



ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO DEL AGUA

Dr. Andrés León. Departamento de Análisis y Control.
Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de los Andes.
Mérida. Venezuela.

Dr. Félix Andueza. Departamento de Microbiología y
Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad
de los Andes. Mérida. Venezuela. Prometeo SENESCYT.
ESPOCH. Riobamba. Ecuador

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- El agua en la industria farmacéutica es la “materia prima ” más comúnmente usada tanto para la manufactura de los productos medicinales, integrando o no la formulación final, como para el lavado de equipos, recipientes y envases primarios.
- El agua no existe pura en la naturaleza, debido a que por sus propiedades químicas
- -molécula bipolar y con posibilidad de formar puentes de hidrógeno
- - es capaz de disolver, absorber, adsorber o suspender numerosos compuestos.
- Estos contaminantes pueden resultar peligrosos para la salud.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- El agua usada en la industria farmacéutica se denomina AGUA DE USO FARMACÉUTICO (water for pharmaceutical use -WPU), y debe ser preparada a partir de agua potable.
- El agua de uso farmacéutico a su vez puede tener diferentes calidades dependiendo de la vía de administración de los productos farmacéuticos.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- La purificación del agua para obtener agua potable supone una serie de etapas, que dependen de la fuente de agua bruta que alimenta al sistema (ríos, arroyos, lagos, reservorios subterráneos, etc.) y de la época del año.
- Aquellas plantas farmacéuticas que no cuenten con agua potable de red para sus procesos productivos, deben producirla.
- Los principales procesos en la obtención del agua potable son: filtración, ablandamiento, precipitación, remoción de materiales orgánicos e inorgánicos y sanitización.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- Las especificaciones del agua potable son establecidas por organismos internacionales como OMS (1), ISO, y normativas nacionales.
- Las especificaciones que debe cumplir el agua de uso farmacéutico están establecidas en farmacopea (Farmacopea Europea - Ph Eur, Farmacopea de los Estados Unidos - USP, y otras).

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- Para obtenerla es necesario remover en mayor o menor grado los contaminantes del agua potable, dependiendo del riesgo en la calidad final del producto farmacéutico a obtener. Por lo tanto, partiendo de agua potable, se emplean diferentes sistemas para purificarla y alcanzar los estándares del agua de uso farmacéutico.
- Los tipos de agua de uso farmacéutico son:
 - - Agua purificada - Purified Water (PW)
 - - Agua altamente purificada - Highly Purified Water (HPW)
 - - Agua para inyección - Water for injection (WFI)

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- En el cuadro 1 se detallan las especificaciones farmacopeicas (Farmacopea de los Estados Unidos - USP y Farmacopea Europea – Ph Eur) para los tres tipos de agua. El agua altamente purificada no está descrita en la USP. La OMS describe los tres tipos de agua de uso farmacéutico al igual que la Farmacopea Europea (3).

Parámetros	Agua purificada		Agua para inyección		Agua altamente purificada*	
	USP 30	Ph Eur 7a. Ed.	USP	Ph Eur	USP	Ph Eur
Conductividad	≤ 1,3 μS/cm 25°C	≤ 5,1 μS/cm 25°C	≤ 1,3 μS/cm 25°C	≤ 1,3 μS/cm 25°C	---	≤ 1,3 μS/cm 25°C
Carbono orgánico total (TOC)	≤ 0,5 ppm	≤ 0,5 ppm	≤ 0,5 ppm	≤ 0,5 ppm	---	≤ 0,5 ppm
Endotoxinas (LAL)	---	< 0,25 EU/ml**	< 0,25 EU/ml	< 0,25 EU/ml**	---	< 0,25 EU/ml**
Microbiología	< 100 cfu/ml	< 100 cfu/ml	< 10 cfu/100 ml	< 10 cfu/100ml	---	< 10 cfu/100ml
Nitratos	---	≤ 0,2 ppm	---	≤ 0,2 ppm	---	≤ 0,2 ppm
Aluminio	---	≤ 10 ppb*	---	≤ 10 ppb**	---	≤ 10 ppb**
Metales pesados	---	≤ 0,1 ppm	---	≤ 0,1 ppm	---	≤ 0,1 ppm

CUADRO 1 - Especificaciones farmacopeicas (USP y Ph Eur) de los diferentes tipos de Agua de Uso Farmacéutico⁷

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- El agua altamente purificada, tiene las mismas especificaciones que el agua para inyección. La diferencia está en el método de obtención.
- Agua para inyección debe obtenerse por destilación como última etapa (según Ph Eur y OMS), mientras que Agua altamente purificada se obtiene por combinación de otros métodos como Ósmosis reversa, deionización y/o ultrafiltración. La USP acepta para Agua para inyección , como última etapa en el proceso de purificación, la destilación u ósmosis reversa.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- **Aplicaciones**
- En líneas generales, se emplea agua purificada para la manufactura de productos no estériles, incluyendo el último enjuague de equipos, recipientes y envases;
- Agua para inyección en la manufactura de productos no estériles, incluyendo último enjuague de equipos, recipientes y envases.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- En el cuadro 2 y cuadro 3, se resumen los requerimientos en cuanto a la calidad del agua en la manufactura de productos estériles y no estériles, si el agua forma parte de la formulación final o no, respectivamente, y en el cuadro 4, se resumen los requerimientos en cuanto a la calidad de agua para lavados y enjugues. Ambos cuadros recogen las recomendaciones de EMEA (European Medicines Evaluation Agency) (4).

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

Tipo de producto	Producto	Tipo de agua (requerimiento mínimo)
Productos medicinales estériles	Parenterales	Agua para inyección
	Oftálmicos	Agua purificada
	Soluciones de hemodiálisis	Agua para inyección
	Soluciones de diálisis peritoneal	Agua para inyección
	Soluciones para irrigación	Agua para inyección
	Preparados nasales y óticos	Agua purificada
	Preparaciones cutáneas	Agua purificada
Productos medicinales no estériles	Preparaciones orales	Agua purificada
	Soluciones para nebulizaciones	Agua purificada
		Agua para inyección para determinadas enfermedades ej.: fibrosis quísticas
	Preparados cutáneos	Agua purificada
		Agua potable para ciertos preparados de uso veterinarios
	Preparados nasales y óticos	Agua purificada
Preparados de uso rectal o vaginal	Agua purificada	

CUADRO 2 - Tipo de agua en la manufactura de productos estériles y no estériles cuya formulación final contiene agua.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

Manufactura	Tipo de agua (calidad mínima aceptable)
Granulación	Purificada
	Potable en determinadas preparaciones de uso veterinario
Recubrimiento	Purificada
Liofilización - uso de agua previo a esta operación	Purificada (si el producto a obtener es no estéril)
	Agua para inyección (si el producto a obtener es estéril)

CUADRO 3 - Agua usada en la manufactura pero no integra la formulación final del producto.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

Tipo de producto farmacéutico	Limpieza/enjuague de equipos, recipientes y envases primarios	Tipo de agua
Productos farmacéuticos no estériles	Lavado	Agua potable
	Enjuague final	Agua purificada o de igual calidad que el agua usada en la preparación si la misma es de calidad superior
Productos farmacéuticos estériles parenterales	Lavado	Purificada
	Enjuague final	Agua para inyección
Productos farmacéuticos estériles no parenterales	Lavado	Purificada
	Enjuague final	Purificada o agua de igual calidad que la usada en la preparación si la misma es de calidad superior.

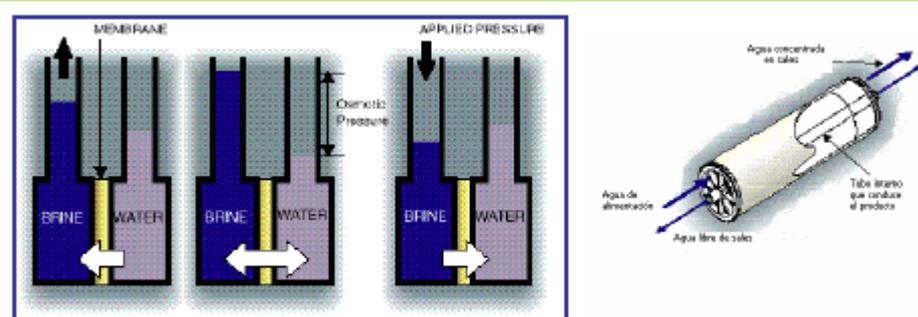
CUADRO 4 - Agua usada en lavados y enjuagues

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- **Producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico**
- Las especificaciones del agua a usar están establecidas en las farmacopeas y la elección del sistema o la secuencia de etapas para obtener el agua de uso farmacéutico que se requiere depende de una serie de factores que deberán considerarse.
- Los factores que inciden en la elección del sistema de purificación son:
 - Calidad del agua de partida,
 - tipo de agua necesaria,
 - cantidad diaria necesaria,
 - soporte del proveedor,
 - robustez del sistema,
 - costos de operación y mantenimiento.

