

300 627



UNIVERSIDAD LA SALLE

2  
29

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS  
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

SISTEMAS CRITICOS, IMPORTANCIA Y  
REQUERIMIENTOS PARA SU UTILIZACION EN LA  
INDUSTRIA FARMACEUTICA.

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
ADRIANA ALVAREZ OLVERA



ASESOR DE TESIS: O.F.B. JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*"Cuando tengas los pies tan cansados  
que solo a rastras puedas volver  
al centro del cuadrilátero  
¡pelea durante un asalto más!  
Cuando sientas los brazos tan  
pesados que a duras penas los  
logres levantar  
¡lucha durante un asalto más!  
Cuando ya sólo quieras  
que tu adversario te tirara  
¡resiste un asalto más!  
Jamás derrotarán al hombre  
que combate durante un asalto más"*

*Para todas aquellas personas que estuvieron conmigo  
y me apoyaron en todo momento y que me enseñaron  
que lo único real son los sueños soñados  
con ojos despiertos*

**GRACIAS**

# INDICE

**Objetivo**

**Introducción**

<b>Capítulo I</b>	<b>Generalidades de los sistemas críticos</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo II</b>	<b>Sistema de Agua</b>	<b>17</b>
	2.0.1 Propiedades del agua	18
	2.0.2 El agua en farmacia	20
	2.0.3 Obtención de agua para uso farmacéutico	22
	2.1 Agua purificada	27
	2.1.1 Agua destilada	37
	2.2 Agua para inyección	38
	2.3 El loop como sistema de distribución de agua	41
	2.3.1 Tanque de almacenamiento	43
	2.3.2 Intercambiadores de calor	44
	2.3.3 Sanitización	45
	2.3.4 Prevalidación del diseño del sistema	46
	2.3.5 Validación del sistema de agua	47
	2.3.6 Consideraciones de diseño	49
	2.4 Normatividad	51

<b>Capítulo III Sistema de vapor</b>	<b>58</b>
3.0.1 Estados de vapor	59
3.1 Vapor sucio	62
3.2 Vapor limpio	62
3.2.1 Generación y distribución	63
3.2.2 Usos	69
3.2.3 Validación del sistema de vapor	75
3.2.4 Certificación del sistema total de vapor limpio	81
<b>Capítulo IV Sistema de aire comprimido</b>	<b>82</b>
4.0.1 Obtención	84
4.0.2 Requerimientos de aire limpio	86
4.0.3 Control de calor y humedad	87
4.0.4 Filtración	89
4.0.5 Usos	90
4.0.6 Validación del sistema de aire comprimido	92
4.1 Gases	95
4.1.1 Nitrógeno	95
4.1.2 Oxígeno	96
4.1.3 Gases especiales	97
4.1.4 Validación	98

<b>Capítulo V Sistema HVAC</b>	<b>105</b>
5.1 Sistema de calentamiento	108
5.2 Sistema de ventilación	108
5.3 Aire acondicionado	112
5.4 Aire ambiental	118
5.5 Sistemas adicionales	118
5.6 Normatividad	119
<b>Conclusiones</b>	<b>130</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>133</b>

# OBJETIVOS

## Objetivo General

Destacar la importancia de los Sistemas Críticos, requerimientos e implementación para su adecuada utilización en las diferentes áreas de la Industria Farmacéutica.

## Objetivos Específicos

- Reafirmar que los Sistemas Críticos son un factor que influye de manera importante en la calidad total de los productos de toda Industria Farmacéutica.
- Comprender la importancia del mantenimiento y materiales tanto del equipo como de los diferentes sistemas involucrados con la obtención, distribución, filtración, etc., para el adecuado funcionamiento de los Sistemas Críticos.

# **Introducción**

## INTRODUCCIÓN

Dentro de la Industria Farmacéutica los llamados sistemas críticos, que son el sistema de agua, de vapor, de aire comprimido y HVAC, ocupan un lugar de suma importancia ya que no solo ayudan creando un ambiente agradable de trabajo, sino que además son esenciales en algunos procesos de manufactura y facilitan otros, disminuyendo el porcentaje de contaminación siempre y cuando funcionen correctamente.

Sin embargo, en el caso del agua, también tiene otras funciones de igual importancia, ya que se utiliza como materia prima en innumerables formulaciones, ya sea como Agua para Inyección en productos parenterales o como Agua Purificada en soluciones, suspensiones, aerosoles, cremas, cosméticos, etc.; esto es debido a sus propiedades de estabilidad, que es buen solvente, atóxica, de carácter fisiológico, además de ser abundante y de fácil obtención. Pero también tiene utilización como agente capital de la higiene industrial, para el lavado de equipo y material, o como medio de transferencia en un gran número de procesos.

