corto o mediano plazo la calidad del agua.

La segunda tarea tenía como objetivo establecer todos los procedimientos necesarios para que el equipo mantenga un funcionamiento dentro de los estándares establecidos. Como no existen pautas de procedimientos necesarios para mantener el control de la planta, se buscó en la literatura cuáles son clave para un buen control. Así se observó que en una validación, específicamente durante la calificación de desempeño, se exige que haya procedimientos que toquen 4 puntos importantes: la operación, limpieza, sanitización y mantención⁽¹⁾. Es por esto que se consideró estos 4 aspectos como los necesarios para asegurar que la planta a futuro mantenga la calidad.

El segundo objetivo que buscaba la tesis fue evaluar la planta para que logre el estatus de validada. Para lograr este propósito se requiere de un sistema que sea capaz de lograr la producción de agua de manera real y consistentemente. Por lo tanto con las tareas realizadas se logró establecer en qué se estaba fallando y cómo se puede lograr una planta que logre cumplir con las exigencias GMP de la industria farmacéutica.

Un aspecto importante a la hora de validar cualquier sistema en una empresa es la visión global que se debe tener del proceso de validación. Se debe tener en cuenta que validar solo partes de la producción no es lo más efectivo y que el foco de la empresa, si es que desea implementar una política de validación, es la elaboración de un Plan Maestro de Validación que da una visión integral de toda la producción que se realiza en la empresa y de todos los procesos críticos que deben ser validados. Para una empresa cosmética la validación no es un objetivo principal, debido a que no es una exigencia normativa, pero sí debería ser el evaluar en detalle los requerimientos necesarios para los nuevos equipamientos que se van a implementar y que estos cumplan con las recomendaciones de la GMP farmacéutica, aunque no es una obligación seguirla. A la larga adoptar estas recomendaciones da certeza que los nuevos equipos cumplirán con las especificaciones y se puede optimizar el gasto de recursos monetarios enfocándolos en equipos de comprobada calidad.

6 CONCLUSIONES

Laboratorios Bellcos tenía como principal objetivo poner en marcha la producción de agua para elaboración de cosméticos, actividad de relevancia para la empresa debido a la inversión realizada en este nuevo equipo y también debido a que el agua forma parte de gran cantidad de productos que se fabrican. Para lograr este objetivo se realizó un proceso de puesta en marcha a través del cual fue posible identificar desviaciones, las cuales se corrigieron, logrando que los equipos se encuentren correctamente instalados.

Para asegurarse que el sistema funcione correctamente a futuro, cumpliendo las especificaciones de agua de fabricación, se establecieron protocolos de funcionamiento y mantenimiento del sistema, los cuales se diseñaron para que sean aplicados por los operarios de la misma empresa, entregándoles las herramientas para operar y mantener la planta.