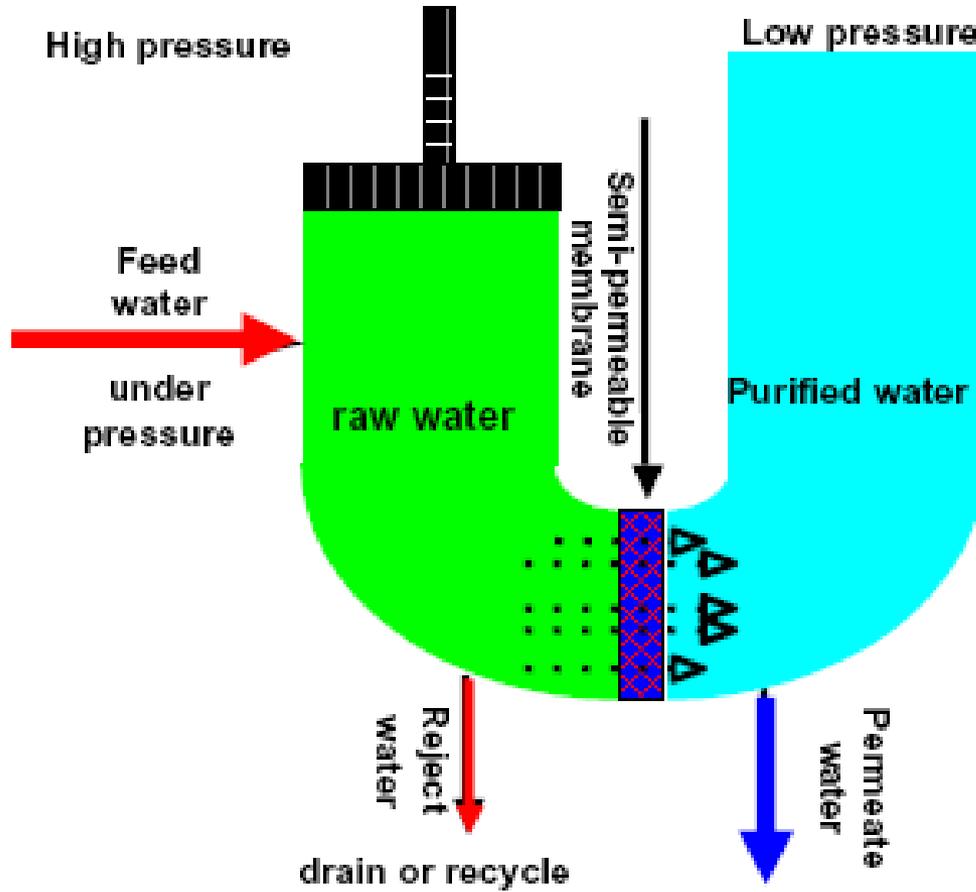
EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- Producción
- El proceso de purificación de agua, partiendo de agua potable implica esquemáticamente, un pre-tratamiento, que tiene como principal objetivo, el preservar el sistema de purificación, seguido de una o dos etapas de purificación por alguno de los métodos que se detallan a continuación.
- - Ósmosis reversa (OR): es el proceso por el cual se hace pasar el agua a presión a través de una membrana semipermeable, que deja pasar el agua, reteniendo contaminantes como sales, ácidos, bases, coloides, bacterias, y endotoxinas. Hay disponibles sistemas de OR de un paso o de doble paso.



EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

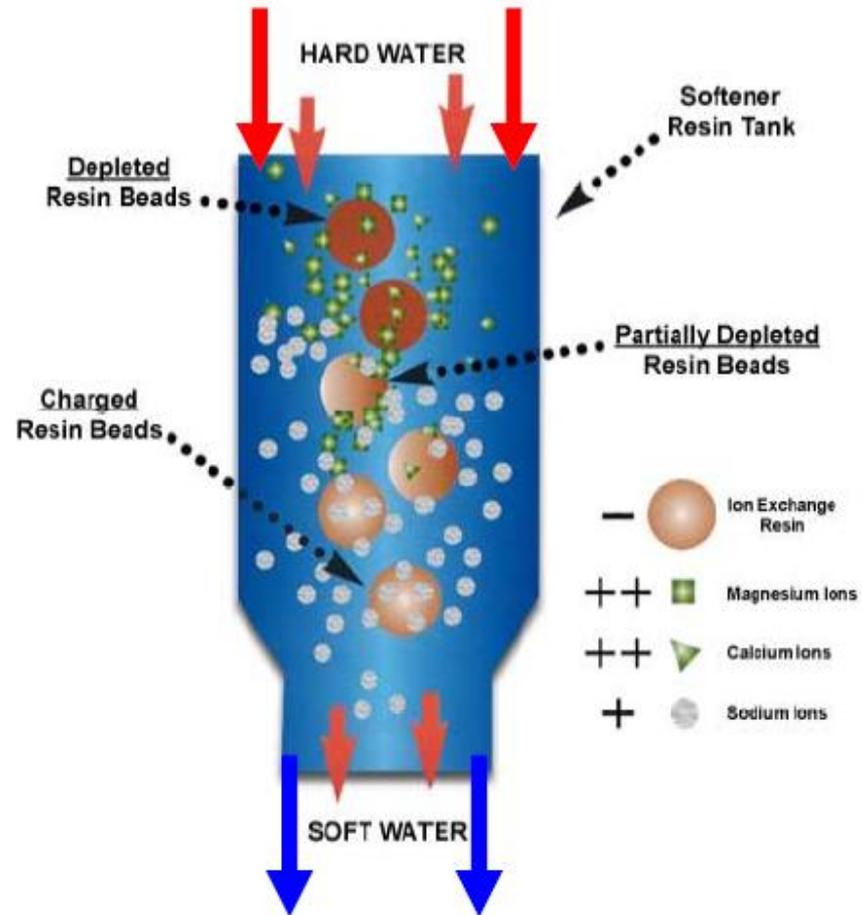
OSMOSIS INVERSA



EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

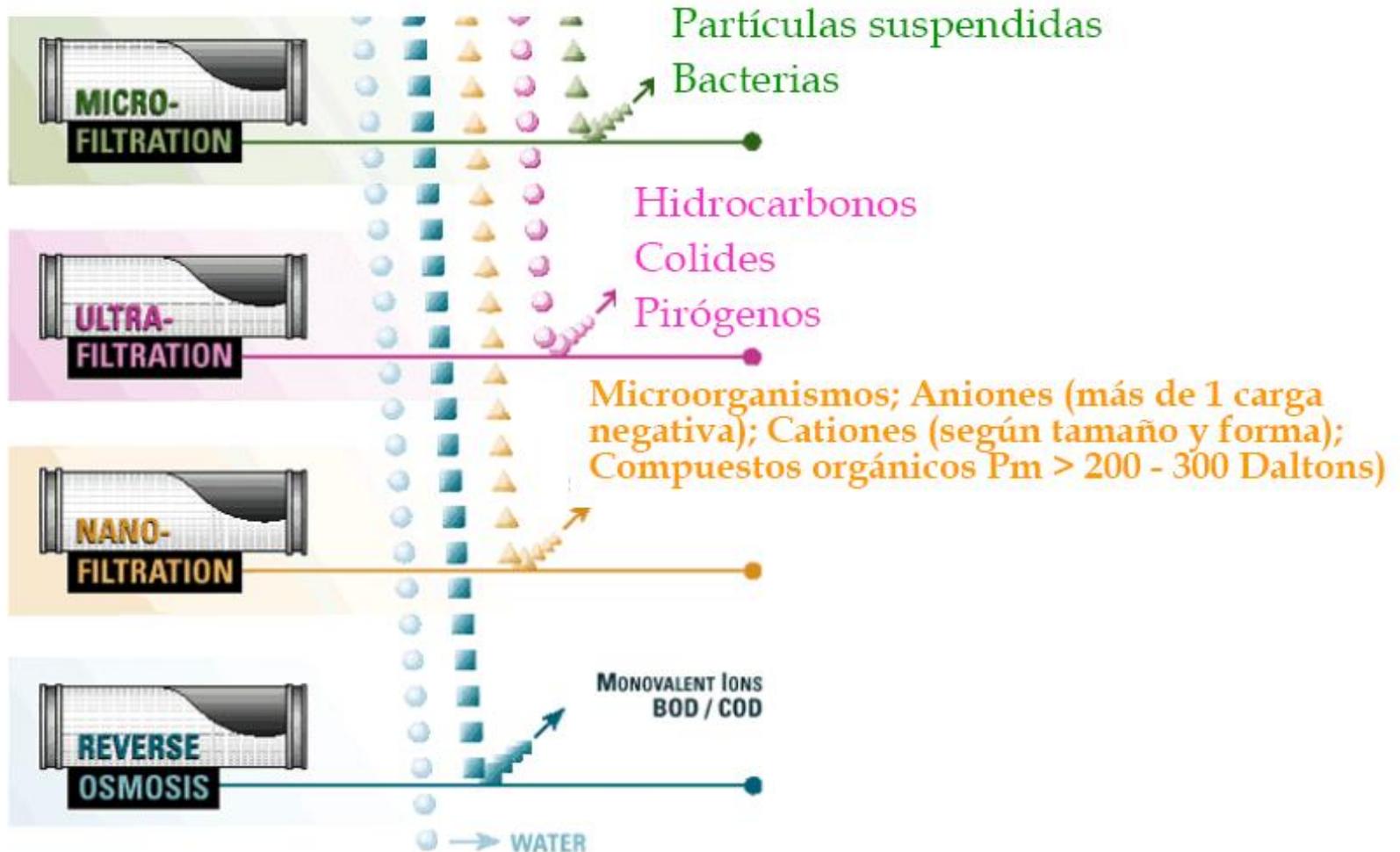
- - Deionización (DI): intercambio iónico. El agua se hace pasar a través de resinas de intercambio iónico, con el objetivo de remover los iones de las sales presentes en el agua. Los cationes son removidos por H^+ y los aniones por OH^- . Las resinas se regeneran con ácidos y álcalis, respectivamente. Los equipos pueden ser de lecho mixto, o separado (resinas catiónicas y resinas aniónicas). Pueden regenerarse en el sitio o a través de un proveedor.
- - Ultrafiltración (UF): el proceso es similar al de OR, donde el agua pasa a través de una membrana semipermeable. La corriente de agua fluye paralela a la membrana porosa de ultrafiltración. La presión diferencial fuerza al agua a través de la membrana. pero son rechazados la mayoría de los contaminantes, salvo los de peso molecular bajo, por ejemplo mucho de los iones.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