El sistema de vapor encuentra su principal importancia como medio de transferencia de calor, con lo cual puede ser utilizado para el calentamiento de espacios, agua o para el manejo de motores y turbinas en el caso del vapor sucio o industrial, o como un medio de esterilización en el caso del vapor limpio; su manejo dentro de la industria es relativamente sencillo ya que la alta temperatura requerida es fácilmente regulable por medio de válvulas, además como su fuente básica es el agua, cuenta con las propiedades inherentes a ésta de no ser tóxica ni inflamable. Las únicas desventajas que representa es que las tuberías que requiere deben de ser altamente resistentes, y en el caso de la esterilización por vapor solo se puede utilizar cuando los productos no se vean afectados de manera negativa.

El sistema de aire comprimido encuentra sus principales usos dentro de la Industria Farmacéutica en la operación del equipo, como aire instrumental en áreas peligrosas y como un procedimiento de enjuague para asegurar que la limpieza de los frascos sea adecuada en donde los fragmentos de vidrio y las partículas de polvo son eliminados mediante vacío. Para este uso el aire comprimido debe de estar seco, libre de grasas, en lo posible libre de partículas y con un contenido microbiano no mayor a 5 UFC por 20 litros de aire.

Las ventajas que representa el uso de aire comprimido se observan en una reducción significativa en el porcentaje de contaminación, una reducción de los requerimientos de mantenimiento, requerimientos menores de energía y un mejoramiento en la productividad.

Por último pero no por ello menos importante tenemos al sistema HVAC (calentamiento, ventilación y aire acondicionado), el cual ayuda al mejoramiento y a facilitar la producción, además de dar confort al personal creando un ambiente agradable de trabajo.

El sistema de ventilación debe de estar diseñado de forma que se asegure la compatibilidad con otras áreas adyacentes, con recolectores de polvo que impidan la contaminación cruzada, así como la remoción de partículas que representan un riesgo para la salud, partículas tóxicas o evitar explosiones ya que un polvo combustible es una fuente de explosiones.

La temperatura y humedad deben ser las de confort para el personal con excepción de aquellas áreas con requerimientos específicos en donde el producto se vea afectado por un exceso o falta de humedad o temperatura.

Aquí también podemos incluir al vacío y a los gases especiales, los cuales se utilizan dentro de algunos procesos de manufactura como combustible o en el enfriamiento de

algunos procesos o equipo., al vacío se le utiliza dentro de los procesos de producción en la limpieza de frascos con la remoción de partículas de vidrio o polvo.

Con esto nos podemos dar una idea de los diferentes usos de los sistemas críticos en la Industria Farmacéutica y de lo importante que es que se cumplan con los requisitos previamente especificados para un adecuado funcionamiento ya que de lo contrario el producto fabricado no podría cumplir con las normas establecidos de calidad y por lo tanto no podría satisfacer con las necesidades del consumidor y mucho menos competir con otros productos nacionales o de otros países.

# **CAPÍTULO**

## **1**

### **Generalidades de los Sistemas Críticos**

## **GENERALIDADES DE SISTEMAS CRÍTICOS**

En la Industria Farmacéutica existen muchos factores que intervienen para la obtención de garantía de calidad en los productos terminados , entre ellos podemos mencionar a la materia prima, los materiales de acondicionamiento, equipo e instalaciones; uno de los factores que juegan un papel muy importante y que afectan de manera positiva o negativa en la calidad de cualquier forma farmacéutica dentro de la Industria, son los Sistemas Críticos.

Hasta ahora la importancia de los Sistemas Críticos , en las diferentes áreas como son: producción, laboratorio de análisis, almacenamiento; así como también en los diferentes procesos de manufactura y acondicionamiento, no ha sido del todo comprendida por la mayoría de las Industrias Farmacéuticas Mexicanas, es por ello que el fin de este trabajo de tesis es dar a conocer la importancia y los requerimientos para su utilización adecuada en la Industria y mejorar con ello la calidad de nuestros productos.