El segundo objetivo de la práctica era evaluar la capacidad de la planta para poder lograr el estatus de validada. Se hace hincapié que la validación es una tarea referida principalmente en la GMP farmacéutica, por lo tanto no es obligación cumplir con esta norma por parte de esta empresa que elabora productos cosméticos. Esta tarea fue un requerimiento de la empresa que buscaba optimizar su producción de agua a los mejores estándares posibles. Como resultado de esta actividad se logró interiorizar en la norma farmacéutica que compete a la producción de agua purificada y en base a ella se propusieron los cambios necesarios para que la planta cumpla con estándares GMP. Aquí se mencionan los riesgos que se corren con la configuración actual de los equipos y se hace una propuesta para lograr los cambios que la planta necesita para entrar a un periodo de validación.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. **OMS.** *GMP. Comité De Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, Informe 40.* Ginebra : s.n., 2006.
2. **WHO Technical Report Series.** Good Manufacturing Practices: Water For Pharmaceutical Use. [En línea] [Citado el: 18 de Marzo de 2012.]
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS929/WHO_TRS_929-Annex3.pdf.
3. **ISPE.** *Baseline Guides Vol. 4; Water and Steam Systems.* 2001. ISBN-13: 978-1931879033.
4. **Dra. Nora L. Rabinovich.** Sistemas de Purificación de Agua. *Importancia De La Validación Microbiológica.* [En línea] [Citado el: 18 de Marzo de 2012.]
http://www.gmpfar.com.ar/cursos/Sistemas_agua.pdf.
5. **Instituto de Salud Pública.** Guía Técnica De Buenas Prácticas De Manufactura (Gmp) Para La Industria De Productos Cosméticos. [En línea] [Citado el: 28 de Junio de 2011.]
http://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_tecnica_GMP_Cosmetico_0.pdf.
6. —. Especificaciones de producto terminado para productos Cosméticos. [En línea] [Citado el: 28 de Junio de 2011.]
http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2009/11/res_6444.pdf.
7. **Bellcos.** Manual de procedimientos e instructivos. *Muestro y control de agua utilizada en laboratorio de control de calidad.* Santiago : s.n., 2010. codigo: P-CC-13.
8. **Aguasin.** Especificaciones de equipos. *Filtros de profundidad a presión.* 2010.
9. —. Manual de operación. *Equipo Ablandador De Agua Operacion Automatica Cuerpo De Frp Modelo Haf – 1200 - Da.*
10. —. Manual De Operación. *Filtro De Carbón Activado Operación Automática Cuerpo De Frp Modelo Caf – 0900.*
11. **Carbotecnia.** Decloración con Carbón Activado Granular. [En línea] [Citado el: 18 de 03 de 2012.] <http://www.carbotecnia.info/PDF/boletines/AG-007.pdf>.
12. **GE Osmonics.** Operation and Maintenance Manual. *E4 Series Water Purification Machine.* [En línea] [Citado el: 18 de Marzo de 2012.]
<http://www.gewater.com/pdf/1163955-%20Manual-%20E4H%2014400%20to%2043200.pdf>.
13. **United States Pharmacopeial Convention.** *The United States pharmacopeia, National formulary, Volumen 30.* 2005. ISBN: 1889788473, 9781889788470.
14. **Aguasin.** Manual de Operación. *Equipo Desmineralizador de Agua Modelo S-5 CAT.*

15. **H. B. Wright y W. L. Cairns.** Desinfección De Agua Por Medio De Luz Ultravioleta. [En línea] [Citado el: 18 de Marzo de 2012.] <http://www.contraplagas.com/conductos.pdf>.
16. **Barbara K. Henon, Stephan E. Muehlberger.** Installation of Pharmaceutical Process Piping - A Case Study. *Part 2 - Orbital Welding, Weld Inspection, Weld Documentation, Passivation.* [En línea] [Citado el: 21 de Marzo de 2012.] <http://www.klean1.com/Henonp2.pdf>.
17. **OMS.** Supplementary Training Modules. *Validation, Water, Air Handling Systems* . [En línea] [Citado el: 18 de Marzo de 2012.] http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq_pres/gmptrainsuplmt/suptrainingmodulesgmp.htm.
18. —. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). *Primera parte: Procedimientos de operación normalizados y fórmulas maestras.* [En línea] [Citado el: 18 de 03 de 2012.] http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_VSQ_97.01_spa.pdf.
19. **Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.** *Agentes Químicos en el Ambito Sanitario.* Madrid : página 127, 2010.
20. **Haider, Syed Imtiaz.** *Pharmaceutical master validation plan : the ultimate guide to FDA, GMP, and GLP compliance.* USA : s.n., 2002. ISBN 1-57444-330-5.
21. **Instituto De Salud Pública.** *Guía Para Las Inspecciones De Orden General A Los Establecimientos Sometidos A Control Sanitario Por El Instituto De Salud Publica De Chile.* Santiago : s.n., 1997.
22. **Leonardo González Barrientos.** Tesis de Práctica Profesional. *Evaluación de un sistema de purificación de agua para su validación como proceso en una industria farmaceutica.* Santiago - Chile : Universidad de Chile, 2005.

8 ANEXOS

ANEXOS en CD:

ANEXO 1: Especificaciones de Equipos de Planta de Tratamiento de agua

ANEXO 2: Procedimiento de análisis microbiológico

ANEXO 3: Procedimiento de análisis de conductividad del agua

ANEXO 4: Procedimiento de análisis de pH

ANEXO 5: Procedimiento de análisis de cloro

ANEXO 6: Procedimiento de análisis de dureza

ANEXO 7: Procedimiento de operación, mantención, limpieza y control de la planta de purificación de agua

ANEXO 8: Protocolo de sanitización de red de distribución

ANEXO 9: Simulación de inspección realizada a la planta en base al libro naranja

ANEXO 10: Número de Reynolds y Recambio