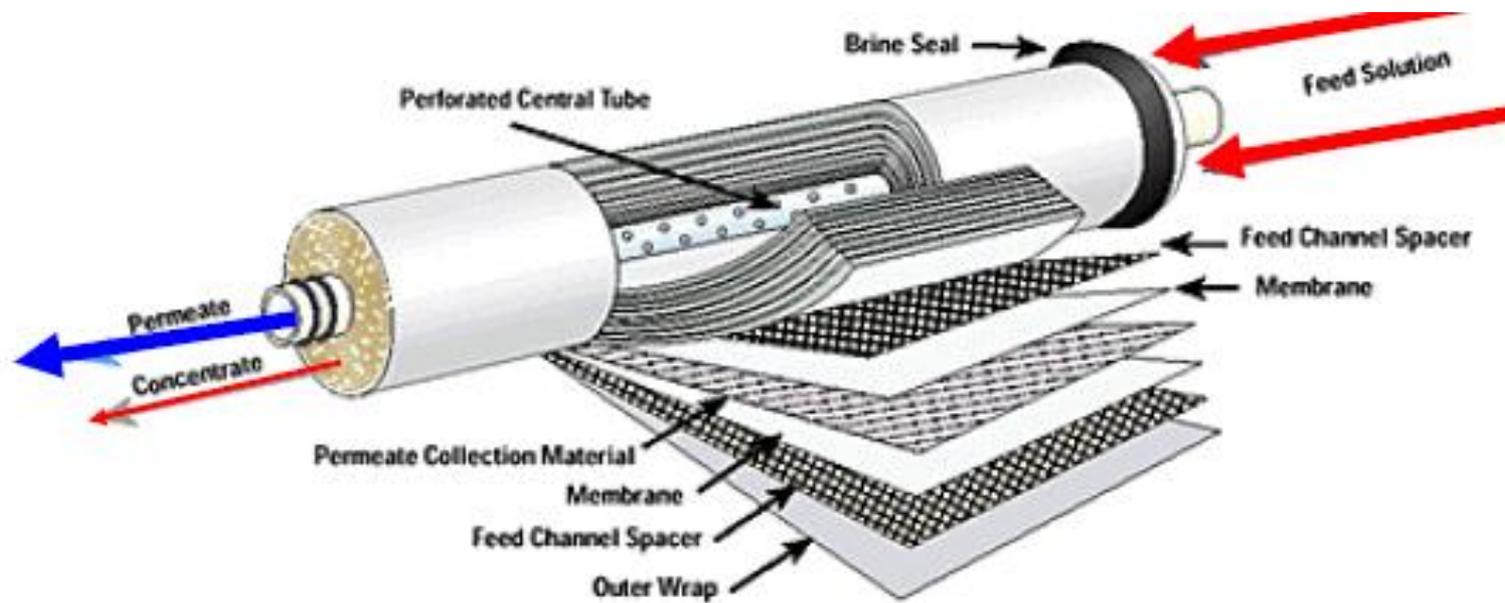


EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

PROCESOS DE FILTRACIÓN



EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

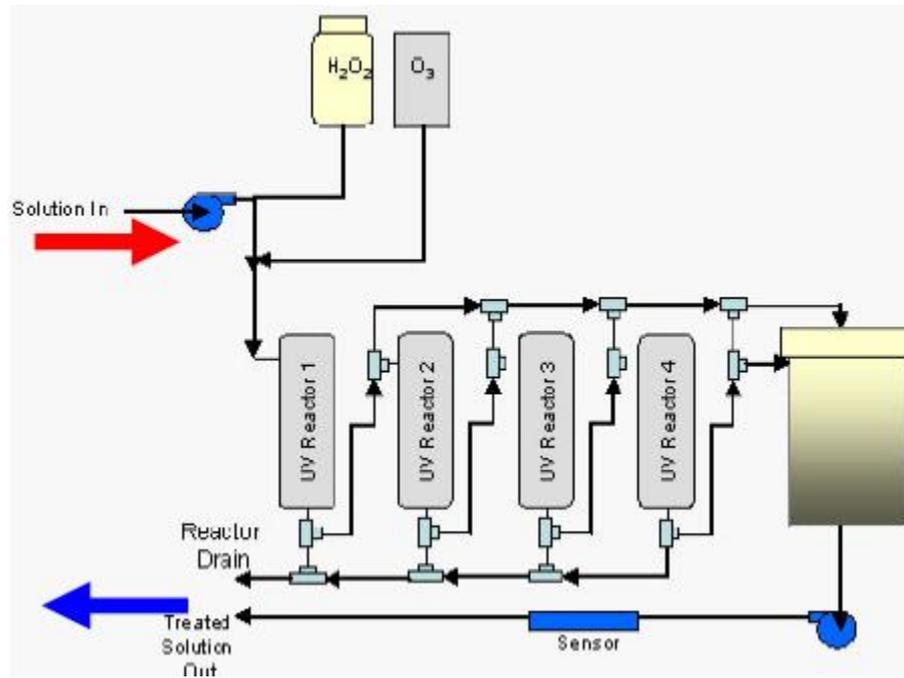


EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- - Destilación: es un proceso de purificación del agua por cambio de fases.
- El agua se evapora desprendiéndose de la mayoría de los contaminantes.
- El vapor producido es condensado.
- Algunos contaminantes de bajo peso molecular pueden ser arrastrados por el vapor de agua.
- Básicamente tres tipos de destiladores se usan:
 - ❖ de simple efecto (SE),
 - ❖ de múltiple efecto (ME) y
 - ❖ de compresión de vapor (VC).
- Estos dos últimos tipos son los recomendados.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- -Las etapas de pre-tratamiento son:
 - - filtración primaria con el objetivo de eliminar partículas en suspensión para maximizar la eficiencia de membranas,
 - - el ablandamiento o remoción de cationes como calcio y magnesio para reducir incrustaciones,
 - - remoción de cloro por filtro de carbón activado,
 - - control microbiológico por medio de luz UV u ozono,
- - El control del pre-tratamiento puede reducir costos de operación y mantenimiento de las etapas de purificación.



EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- Obtención de agua para inyección:
- el tratamiento final para la obtención de Agua para inyección es la destilación (Ph Eur, USP, OMS) y ósmosis reversa (USP).
-
- En el cuadro 5 se recogen en forma esquemática, basado en las recomendaciones de Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE) (5), opciones de configuración de diferentes sistemas para la obtención de agua de uso farmacéutico.
- Obsérvese que en todos los casos, se establece el pre-tratamiento del agua potable de partida.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

Proceso de obtención de agua de uso farmacéutico	Etapas de pre-tratamiento del agua				Etapas de purificación del agua				
	Filtración primaria	Ablandamiento	Filtración por CA	Intercambiador iónico (Cation/Anión)	RO 1er. paso	RO 2do. paso	Intercambiador iónico (lecho mixto)	Destilador	Ultrafiltración
1. OR doble paso	x	x	x		x	x			
2. DI	x		x	x			x		
3. RO/DI	x	x	x		x		x		
4. DI/UF	x	x	x	x					x
5. RO/DI/UF	x	x	x		x		x		x
6. UF	x	x	x						x
7. Destilación	Configuración de pre-tratamiento variada							x	

- CA = Carbón activado; OR = Ósmosis reversa; DI = Desionizador; UF = Ultrafiltración
- **CUADRO 5** - Opciones de diseño de sistemas de obtención de Agua de Uso Farmacéutico

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- Asimismo, no se especifica en ningún caso que tipo de agua de uso farmacéutico se obtiene. El tipo de agua obtenida en cada caso depende de las especificaciones que cumpla. Lo que es importante resaltar es que:
 - - para obtener Agua para inyección de acuerdo a los requerimientos de la Ph Eur solamente puede usarse como último paso la destilación (esquema 7 en el cuadro 5).

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- - para obtener Agua para inyección de acuerdo a las requerimientos de USP, puede usarse como último paso OR (doble paso) o destilación (esquemas 1 y 7 en el cuadro 5).
- - para obtener Agua altamente purificada , de acuerdo a requerimientos de Ph Eur pueden usarse los diseños establecidos en esquemas 3, 4 y 5 del cuadro 5, siempre y cuando se obtenga agua con las especificaciones de Agua para inyección .

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- El criterio para evaluar las diferentes opciones es:
 - - Establecer las especificaciones del agua necesaria para los procesos y productos.
 - - Producir agua de calidad consistente.
 - - Monitorear el sistema para asegurar que se cumplen con las especificaciones.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- Almacenamiento y distribución
- Una vez obtenida el agua de uso farmacéutico, la misma debe almacenarse y distribuirse a los lugares de uso. Estas operaciones deben hacerse de tal forma que no se contamine el agua y se evite la proliferación de microorganismos. Los sistemas deben ser cerrados con recirculación continua.
- Requerimientos del sistema
- El sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico, es un sistema crítico dentro de la planta farmacéutica y debe cumplir los requerimientos GMP para evitar la contaminación del agua y con GEP (Good Engineering Practices).

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

- Debe ser cerrado y con recirculación continua. La recirculación debe hacerse por encima de los 80° C o por debajo de los 4° C, por lo tanto en el sistema de distribución deben colocarse intercambiadores de calor, de doble tubo para evitar la contaminación del agua recirculante. El material indicado para las partes del sistema que entran en contacto con el agua debe ser acero inoxidable 316L, con superficies interiores pulidas a espejo (electropulido) para evitar la formación de biofilm; otros materiales pueden ser usados como por ejemplo el polipropileno. La grifería y bombas deben ser sanitarias, las conexiones deben hacerse por soldadura automática orbital. Se deben evitar los puntos muertos y usar válvulas de no retorno. El sistema debe tener declive hacia los puntos de uso, para evitar que el agua se estanque.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

MÉTODOS ANALÍTICOS EMPLEADOS EN EL ANÁLISIS Y CONTROL
DE AGUA BRUTA Y POTABLE PARA LA OBTENCIÓN DE AGUA DE
USO FARMACÉUTICO

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

CLASIFICACIÓN DE LOS INDICADORES DE

- **LA CALIDAD DEL AGUA**
- - *Indicadores físicos (turbidez, SS, color, olor, sabor, temperatura, conductividad)*
- - *Indicadores químicos (pH, dureza, oxígeno disuelto, materia orgánica, nutrientes, pesticidas, metales pesados)*
- - *Indicadores biológicos (métodos ecológicos, microbiológicos, fisiológicos y bioquímicos, ecotoxicológicos)*

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

Elección de métodos analíticos

Parámetros químicos

- pH
- Alcalinidad*
- Carbono orgánico total
- Oxígeno disuelto
- Demanda Bioquímica de Oxígeno, DBO₅
- Demanda Química de Oxígeno, DQO*
- Nitratos
- Nitritos
- Amoníaco/amonio
- Nitrógeno Hjeldahl
- Compuestos de fósforo
- Aceites y grasas
- Hidrocarburos
- Detergentes
- Cloruros
- Fluoruros
- Sulfatos
- Fenoles
- Cianuros
- Haloformos
- Metales
- Dureza*
- Pesticidas
- Dióxido de carbono libre
- Aniones

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS

PARÁMETRO: TURBIDEZ		HOJA N°:1
REF.:Standard methods 2-12/2-16	UNIDADES:UNT	RANGO: 0 - 40
CONC. MAX. ADMISIBLE: 10		NIVEL GUÍA: 1

1. FUNDAMENTO

La turbidez de un agua es producida por materias en suspensión como arcilla, materias orgánicas finamente divididas, etc. El grado de turbidez es una medida de la concentración de estas especies.

Cuando la luz pasa a través de un medio transparente en el que existe una suspensión de partículas, parte de la radiación se dispersa en todas las direcciones. La disminución de la intensidad de un haz colimado, como consecuencia de la dispersión de la luz por las partículas constituye la base de los métodos turbidimétricos. Por otra parte, los métodos nefelométricos se basan en la medida de la radiación dispersada a un ángulo de 90° con respecto al haz incidente.

2. METODO

Método Nefelométrico: Este método se basa en la comparación de la intensidad de la luz dispersada por la muestra en condiciones definidas y la dispersada por una solución patrón de referencia en idénticas condiciones. Cuanto mayor es la intensidad de la luz dispersada, más intensa es la turbidez.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

3. REACTIVOS

- **Suspensión Patrón de Formacina:** Se prepara de la siguiente forma:

- a) Solución 1: disolver 1 gramo de sulfato de hidracina (MUY PELIGROSO) en agua destilada y dilúyase hasta 100 ml.
- b) Solución 2: Disolver 10 gramos de hexametenotatraamina en agua destilada y dilúyase hasta 100 ml.
- c) Mezclar 5 ml. de solución 1 y 5 ml. de solución 2 en un matraz de 100 ml. y mantener a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se habrá formado un precipitado blanco. Enrasar a 100 ml. y agitar. A ésta solución se le asigna un valor de 400 UNT (Unidades Nefelométricas de Turbidez).

-**Suspensión de Turbidez Estandar:** Dilúyanse 10 ml. de suspensión de Formacina hasta 100 ml. con agua destilada. La turbidez de esta suspensión se considera de 40 UNT.

- **Estandares Diluidos de Turbidez:** Dilúyanse porciones de suspensión de turbidez estandar en agua destilada según se requiera, en un rango de 0 a 40 UNT.

NOTA: las suspensiones son de preparación diaria.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS	
PARÁMETRO: TURBIDEZ	HOJA Nº: 2
<p>4. PROCEDIMIENTO</p> <p>4.1. Preparar la curva de calibrado con los estandares diluidos. Homogeneizarlos antes con una agitación suave. Procurar que en la cubeta de medida del espectrofotómetro no queden burbujas. Medir a 400 nm. empleando como blanco agua destilada.</p> <p>4.2. Medir la turbidez de la muestra a partir de la recta de calibrado. Si la turbidez es superior a 40 UNT diluir convenientemente con agua destilada.</p> <p>5. CÁLCULOS</p> $\text{UNT} = (A * (B + C)) / C$ <p>A= UNT encontradas en muestra diluida, B= volumen (ml) de agua de dilución, C= volumen (ml) de la muestra tomada para dilución.</p>	

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

6. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

<u>Turbidez de la muestra diluida</u>	<u>Informe de UNT</u>
0 - 1,0	0,05
1 - 10	0,1
10- 40	1
40-100	5
100-400	10
400-1000	50
> 1000	100