Se conocen como Sistemas Críticos dentro de la Industria a:

- Sistema de Agua
- Sistema de Vapor
- Sistema de Aire comprimido
- Sistema HVAC

Los Sistemas Críticos, en general, deben de cumplir con ciertos requisitos fundamentales para poder llevar un control sobre ellos, entre los cuales están el de contar con planos y diagramas actualizados para cada una de las diferentes áreas de la Industria, la utilización de bitácoras, el revisar procedimientos, el establecer un programa de mantenimiento, el diseñar y llevar a cabo protocolos de calificación y la validación y auditoría de sistemas, etc.

## **Sistema de Agua**

El agua tiene una gran importancia dentro de la Industria Farmacéutica debido a que tiene funciones múltiples ya que se puede utilizar como solvente, como vehículo de diferentes formas farmacéuticas, como medio de transferencia térmica, o para el mantenimiento y limpieza tanto de las áreas como del equipo.

Sin embargo la calidad del agua en sus diferentes funciones no puede ser la misma; dependiendo del uso o del producto a fabricar se requiere de cierta pureza, por ejemplo, para productos parenterales, donde se requiere que no existan pirógenos, se debe utilizar Agua para Inyección tanto en la formulación como en el lavado final de los componentes y equipos que se utilizaron en la manufactura: para productos oftálmicos, orales como son soluciones, suspensiones, cosméticos, cremas, pomadas, aerosoles, productos tópicos en general no es necesario utilizar Agua para Inyección pero sí Agua Purificada.

En el caso de que el agua sea destinada para agua de lavado de equipo, piezas, accesorios, agua destinada para los laboratorios; se debe de establecer si la limpieza se efectuará manual o automática. Si es manual se deben contar con estaciones de lavado

con mangueras a presión (donde se requiera), y se debe determinar la calidad del agua de lavado y del enjuague. Para un sistema automático además se debe contar con conexiones de tipo sanitario sin mangas de lavado

Para poder obtener los diferentes estados de la calidad del agua es importante conocer de donde proviene para poder establecer las condiciones de pretratamiento y mantenimiento del agua potable, en el caso de que sea suplida por la ciudad o el municipio. Si el agua es de pozo, un análisis de agua nos dirá si requiere clorinación, los niveles microbiológicos y el contenido en sales y minerales.

Existen diferentes métodos de purificación de agua, sin embargo para el caso de Agua para Inyección solo se acepta la destilación y la filtración por ósmosis inversa. Para el agua purificada en cambio, se puede utilizar una filtración, un intercambiador de iones, destilación, lamparas UV u ósmosis inversa.

En lo que respecta al sistema de distribución del agua, tenemos al Loop el cual debe de ser de acabado sanitario al igual que sus conexiones, con doble sello mecánico e interiores de acero inoxidable 316L, se deben de evitar las "patas muertas" y su diseño debe estar basado en el número de puntos de uso, velocidad y galonaje requeridos.

El agua debe cumplir todas las especificaciones químicas, microbiológicas y de pirógenos.

Otro punto importante es el almacenamiento en donde los tanques deben ser 316L de acero inoxidable, con conexiones sanitarias, con filtro de aire y monitores de temperatura para evitar cualquier tipo de contaminación bacteriana y se debe definir el tiempo de almacenamiento dependiendo de la calidad de agua.

Como todo sistema también es muy importante la calificación de las instalaciones y la valoración del proceso para así asegurar que todo el sistema esté funcionando y cumpliendo debida y continuamente la función que le corresponde.

## **Sistema de Vapor**

El vapor cuenta con gran importancia debido a su función como medio de transferencia de calor el cual es utilizada para el calentamiento de agua, espacios, procesos de calentamiento, como medio de esterilización, o en algunos procesos de manufactura de diferentes formas farmacéuticas.

Las razones por las cuales el vapor tiene amplias aplicaciones como medio de transferencia es que su fuente básica es el agua, la cual es abundante y barata. , los rangos de temperatura que utiliza son fáciles de controlar además de que no es tóxica ni inflamable, pero si requiere de tuberías altamente resistentes debido a su elevada presión y temperatura. , además éstas deben ir por fuera de las zonas de trabajo, dejando entrar únicamente las terminales de conexión a los equipos y deben de cumplir con los requerimientos fijados por las autoridades y oficinas oficiales correspondientes.

Existen dos tipos diferentes de vapor en la Industria Farmacéutica: el vapor sucio o *industrial* y el vapor limpio, el primero se utiliza en aquellas aplicaciones donde no hay ningún contacto con el producto, en cambio el vapor limpio se utiliza cuando hay contacto con el producto. Por lo tanto, existen entre estos dos tipos de vapores diferencias que los caracterizan. En el caso del vapor sucio o industrial, el tipo de agua que lo alimenta debe ser potable, ablandada o deionizada, su material de construcción de hierro o acero

inoxidable, se permite el uso de aditivos y al condensarse se regresa para volverse a usar. Para el vapor limpio se debe de alimentar con Agua para Inyección o Agua Purificada, su material de construcción de acero inoxidable, no se permite el uso de aditivos y de preferencia no es reusado.

Debido a las características de su uso, son de gran importancia los requisitos en cuanto al equipo como es el deionizador, el equipo de destilación, el tanque de almacenamiento, el generador de vapor y el sistema de distribución, para así poder demostrar que la función que realiza es la misma para la que fue diseñado y conservar con esto la calidad de nuestros productos.

### **Sistema de Aire Comprimido**

Este sistema es utilizado como medio de transferencia de energía acondicionando el aire de cilindros , manejando motores de aire, en la sanitización de los equipos utilizados durante los diferentes procesos de producción, o en la limpieza, secado o presurización de recipientes.

Existen diferentes categorías de aire comprimido, como son : aire procesado, aire de planta, aire respirable y aire instrumental.

La obtención del aire comprimido generalmente es por aire suministrado a través de filtración y de una unidad compresora que atrae aire atmosférico y lo comprime. En caso de que vaya a ser utilizado para áreas asépticas o en donde exista un contacto directo con el producto es necesario la presencia de filtros especiales como pueden ser

los filtros HEPA en la válvula del compresor, para garantizar que no se introduzcan partículas contaminantes ya sean líquidas o sólidas

Dentro de la industria existen dos diferentes sistemas de aire comprimido : *centralizado* en donde un solo compresor suministra aire a la planta o *individual* que consiste de varios compresores que suministran aire a diferentes áreas separadas.

Los compresores debido a la naturaleza de la función del aire comprimido deben de ser libres de aceite y deshumedecidos.

En cuanto al sistema de almacenamiento y distribución, deben de estar debidamente identificados y deben cumplir con todos los requisitos de diseño, materiales de construcción, limpieza, pruebas de identidad, etc.; al igual que los sistemas de agua y vapor.

## **Sistema HVAC**

El sistema HVAC comprende lo que es calentamiento, ventilación y aire acondicionado, tiene como finalidad dos objetivos principales : primero, dar confort al personal creando un agradable ambiente de trabajo y segundo cumplir con los requerimientos específicos de los procesos que se llevan a cabo en las diferentes áreas.

El sistema HVAC es una parte muy costosa de la industria farmacéutica ya que requiere de varios sistemas para garantizar un uso eficiente los cuales son, entre otros, refrigerantes, deshumidificantes, sistemas de calentamiento -vapor, agua, eléctricos, aire filtrado de 99.99%, estándares para el control de la cantidad, calidad y flujo de aire., etc.

En lo que respecta al sistema de calentamiento, nos referimos a la temperatura de las diferentes áreas de la Industria Farmacéutica. la cual, en general será la de confort : 20 - 22°C, aunque puede variar dependiendo de los requisitos específicos de alguna área por los productos que ahí se manufacturen.

El sistema de ventilación incluye : extracción e inyección, las cuales deben estar diseñadas para evitar la contaminación de productos . del personal o de contaminación cruzada, para lo cual debe de contar con filtros que retengan impurezas mayores a 10  $\mu$  y después someterse a una post-filtración que proporcione las características para las diferentes clases de áreas., otro punto que incluye es la humedad, que oscila entre 40 - 50%, que puede variar dependiendo del tipo de producto que se elabore., también encontramos a la presión existente en las diferentes áreas, que generalmente debe de ser de 0.05 pulgadas de agua, y por último a los sistemas de filtración. Todos éstos sistemas. deben de contar con equipos de medición, controles y una validación adecuada, de forma que se asegure su correcto funcionamiento.

El sistema global de ventilación debe de estar diseñado en forma que asegure la compatibilidad con otras áreas adyacentes, permitir el uso de la planta normal y mantener un equilibrio.

Por último tenemos al aire acondicionado, en cuyos parámetro de diseño encontramos a la temperatura, a la humedad relativa, cambios por hora, niveles de filtración, patrones de flujo, extracción, etc., todos ellos para satisfacer los requerimientos y necesidades de cada área.