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO:	SÓLIDOS I SÓLIDOS SEDIMENTABLES	HOJA Nº: 1
REF.: Standard Methods	UNIDADES: ml/l	RANGO:
<p>1. FUNDAMENTO</p> <p>El análisis de sólidos sedimentables presentes en una muestra de agua indica la cantidad de sólidos que pueden sedimentarse a partir de un volumen dado de muestra en un tiempo determinado.</p> <p>Es una medida de la cantidad de sólidos que pueden ser eliminados en el tratamiento primario de un A.R.</p> <p>2. MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none">- Cono de Imhoff de 1 L y graduado en ml.- Soporte para el cono.- Varilla <p>3. PROCEDIMIENTO</p> <ol style="list-style-type: none">Homogeneizar la muestra e inmediatamente llenar el Cono de Imhoff hasta la marca de 1 L.Dejar que la muestra sedimente durante 45 minutos.Transcurridos los 45 minutos, se remueven suavemente las paredes con una varilla para facilitar la sedimentación de los sólidos adheridos a las paredes del mismo.Mantener en reposo 15 minutos y registrar el volumen de sólidos sedimentados en el cono en ml/l.		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO:	SÓLIDOS II SÓLIDOS TOTALES SECADOS A 103-105°	HOJA N°: 2
REF.:Standard Methods	UNIDADES: mg/l	RANGO:
1. FUNDAMENTO La determinación de sólidos totales permite estimar la cantidad de materia disuelta y en suspensión que lleva un agua.		
2. MATERIAL - Cápsulas de porcelana. - Estufa de secado (103-105 °C). - Desecador. - Balanza de analítica.		
3. PROCEDIMIENTO 1.- Se introducen las cápsulas a la estufa y se secan durante 30 minutos aprox., posteriormente se pasan al desecador hasta que se enfríen. 2.- Se pesan las cápsulas (A). 3.- Se echa una determinada cantidad de agua en las cápsulas (50 ml), y se introducen en la estufa. Dejar en la estufa durante 24 horas. 4.- Transcurrido ese tiempo, se pasan las cápsulas la desecador y de dejan enfriar. 5.- Se pesan las cápsulas (B).		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

5.- CALCULO

$$mg/l = [(B - A) * 10^3] / V$$

Donde:

A = peso de residuo seco + placa (mg)

B = peso de la placa (mg)

V = volumen de muestra (ml)

SÓLIDOS TOTALES					
Muestra					
V (ml)					
B (mg)					
A (mg)					
B - A (mg)					

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO: ALCALINIDAD EN TODO TIPO DE AGUAS		HOJA Nº: 1
REF.:	UNIDADES: meq/l CaCO ₃	RANGO:
CONC. MAX. ADMISIBLE:	NIVEL GUÍA:	
<p>1. FUNDAMENTO.</p> <p>La alcalinidad de un agua corresponde a la presencia de bicarbonatos, carbonatos e hidróxidos. La alcalinidad total T_{AC} (valor alcalimétrico completo) se mide por valoración con ácido clorhídrico empleando naranja de metilo como indicador. La concentración de álcalis libre y carbonatos T_A (valor alcalimétrico), se determina empleando fenolftaleina como indicador en la valoración con ácido clorhídrico. A partir de los valores T_A y T_{AC} es posible evaluar las cantidades relativas de hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos.</p> <p>1.2.1. Alcalinidad total (T_{AC}).</p> <ul style="list-style-type: none"> - En un erlenmeyer de 250 ml, añadir 100 ml de agua a analizar y 2 gotas de disolución de naranja de metilo. - Valorar con la disolución de ClH 0.02N hasta el viraje del indicador a rojo-naranja (V₁). Hervir durante 1 o 2 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y continuar la valoración hasta viraje del indicador (V₂). Sea V₃ = V₁ + V₂ 		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

1.2.2. Alcalis libres y carbonatos (T_A).

- Tomar 100 ml de agua a analizar en un erlenmeyer de 250 ml y añadir 2 gotas de solución de fenolftaleína. Si no se colorea la disolución, el T_A es cero.
- Valorar con la disolución de CIH 0.02N hasta decoloración del indicador. Sea V_4 el volumen consumido.

2. CÁLCULOS.

Calcular el T_{AC} y T_A en meq/l, como sigue:

$$T_{AC} = (V_3 * N/V) * 1000 \quad (meq/l)$$

$$T_A = (V_4 * N/V) * 1000 \quad (meq/l)$$

Siendo:

V = Volumen de muestra tomado = 100 ml.

N = Normalidad de la disolución de CIH.

De acuerdo con la tabla anterior, calcular las concentraciones de hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos expresados en mg/l de NaOH, Na_2CO_3 y $NaHCO_3$ respectivamente.

Compuestos	valor respectivo de T_A y T_{AC}				
	$T_A = 0$	$T_A = T_{AC}$	$T_A = T_{AC}/2$	$T_A < T_{AC}/2$	$T_A > T_{AC}/2$
Hidróxidos	0	T_{AC}	0	0	$T_{AC} - 2(T_{AC} - T_A) = 2T_A - T_{AC}$
Carbonatos	0	0	T_{AC}	$2T_A$	$2(T_{AC} - T_A)$
Bicarbonatos	T_{AC}	0	0	$T_{AC} - 2T_A$	0



Relación de hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos con el pH y el color del virre de los indicadores

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO: D.TOTAL, D.CÁLCICA, D.MAGNÉSICA		HOJA Nº: 1
REF.:	UNIDADES: ppm	RANGO:
CONC. MAX. ADMISIBLE: En la R.T.S. no aparecen valores referentes a este parámetro	NIVEL GUIA: D.T. (-) ; D.Mg 30; D.Ca 100	
DUREZA TOTAL		
1. FUNDAMENTO.		
<p>El EDTA. Na₂ forma un complejo de quelato soluble al añadirse a las soluciones de algunos cationes metálicos. Si a una solución acuosa que contenga iones Ca²⁺ y Mg²⁺ a un pH 10±0.1, se añade una pequeña cantidad de indicador N.E.T., la solución toma un color rojo vivo. Si se añade EDTA.Na₂ como reactivo de titulación, los iones CA²⁺ y Mg²⁺ formarán un complejo, y cuando todos los iones estén incluidos en dicho complejo, la solución variará de color rojo vivo a azul, señalando el final de la titulación</p>		
2. MATERIAL		
<ul style="list-style-type: none">- pH-metro.- Matraces erlenmeyer de 250 ml.- Matraces aforados de 50 ml.- Espátula.- Bureta.		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

3. REACTIVOS

-Solución tampón de pH 10: Disolver 16.9 gr. De cloruro amónico (NH_4Cl) en 143 ml. De hidróxido de amonio (NH_4OH) concentrado y diluir hasta 250 ml. Con agua destilada.

Conservar en un recipiente de plástico o vidrio borosilicato, durante un tiempo no superior a un mes.

Taponar herméticamente para evitar pérdidas de amoníaco o captura de CO_2 .

Prescindir de la solución cuando al añadir 1 ó 2 ml a la muestra no se alcance un pH óptimo de 10 ± 0.1 .

-Indicador : Añadir N.E.T. en forma de polvo seco, debiendo tener cuidado en evitar su exceso

-Solución de EDTA. Na_2 0.02 N : Disolver 3.7224 g de EDTA. $\text{Na}_2\text{-H}_2\text{O}$, grado de reactivo analítico, en agua destilada y diluir a 1000 ml .

Conservar en frascos de polietileno o de vidrio borosilicato .

Estandarizar frente a una solución de Ca^{2+} estándar, sobre todo cuando lleve mucho tiempo preparada .

-Solución de Ca^{2+} estándar 0.02N : Pesar 1.00 g de CaCO_3 anhidrido, grado de reactivo especial bajo en metales pesados, álcalis y Mg^{2+} , y disolver en la mínima cantidad de HCl .

Añadir 200 ml de agua destilada y hervir unos minutos para expeler el CO_2 .Enfriar y diluir hasta 1000 ml con agua destilada .

4. PROCEDIMIENTO.

1) Precauciones en la titulación :

A) Practicar la titulación a temperatura ambiente ya que :

- Cuando se emplea agua caliente puede descomponerse el indicador .
- Cuando se emplea agua fría el cambio de color se hace demasiado lento .

B) El pH especificado puede producir un ambiente propicio para la precipitación del Ca CO_3 .Para reducir al mínimo esta tendencia, se debe realizar la titulación en menos de 5 min., medios a partir del momento de la adición del tampón .

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

PROCEDIMIENTO (Cont.)

C) Para obtener un pto. Final satisfactorio han de estar presentes lo iones Mg^{2+} . En los casos en que no se aprecie el viraje, puede solucionarse :

- Añadiendo al tampòn 1.25g de la sal magnésica de EDTA .
- Añadiendo a la muestra solucìon complexòn-magnesio .

D) Seleccionar el volumen de muestra que requiera menos de 15 ml. De la solucìon titulante, por lo que en el caso de gastar un mayor volumen debe diluirse la muestra .