También es importante contar con recolectores de polvo ya que previenen la contaminación ambiental o de los productos, previenen enfermedades causadas por polvos tóxicos o explosiones, manteniendo el aire libre de partículas.

Dependiendo de los productos que se elaboren se necesita además de otros servicios especiales como son vacío y gases especiales.

El vacío y los gases especiales al igual que los demás servicios deben de estar plenamente identificados y cercanos a los puntos de uso, y con las provisiones necesarias para la prevención de cualquier percance como en el caso de fuego.

Todos estos sistemas así como las diferentes áreas dentro de la Industria Farmacéutica deben cumplir, como mínimo, con ciertas normas generales (aunque además existan otras más específicas para cada uno de ellos, las cuales se mencionarán más adelante), en lo que respecta a:

## **Edificios e Instalaciones**

### **Característica de diseño y construcción**

a) Cualquier edificio o edificios utilizados en manufactura, procesamiento, empaclado o manejo de un medicamento, debe de ser de tamaño adecuado, la construcción y localización deben facilitar la limpieza, y el mantenimiento.

b) Cualquier edificio debe tener un espacio adecuado para una colocación ordenada de equipo y materiales para prevenir confusiones entre los diferentes componentes,

contenedores de medicamentos, etiquetado, en materiales en proceso, o medicamentos, y el flujo de los mismos debe estar diseñado de forma que prevengan la contaminación.

c) Las operaciones deben realizarse dentro de las áreas específicamente definidas y de tamaño adecuado. Las áreas deben de estar separadas o definidas para cada operación para prevenir la contaminación o confusiones. Dentro de estas operaciones se encuentran :

1) Recepción, identificación, almacenamiento y retención del uso de componentes, contenedores de medicamentos y etiquetado durante el muestreo o examinación por la unidad de control de calidad antes de liberarlos para su manufactura o empaçado.

2) El manejo de componentes rechazados, contenedores de medicamentos y etiquetado antes de su disposición.

3) Almacenamiento de componentes liberados, contenedores de medicamentos y etiquetado.

4) Almacenamiento de materiales en proceso.

5) Operaciones de manufactura y de proceso.

6) Operaciones de empaçado y etiquetado.

7) Almacenamiento de cuarentena antes de liberar el medicamento.

8) Almacenado de medicamentos después de liberarlos.

9) Operaciones de control y de laboratorio.

10) Procesos asépticos cuando incluye :

i) Pisos, paredes y techos lisos, superficies que deben ser fácilmente limpiables.

ii) controles de temperatura y humedad.

iii) El alimentador de aire debe filtrarse a través de filtros HEPA ( filtros de partículas de aire de alta eficiencia) bajo presión positiva sin tomar en cuenta si el flujo es laminar o no laminar.

IV) Un sistema para monitorear las condiciones ambientales.

V) Un sistema de limpieza y desinfección del cuarto y equipo para producir condiciones asépticas.

VI) Un sistema para mantenimiento de cualquier equipo utilizado para el control de condiciones asépticas.

d) Las operaciones relacionadas con la manufactura, procesamiento y empaqueo de penicilina, deben realizarse en instalaciones separadas de las demás utilizadas para otros medicamentos de uso humano.

### **Iluminación**

Una adecuada iluminación debe ser provista en todas las áreas.

### **Ventilación, filtración de aire, aire para calentamiento y enfriamiento.**

a) Debe proveerse una adecuada ventilación.

b) Debe proveerse equipo para un adecuado control sobre la presión de aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura cuando sea conveniente en operaciones como manufactura, procesamiento, empaqueo o manejo de medicamentos.

c) Sistemas de filtración de aire, incluyendo los prefiltros y los filtros de aire de material particulado deben ser usados cuando sea conveniente en los alimentadores de aire de las áreas de producción. Si el aire es recirculado a las áreas de producción, deben de tomarse mediciones para el control de la recirculación de polvo en la producción. En las

áreas donde la contaminación de aire ocurre durante la producción. deben de existir sistemas adecuados de escape u otros sistemas para controlar los contaminantes.

d) Sistemas de manejo de aire para la manufactura, procesamiento y empaqueo de penicilina deben de estar completamente separados de otros medicamentos de uso humano.

### **Tuberías**

a) El agua potable debe ser suministrada bajo una continua presión positiva en un sistema de tuberías libre de defectos que puedan contribuir a la contaminación de cualquier medicamento.

b) Los drenajes deben ser de tamaño adecuado, conectados directamente a una alcantarilla y provistas con un dispositivo que prevenga el efecto de sifón.

### **Lavado e instalaciones de baño**

Deben proveerse instalaciones de baño adecuadas que incluyan agua caliente y fría, jabón o detergente, secadores de aire o servicio de toallas individuales; las instalaciones de baño deben estar limpias y ser de fácil acceso para las áreas de trabajo.

### **Sanitización**

a) Cualquier edificio utilizado en la manufactura, procesamiento, empaqueo o manejo de medicamentos, debe mantenerse en condiciones limpias y sanitarias. Cualquiera de estos edificios debe estar libre de infestaciones de roedores, pájaros, insectos, etc. La basura y

material orgánico de desecho debe mantenerse y disponerse en tiempo de manera sanitaria.

b) Deben escribirse procedimientos asignando responsabilidades para la sanitización, describiendo con suficiente detalle la limpieza, programas, métodos, equipos y materiales para ser utilizados en la limpieza de edificios e instalaciones, y deben ser seguidos.

c) Deben escribirse procedimientos para el adecuado uso de raticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigantes y agentes de limpieza y de sanitización. Estos procedimientos deben ser designados para prevenir contaminación de equipo, componentes, contenedores de medicamentos, empaçado, materiales de etiquetado o medicamentos en general y deben ser seguidos. Los raticidas, insecticidas y fungicidas no pueden ser utilizados hasta que sean registrados y deben ser usados de acuerdo con la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Raticidas.

### **Mantenimiento**

Cualquier edificio utilizado en la manufactura, procesamiento, empaçado o manejo de medicamentos debe mantenerse en un buen estado.

### **Equipo**

#### **Diseño de equipo, tamaño y localización**

El equipo utilizado en la manufactura, procesamiento, empaçado, o manejo de medicamentos, debe ser de diseño y tamaño adecuado y de localización conveniente de

forma que facilite las operaciones para las que fue proyectado, las de limpieza y mantenimiento.

### **Construcción de equipo**

a) El equipo debe ser construido de forma que las superficies que estén en contacto con componentes, materiales en proceso o medicamentos, no sean reactivos, aditivos o absorbidos de manera que alteren la seguridad, identidad, poder, calidad o pureza del medicamento más allá de lo oficial o de otros requerimientos establecidos.

b) Cualquier sustancia requerida para la operación, así como lubricantes o líquido refrigerante, no debe entrar en contacto con componentes, contenedores de medicamentos, materiales en proceso o medicamentos de forma que alteren su seguridad, identidad, poder, calidad o pureza, más allá de lo oficial o de otros requerimientos establecidos.

### **Limpieza y mantenimiento de equipo**

a) El equipo y los utensilios deben ser limpiados, mantenidos y sanitizados en intervalos apropiados para prevenir un mal funcionamiento o contaminación que pueda alterar la seguridad, identidad, poder, calidad o pureza del medicamento más allá de lo oficial o de otros requerimientos establecidos.

b) Los procedimientos para la limpieza y el mantenimiento de equipo deben ser establecidos y seguidos, incluyendo los utensilios utilizados en la manufactura, procesamiento, empaclado, o manejo de medicamentos. Estos procedimientos deben incluir, pero no necesariamente se limitan a, lo siguiente :

- 1) Asignación de responsabilidades para la limpieza mantenimiento de equipo.
  - 2) Programas de mantenimiento y limpieza, incluyendo, cuando sea apropiado, programas de sanitización.
  - 3) Una descripción con suficiente detalle de métodos, equipo y materiales utilizados en las operaciones de limpieza y mantenimiento, los métodos de desmontar y montar equipo cuando sea necesario para asegurar una apropiada limpieza y mantenimiento.
  - 4) Traslado o destrucción con previa identificación.
  - 5) Protección del equipo limpio de contaminación anterior a su uso.
  - 6) Inspección del equipo para limpieza inmediatamente antes de usarse.
- c) Se deben conservar los registros de mantenimiento, limpieza, sanitización e inspección de acuerdo a los requerimientos previamente establecidos para este fin.

**Equipo automático, mecánico y electrónico.**

- a) El equipo automático, mecánico o electrónico u otros tipos de equipo, incluyendo computadoras o sistemas relacionados que realicen una función satisfactoria, se pueden usar en la manufactura, procesamiento, empaquetado o en el manejo de medicamentos. Si dicho equipo es continuamente utilizado, debe calibrarse o inspeccionarse periódicamente de acuerdo a un programa designado para asegurar un funcionamiento apropiado. Los registros de calibración e inspección deben conservarse.
- b) Controles apropiados deben practicarse a las computadoras o a los sistemas relacionados para asegurar que los cambios realizados en cuanto a la producción y al control de registros solo pueda realizarse por personal autorizado.