2) Titulaciòn de la muestra: Tomar 50 ml. de la muestra o una porciòn diluida y pasarla a un erlenmeyer de 250ml. . Añadir entre 1 y 2 ml. de la **solucìon tampòn**, por lo gral. cantidad suficiente para dae un **pH 10 ± 0.1** , debièndolo comprobar con el ph-metro .

Añadir un poco de **N.E.T.** . La solucìon tomarà un color rojizo . Finalmente, valorar con $EDTA.Na_2$ hasta el viraje de la solucìon a color azul .

5. CALCULOS.

$$\text{ppm } CaCO_3 = (V_{EDTA.Na_2} / V_{MUESTRA}) * N_{EDTA.Na_2} * 50,045 * 1000$$

6. INTERFERENCIAS.

Ciertos elementos pueden reaccionar con el indicador o dar reacciones parásitas y producir interferencias . La tabla adjunta indica las cantidades limites admisibles para estos iones interferentes :

CATIONES	CONCENTRACIÒN (mg/l)	ANIONES	CONCENTRACIÒN (mg/l)
Cu^{2+}	10	Cl^-	10.000
Fe^{2+} y Fe^{3+}	20	SO_4^{2-}	10.000
Zn^{2+}	10	CO_3^{2-}	1000
Pb^{2+}	10	PO_4^{3-}	100
Sn^{2+}	10	NO_3^-	500
Al^{3+}	10	SiO_3^{2-}	200

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO: NITRITOS		HOJA Nº: 1
REF.: Standard Methods, pag 4-145, 4-148	UNIDADES: mg/l NO ₂ ⁻	RANGO: 0,02 -0,2
CONC. MAX. ADMISIBLE:0,1 ppm		NIVEL GUÍA: -

1. INTRODUCCIÓN

Los nitritos (NO₂⁻) son componentes no deseados en la composición de las aguas potables de consumo público. Su presencia puede deberse a una oxidación incompleta del NH₃ o a la reducción NO₃⁻ existentes en el agua. La reducción de NO₃⁻ a NO₂⁻ puede llevarse a efecto por la acción bacteriana. El agua que contenga NO₂⁻ puede considerarse sospechosa de una contaminación reciente por materias fecales. Algunas aguas, debido a los terrenos por donde discurren o a las condiciones de almacenamiento, pobre en O₂, pueden presentar cierto contenido de NO₂⁻.

En lo que respecta a la vigilancia de las aguas de consumo público, la determinación cualitativa o cuantitativa del NO₂⁻ nos permite detectar posibles variaciones de calidad, ya que la presencia de NO₂⁻ es un buen indicador de la contaminación.

Los NO₂⁻ existentes en el agua pueden tener un efecto perjudicial sobre la salud de quien la consuma; sobre todo en niños, porque los NO₂⁻ son responsables de la formación de metahemoglobina, dando lugar a metahemoglobinemia, y por lo tanto a asfixia interna.

También se cree que los NO₂⁻ pueden ser causantes de nitrosaminas en el organismo humano. Se conoce que las nitrosaminas producen cáncer de las vías digestivas superiores, y de hígado en animales de experimentación.

2. ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS.

No utilizar nunca la conservación ácida en las muestras destinadas al análisis final de nitritos.

Hágase la determinación inmediatamente sobre muestras recientes para evitar la conversión bacteriana del nitrito en nitrato o amoníaco. Para conservación a corto plazo, durante 1 ó 2 días, congélase a -20°C, o consérvese a 4°C.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

3. FUNDAMENTO.

Se trata de un método colorimétrico basado en la reacción de Griess.

La diazotación de la sulfamida en medio ácido y su copulación con diclorhidrato de N-(1-naftil)-etilendiamina (diclorato de NED) da un complejo coloreado púrpura adecuado para la determinación espectrofotométrica de los nitritos.

Podemos distinguir dos etapas:

- 1) Diazotación de la sulfamilamida, formándose un catión de diazonio incoloro.
- 2) Copulación del catión con el clorhidrato de NED, dando un colorante azoico de color púrpura.

4. MATERIAL

- Matraces aforados de 25 ml.
- Pipetas.
- Espectrofotómetro de absorción uv-visible para medir a 543 nm.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO:	NITRITOS	HOJA N°: 2

5. REACTIVOS.

- **Reactivo colorante:** se añade a 800 ml de agua destilada 100 ml de ácido fosfórico (Ac 17) al 85% y 10 g de sulfanilamida (A 13). Tras disolver completamente la sulfanilamida, añádase 1 g de diclorhidrato de N-(1-naftil)-etilendiamida (NED) (OT 10). Mézclase para disolver, y dilúyase con agua destilada hasta 1 L. La solución es estable durante cerca de 1 mes cuando se conserva en frigorífico en un frasco oscuro.

-**Solución madre de nitritos de 200 ppm:** Disolver 300 mg de nitrito sódico (NaNO_2) (Na 12) en agua destilada, y enrásese hasta 1 L. Conservar con 1 ml de CHCl_3 (AK 3)

-**Solución patrón de nitritos de 200 ppm:** Tomar 10 ml de la disolución anterior y diluir a 1 litro. Preparar en el momento de su uso.

6. PROCEDIMIENTO.

Filtrar la muestra para eliminar los sólidos en suspensión.

Ajustar el pH: debe tener un valor comprendido entre 5 y 9; en caso contrario añadir HCl 1N ó NH_4OH 1N según convenga.

Tomar 25 ml del agua problema o una porción diluida a 25 ml, y otros 25 ml de agua destilada para el blanco.

Añadir 1 ml del reactivo colorante, mezclar y dejar desarrollar color (10 min- 2 horas).

Hacer la lectura en el espectrofotómetro a 543 nm.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

7. CURVA DE CALIBRADO

El rango de aplicación del método es de 10-100 $\mu\text{g NO}_2^-$ - N/l (0.032-3.28 ppm NO_2^-).

Preparar una recta patrón cuya concentración de NO_2^- oscile entre 0 y 0.2 ppm.

$$V \times 2\text{ppm} = 25 \text{ ml} \times C_{\text{estándares}} \quad (0.02, 0.04, 0.08, 0.12, 0.16, 0.2)$$

8. CÁLCULOS.

Calcular la concentración de la muestra directamente a partir de la recta de calibrado, mediante la comparación de la absorbancia.

En el caso de muestras diluidas tener en cuenta el factor de dilución

9. INTERFERENCIAS.

La incompatibilidad química hace improbable la coexistencia del nitrito, cloro libre y tricloruro de nitrógeno (el tricloruro de nitrógeno proporciona un color rojo falso cuando se añade el reactivo colorante).

El NCl_3 proporciona un color rojo falso cuando se añade el reactivo colorante.

Los iones siguientes interfieren debido a precipitación en las condiciones de la prueba, y deben estar ausentes: Sb^{3+} , Au^{3+} , Bi^{3+} , Fe^{3+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Ag^+ , cloroplatinato (PtCl_6^{2-}) y metavanadato (VO_2^+).

El ión cúprico (Cu^{2+}) interfiere al catalizar la descomposición de la sal de diazonio.

Los iones coloreados que alteran el sistema de color, también deben estar ausentes.

Los sólidos suspendidos se eliminan por filtración.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO: NITROGENO TOTAL KJELDAHL		HOJA Nº: 1
REF.: STANDARD METHODS, pag 4-162	UNIDADES: mg/L N amoniacal mg/L N orgánico	RANGO:
CONC. MAX. ADMISIBLE: 1mg/L Nitrógeno kjeldahl	NIVEL GUIA:	
<p>1.FUNDAMENTO</p> <p>Este método sólo determina el nitrógeno en estado trinegativo. Con la primera destilación se pasa el nitrógeno amoniacal a NH₃, que se recoge en presencia de ácido bórico. Después se valora con H₂SO₄. Las reacciones son:</p> <p>N (amoniacal) → NH₃ NH₃ + H₃BO₃ → NH₄⁺ + H₂BO₃⁻ H₂BO₃⁻ + H₂SO₄ → H₃BO₃ + HSO₄⁻</p> <p>Se sigue con la digestión (365-380°C), donde el nitrógeno amino de materiales orgánicos en presencia de H₂SO₄, K₂SO₄, Hg(SO₄) (cat.), forman (NH₄)₂SO₄. Si no se realiza la primera destilación el amoníaco libre y el nitrógeno amoniacal, también se convierten en (NH₄)₂SO₄. Durante la digestión, se forma un complejo de mercurio amonio.</p> <p>Se continua con la segunda destilación, donde el tiosulfato sódico se encarga de transformar el nitrógeno orgánico en amoníaco (rotura del complejo por el tiosulfato).</p>		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

$N(\text{orgánico}) \rightarrow NH_3$

$NH_3 + H_3BO_3 \rightarrow NH_4^+ + H_2BO_3^-$

$H_2BO_3^- + H_2SO_4 \rightarrow H_3BO_3 + HSO_4^-$

Si no se realiza la primera destilación el resultado de la digestión y la última destilación es lo que se denomina Nitrógeno kjeldahl (nitrógeno amoniacal + Nitrógeno orgánico).