La entrada y salida de fórmulas, registros o datos en la computadora u otros sistemas relacionados, deben ser verificados para una mayor precisión. Un archivo de respaldo de datos registrados dentro de la computadora o de sistemas relacionados deben conservarse, con excepción de ciertos datos, como cálculos en conexión con análisis de laboratorio los cuales pueden ser eliminados. En dichas circunstancias un registro del programa debe mantenerse junto con los datos apropiados de validación. Copias de sistemas alternativos, así como duplicados, cintas o microfilms, designados a asegurar que el respaldo de datos son exactos y completos y seguros de no sufrir alteraciones, pérdidas o daños inadvertidos, deben conservarse.

### **Filtros**

Los filtros utilizados para una filtración líquida en manufactura, procesamiento o empaqueo de medicamentos inyectables para uso humano no deben liberar fibras en dichos productos. Los filtros que liberan fibra no deben ser utilizados en la manufactura, procesamiento o empaqueo de medicamentos inyectables a menos que no sea posible manufacturar dicho medicamento sin el uso de dichos filtros. Si se usa un filtro liberador de fibra se necesita de un filtro adicional no liberador de fibra de  $0.22 \mu$  como máximo de porosidad ( $0.45 \mu$  si las condiciones de manufactura así lo dictan) utilizados subsecuentemente para reducir el contenido de partículas en los medicamentos inyectables.

# **CAPÍTULO**

**2**

**Sistema de Agua**

## Capítulo II

# SISTEMA DE AGUA

No sólo es el agua uno de los componentes más abundantes en nuestro planeta, sino también el constituyente principal de los organismos vivos. Un 70% del peso del cuerpo humano es agua, y lo es casi un 80% de su sangre.

Del papel biológico del agua se deduce su importancia farmacéutica. Ella es múltiple aunque su función más crítica es la de solvente o vehículo de variadas formas posológicas, especialmente inyectables. Constituye el medio de dilución y transferencia más conveniente desde el punto de vista fisiológico.

### 2.0.1 Propiedades del agua

Existe un permanente interés en las propiedades químicas como físicas y biológicas del agua. Los investigadores de los últimos treinta años han puesto en evidencia la naturaleza única y singular de ella, así como su complejidad fisicoquímica.

La isotopía, tanto del hidrógeno como del oxígeno, hace que teóricamente pueda haber hasta 18 tipos de agua, aunque se conocen 15 en la naturaleza. La mayor parte es  $H_2O^{16}$  que constituye, promedialmente el 99.76% del total; le siguen  $H_2O^{18}$  (0.17%);  $H_2O^{17}$  (0.037%);  $DHO^{16}$  (0.0322%), y otras en proporciones menores.

Estos datos muestran que, aun desde el punto de vista químico, estamos frente a una sustancia de composición compleja y variable.

De acuerdo a la posición del oxígeno en la tabla periódica de los elementos, su hidruro se debería comportar , en cuanto a sus propiedades físicas, como los otros hidruros del grupo VI (S, Se, Te ). El agua debería ser un gas a la temperatura ordinaria , y el hielo fundir a  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Como obviamente ello no es así, se debe buscar en su estructura molecular la razón de estas singulares propiedades.

La molécula del agua se halla formada por dos enlaces O-H que forman un ángulo de  $105^{\circ}$  con una distancia interatómica de  $0.96\text{ \AA}$ .

Por distribución de cargas, es por tanto, un verdadero dipolo, con una carga negativa, dos positivas y una resultante final (momento dipolar). Tal estructura dipolar del agua permite explicar, conjuntamente con otros datos, muchas de sus propiedades y entre ellas, el poder solvente que posee. Esta singular molécula puede formar puentes hidrógeno consigo mismo y con otras sustancias, incorporándose de hecho a muchas moléculas farmacéuticas y bioquímicas (celda de solvatación).

Cuando hace puentes H entre sí, la molécula de agua queda en realidad polimerizada,  $(\text{H}_2\text{O})_n$  y los polímeros, a su vez, agrupados en los llamados racimos de Frank-Wen a temperatura ambiente cada racimo está formado por 40 moléculas de agua ( $n= 40$ ), a cero grados centígrados ,  $n=65$ , y a cien grados centígrados,  $n= 12$ . Conjuntamente con estos racimos, existe agua monómera ( $n= 1$ ). Semejante organización permite dar cuenta de la naturaleza líquida del agua a temperatura ambiente, contrario a lo que era de esperarse desde el punto de vista teórico.