2.MATERIAL

- Aparato de digestión: matraz Kjeldahl (100mL).
- Aparato de destilación.
- Aparato de titulometría.
- Vitrina de gases.
- Refrigerantes.
- Pipetas: 5mL, 10mL.
- Vasos de precipitado.
- Dos matraces erlmeyer de 50 cm³.

3.REACTIVOS

-Solución de sulfato mercúrico: Disolver 8 g de óxido mercúrico (HgO) en 100mL de H₂SO₄ 6N.

-Reactivo de digestión: disolver 33,5g de sulfato potásico (K₂SO₄) en 163mL de agua destilada y 50mL de H₂SO₄ concentrado. Añadir, con agitación, 6,25mL de sulfato mercúrico. Diluir hasta 250mL. Mantener a temperatura 20°C para evitar la cristalización.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANALISIS DE AGUAS																		
PARAMETRO: NITROGENO TOTAL KJELDAHL	HOJA N°: 2																	
<p>-Reactivo hidróxido sódico-tiosulfato de sódio: disolver 50g de NaOH y 2,5h de $\text{NA}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y diluir hasta 100mL de agua destilada.</p> <p>-Solución indicadora mixta: disolver 200mg de indicador rojo de metilo en 100mL de alcohol etílico. Disolver 100mg de azul de metileno en 50mL de alcohol etílico. Combinar las dos soluciones. !CADUCAL MES! NO HACER 100 ML PORQUE NO SE UTILIZAN, SOLO SE UTILIZAN 10 ML, DILUIR.</p> <p>-Solución indicadora de ácido bórico: disolver, en agua destilada, 2g de ácido bórico, añadir 1mL de solución indicadora mixta y diluir a 100mL, !caduca al mes!.</p> <p>-Ácido bórico 0,02 N</p> <p>-Solución tampón de borato: añadir 8,8mL de NaOH 0,1 N a 50mL de tetraborato sódico 10 hidrato 0,025 M (0,95g de tetraborato sódico 10 hidrato en 100mL de agua destilada) diluir hasta 100mL.</p> <p>4.PROCEDIMIENTO</p> <p>4.1 <u>Selección del tamaño de muestra y selección.</u></p> <p>Poner un volumen de uestra en matraz Kjeldahl de 100mL. Seleccionar el tamaño de la muestra a partir de la tabulación siguiente:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Nitrógeno orgánico en la muestra (mg/L)</th> <th colspan="2">Tamaño de la muestra</th> </tr> <tr> <th>Aguas (mL)</th> <th>Fango</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4-40</td> <td>50</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>8-80</td> <td>25</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>20-200</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>40-400</td> <td>5</td> <td>0,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Siempre que el tamaño de la muestra lo permita, diluyase ésta hasta 50mL.</p>		Nitrógeno orgánico en la muestra (mg/L)	Tamaño de la muestra		Aguas (mL)	Fango	4-40	50	5	8-80	25	2,5	20-200	10	1	40-400	5	0,5
Nitrógeno orgánico en la muestra (mg/L)	Tamaño de la muestra																	
	Aguas (mL)	Fango																
4-40	50	5																
8-80	25	2,5																
20-200	10	1																
40-400	5	0,5																

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

4.2 Determinación del nitrógeno amoniacal.

En el matraz kjeldahl, añadir 50mL de muestra, 3mL de tampón borato (para evitar que el pH de la muestra varíe), sosa hasta aumentar el pH hasta 9,5 (aproximadamente 2 gotas). Introducir las perlas de vidrio.

En el erlenmeyer añadir 10mL de ácido bórico, para recoger el amoníaco que se destile. Se destila aproximadamente unos 30mL que se supone 40mL en el erlenmeyer.

Es importante que el tubo de refrigerante esté bajo en el nivel de ácido bórico. Una vez destilado, retirar rápidamente el matraz kjeldahl para que no se seque la muestra. Dejar enfriar. Se valora con ácido sulfurico el contenido del erlenmeyer, hasta que vire de verde a violeta, **!cuidado vira bruscamente!**.

Llévese un blanco de reactivo durante todos los pasos del método y aplíquese las correcciones necesarias a los resultados.

4.3 Digestión

Añadir con cuidado 10mL de reactivo de digestión al matraz kjeldahl que contiene la muestra. Digerir (calentando) dentro de la campana de extracción para evitar los gases del óxido de azufre (poner e funcionamiento el extractor). Cuando quedan unos 3mL, apartar y dejar enfriar.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANALISIS DE AGUAS	
PARAMETRO:NITROGENO TOTAL KJELDAHL	HOJA N°: 3
<p>4.4 <u>Determinación de nitrógeno orgánico.</u></p> <p>Sobre el matraz kjeldahl añadir 40mL de aua destilada y una vez finalizado el montaje añadir por la parte superior 5mL hidróxido de tiosulfato, tapar rápidamente para evitar la pérdida de amoniaco. En esta valoración obtenemos el nitrógeno orgánico.</p> <p>Continuese la destilación durante unos 2 minutos para limpiar el condensador.</p> <p>4.5 <u>Cálculo.</u></p> $\text{ppm N-NH}_4^+ = (A-B) \cdot 280 / \text{mL}_{\text{muestra}}$ $\text{ppm N- org.} = (A-B) \cdot 280 / \text{mL}_{\text{muestra}}$ <p>A= Volumen de ácido sulfúrico utilizados en la muestra. B= Idem para el blanco,etc.</p>	

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO: SULFATOS		HOJA Nº:1
REF.: Standard methods , pag 4-232, 4-233 y 4-234	UNIDADES: mg SO ₄ ²⁻ /l	RANGO: 0 - 40
CONC. MAX. ADMISIBLE: 250 mg/l		NIVEL GUIA: 25
1. FUNDAMENTO Vamos a utilizar un método turbidométrico-espectrofotométrico: El ion sulfato (SO ₄ ²⁻) precipita en un medio de ácido acético con cloruro de bario (BaCl ₂) de modo que forma cristales de sulfato de bario (BaSO ₄) de tamaño uniforme. Se mide la absorbancia luminosa de la suspensión de BaSO ₄ con un fotómetro y se determina la concentración de SO ₄ ²⁻ por comparación de la lectura con una curva patrón. La concentración mínima detectable es de 1mg/l SO ₄ ²⁻ .		
2. MATERIAL -Matraces erlenmeyer de 250 ml. -Probeta de 25 ml. -Agitador magnético : Usese una velocidad de agitación constante para cada serie de muestras y patrones, ajustándolas para evitar salpicaduras. -Espectrofotómetro: para uso a 420 nm. -Cronómetro. -Cuchara de medida, con capacidad de 0,2-0,3 ml.		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

3. REACTIVOS

-Solución tampón A: Disuélvase 30 g de cloruro de magnesio, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; 5 g de acetato de sodio, $CH_3COONa \cdot 3H_2O$; 1.0 g de nitrato potásico, KNO_3 , y 20 ml de ácido acético, CH_3COOH (99 por 100), en 500 ml de agua destilada y complétense a 1.000 ml.

-Solución tampón B: Requerida cuando la concentración de SO_4^{2-} en la muestra es inferior a 10 mg/l: se disuelven 30 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; 5 g $CH_3COONa \cdot 3H_2O$; 1,0 g KNO_3 ; 0,111 g de sulfato de sodio, $NaSO_4$, y 20 ml de ácido acético (99 por 100), en 500 ml de agua destilada, completando a 1000 ml.

-Cloruro de Bario, $BaCl_2$: cristales, malla 20 a 30.

-Solución patrón de Sulfato:

- Dilúyanse 10,4 ml de H_2SO_4 titulante 0,0200N a 100 ml con agua destilada; o también

- Disuélvase 0,1479 g Na_2SO_4 anhidro en agua destilada y dilúyase a 1.000 ml. Esta solución contiene 100 mg de $SO_4^{2-}/l = 100$ ppm de SO_4^{2-}

4. PROCEDIMIENTO

-FORMACIÓN DE TURBIDEZ CON SULFATO DE BARIO: Mídase 100 ml de muestra o una porción adecuada llevada a 100 ml, filtrado, en un erlenmeyer a 250 ml. Añádanse 20 ml de solución tampón (B) y mézclase en un agitador. Mientras se agita añádase una cucharada de cristales de $BaCl_2$, empezando el recuento de tiempo inmediatamente. Agítese durante 60 segundos a velocidad constante.(Muy importante). Proceder de la misma forma con 100 ml de blanco.

- MEDIDA DE LA TURBIDEZ DEL SULFATO DE BARIO: Tras finalizar el periodo de agitación, viértase la solución en la cubeta del fotómetro y mézclase la turbidez a los 5 \pm 0.5 minutos.

- Determínese la concentración de SO_4^{2-} , directamente a partir de la curva de calibrado.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

5. CÁLCULOS

La lectura de la absorbancia de la muestra problema frente a la curva patrón da directamente la concentración de SO_4^{2-} .

En el caso de muestras diluidas hay que tener en cuenta el factor de dilución.

6. CURVA DE CALIBRACIÓN

El método es fiable para un rango de 0-40 ppm de SO_4^{2-} ; por encima de 40 ppm, la precisión disminuye y las suspensiones de Ba_2SO_4 pierden estabilidad.

Vamos a preparar 9 patrones, espaciados a incremento de 5mg/l. veamos el volumen de la solución patrón que hay que coger:

$$V \cdot 100 \text{ ppm.} = 100 \cdot C_{\text{patrón}} (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40)$$

Así tomamos el volumen de la solución patrón, enrasamos hasta 100 ml con agua destilada y seguimos el procedimiento descrito antes.

7. INTERFERENCIAS

Interferirá el color o la materia suspendida en gran cantidad. Parte de la materia en suspensión puede ser eliminada por filtración. Interferirá también un exceso de sílice superior a 500 ml/l, y en las aguas con gran cantidad de materia orgánica puede no ser posible precipitar BaSO_4 satisfactoriamente.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO: CLORO RESIDUAL		HOJA N°: 1
REF.: Técnicas de control analítico de la calidad de las aguas	UNIDADES: ppm cl residual libre ppm cl residual total ppm cl residual combinado	RANGO: 0 - 5
CONC. MAX. ADMISIBLE: Cl residual libre (-) Cl residual total (-) Cl residual combinado (-)		NIVEL GUIA: 0,2-0,8
<p>1. FUNDAMENTO</p> <p>Durante la cloración de las aguas residuales subsiste particularmente un cloro residual que reacciona rápidamente con amoníaco y ciertos compuestos nitrogenados para formar cloraminas (cloro combinado), simultáneamente hay presente cloro libre. El problema analítico consiste en distinguir estas dos formas, que dependiendo de las condiciones experimentales, pueden reaccionar o no con DPD (N,N-dietil-p-fenileno-diamina), para generar así una coloración roja a pH=6,2-6,5 medible espectrofotométricamente a 515nm. La curva de calibrado se obtiene con disoluciones de KMnO_4, debido a que si se utilizan disoluciones de Cl_2 las fluctuaciones en las medidas son notables.</p>		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

2. REACTIVOS Y CONSERVACIÓN

- **Solución tampón fosfato-AEDT:** Disolver 24 g de HNa_2PO_4 anhidro y 46 g de H_2KPO_4 anhidro en agua destilada. Añadir 100 ml de solución de AEDT $\text{Na}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ al 0,8%. Diluir a 1 litro con agua destilada. Añadir 20 mg de HgCl_2 para su conservación.

- **Solución de DPD:** Disolver 0,15 g de sulfato de N,N-Dietil-p-fenileno-diamina en agua destilada acidificada previamente con 2 ml de H_2SO_4 al 10% (VV) y que contiene además 2,5 ml de solución de AEDT $\text{Na}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ al 0,8%. Diluir a 100 ml y almacenar en frasco topacio. La estabilidad es de 2 semanas. Renovar antes si se decolora.

- **Solución de KMnO_4 :** Disolver 0,891 g en 1 litro de agua destilada.

- **Solución diluida de KMnO_4 :** Diluir 10 veces la solución anterior. Esta solución equivale a 100 ppm de cloro libre disponible y tiene una normalidad de $2,82\cdot 10^{-3}$ N.

3. INTERFERENCIAS

-Interfieren cromatos y otros oxidantes presentes en las muestras.

-La interferencia de cobre hasta 10 mg/l se elimina añadiendo AEDT.

4. MATERIAL

-2 pipetas de 1 ml.

-1 pipeta de 5 ml.

-2 tubos de ensayo.

-Espectrofotómetro a 515 nm.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

4. PROCEDIMIENTO

MEDIDA DE CLORO LIBRE

- Colocar 0,5 ml de solución tampón y 0,5 ml de solución de DPD en un tubo de ensayo.
- Añadir 5 ml de muestra y mezclar.
- Medir la absorbancia rápidamente a 515 nm frente a H₂O destilada (LECTURA A).
- A partir de la recta de calibrado se determina directamente la concentración de cloro libre. Las muestras con concentraciones mayores de 4 mg/l de cloro se diluyen con agua destilada.

MEDIDA DE CLORAMINAS

- Añadir sobre la disolución anterior u otra preparada de igual manera, aproximadamente 0,1 g de KI y agitar para disolver. Dejar reposar durante 2 mn. y medir el color (LECTURA B).
- A partir de la recta de calibrado determinar la concentración de cloro.

5. CALIBRACIÓN

- En matraces aforados de 50 ml preparar soluciones diluidas de KMnO₄ a partir de la solución equivalente a 100 mg/l de cloro, cubriendo el rango comprendido entre 0,05 y 4 mg/l.
- Añadir estas disoluciones diluidas sobre matraces Erlenmeyer de 100 ml que contienen 5 ml de solución tampón y 5 ml de solución de DPD, agitando continuamente.
- Medir la absorbancia de dichas soluciones a 515 nm frente a H₂O destilada.
- Construir la curva de calibrado.

6. CALCULOS

A=cloro residual libre mg/l.

B=cloro residual total mg/l.

B-A=cloro residual combinado mg/l.

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

ANÁLISIS DE AGUAS		
PARÁMETRO: HIERRO DISUELTO		HOJA N°: 1
REF.: R:T.S. / R.D. 1423/1982, 19 Jun.	UNIDADES: μgramos/L Fe	RANGO:
CONC. MAX. ADMISIBLE: 200 μgramos/L	NIVEL GUIA: 50 μgramos/L	
1. INTRODUCCIÓN <p>En las muestras filtradas de aguas superficiales oxigenadas, el hierro raramente alcanza concentraciones de 1 mg/l. Algunas aguas subterráneas y drenajes superficiales ácidos pueden contener una cantidad de hierro bastante mayor.</p> <p>En condiciones reductoras, el hierro se encuentra en estado ferroso. En ausencia de iones que forman complejos, el hierro férrico no es significativamente soluble a menos que el pH sea muy bajo. Al exponerlo al aire o al añadir oxidantes, el hierro ferroso se oxida a férrico y puede hidrolizarse para formar óxido férrico hidratado insoluble.</p> <p>En muestras de agua, el hierro puede estar en forma de solución auténtica, en estado coloidal que puede ser peptizado por materia orgánica, en complejos inorgánicos u orgánicos de hierro o en partículas suspendidas relativamente gruesas. Puede estar en forma ferrosa o férrica, suspendida o disuelta.</p>		

EL AGUA EN LA INDUSTRIAS FARMACÉUTICA

2. REACTIVOS

- Ácido sulfúrico puro.
- Acetona.
- Persulfato potásico 7 % (peso/volumen: 7gr/100ml).
- Solución sulfocianuro potásico especial:
 - * Sulfocianuro potásico (29.2 g.).
 - * Agua destilada (90ml.).
 - * Acetona(4ml).
 - * Agua destilada csp (100 ml)**(Filtrar).**
- Solución madre de hierro 0.1%:
 - * Sulfato férrico amónico (0.864 g.).
 - * Agua destilada (500 ml.).
 - * Ác. Sulfúrico puro (2 ml.).
 - * Agua destilada csp (1 L.)
- Solución patrón de hierro 0.01%:
 - * Solución madre (10 ml.).
 - * Agua destilada csp (100 ml.).

3. PROCEDIMIENTO

En un matraz de 50 ml añadir:

- 5 ml de muestra (diluir o concentrar de manera que la concentración final sea de 0-5 ppm).
- 2 ml de Ác. Sulfúrico puro .
- 2 ml de persulfato potásico.
- Completar con agua destilada csp (**añadir con cuidado**).

De la disolución así preparada, tomar 15 ml, y añadir:

- 1 ml de persulfato potásico.
- 4 ml de sulfocianuro potásico.

Hacer las lecturas en el espectrofotómetro a 530 nm con un rango de 0-5 ppm.