Al aumentar la temperatura, se despolimeriza el agua, lo cual hace variar en forma muy aparente, algunas de las propiedades que dependen del grado de polimerización, por ejemplo la viscosidad. Ella disminuye cuando se calienta el agua, y de ello aprovecha el farmacéutico para filtrar más rápido los líquidos acuosos. Asimismo todo soluto que se solvata aumenta la viscosidad del agua, al descender el número de especies monómeras de  $n = 1$ . Igualmente, la despolimerización por acción térmica, explica el elevado calor específico que tiene el agua líquida.

### Propiedades físicas del agua

Peso molecular	18.016
Presión crítica	217.5 atm (224.8 Kg/cm <sup>2</sup> )
Punto de ebullición	100 °C (212 °F)
Punto de congelación	0 °C (32 °F)
Calor de fusión	79.71 cal/gr
Calor de vaporización	539.55 cal/gr
Calor específico	1 cal/gr °C

### 2.0.2 El agua en Farmacia

Varias cualidades hacen que el agua ocupe una posición central en Farmacia. Es abundante, estable, buen solvente, atóxica, de carácter fisiológico, fácil de obtener con una pureza excepcional y fácil de controlar analíticamente. Los usos farmacéuticos son, por ende, innumerables. Desde el agua para la alimentación hasta el agua como

integrante en diversas formas posológicas líquidas, pasando por el agua como agente capital de la higiene industrial, hasta el agua como medio de transferencia térmica en la industria farmacéutica (vapor para calentamiento, agua de refrigeración).

Cada uso, cada finalidad requiere un tipo diferente de agua, y la costumbre, más que otras razones, ha consagrado términos tales como agua industrial, agua de pozo, "blanda", potable, purificada, destilada, para inyectables, etc.

El agua natural contiene, eventualmente, materiales en disolución (sólidos, líquidos, gaseosos) y en suspensión (minerales, orgánicos, microorganismos). Algunos de estos materiales pueden ser perjudiciales para ciertos usos e indiferentes para otros. El costo y la dificultad para liberar el agua de algunos o de todos esos materiales extraños, es lo que da origen a esas diversas categorías de aguas.

Solamente ciertos tipos de aguas se emplean en Farmacotécnica, las llamadas aguas "blandas o ablandadas", aguas con escaso o nulo contenido en alcalinotérreos y Fe, que no cortan el jabón ni dejan depósito en los recipientes en que se hierve, son las que se utilizan comúnmente tanto para higiene como para materia prima transformable en otros tipos de agua, por desmineralizado al hacerla pasar por lechos de resinas intercambiadoras, se logra el agua deionizada o purificada. Esta halla aplicación en la alimentación de calderas, lavado de vidriería y material de envasado, y como material básico para obtener el agua destilada.

El agua destilada es la típica agua para uso farmacéutico (AUF), aunque ocasionalmente se tolere para algunas formas posológicas, la deionizada. La llamada agua para inyectables es una agua destilada que no sólo carece de solutos, sino que se halla estéril en todo su volumen y sin trazas de material pirogénico.

La pureza del agua se juzga desde un triple punto de vista :

- Químico (ausencia de solutos y materiales en suspensión)
- Microbiológico ( ausencia de microorganismos)
- Biológico ( ausencia de pirógenos)

Decimos que un agua es pura desde el punto de vista químico, cuando cumple con las normas analíticas de las farmacopeas en vigencia; que es estéril, cuando pasa los ensayos microbiológicos de las mismas.

### **2.0.3 OBTENCIÓN DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO**

La pureza que debe caracterizar al AUF fue en una época la necesidad y el privilegio de la Farmacotecnia. En la actualidad tal agua ha pasado a ser imprescindible para una multitud de bienes de consumo y operaciones industriales. Ello ha derivado en un mejor conocimiento de las posibilidades de obtención de agua pura en condiciones económicas, al mismo tiempo que técnicamente irreprochables. El agua libre de sustancias en suspensión y en disolución es esencial para la alimentación de calderas de alta presión, reactores atómicos, industrias químicas, bromatológicas, de plásticos, caucho sintético, celulosa, etc., para no mencionar sino unas pocas. Mucho ha ayudado al mejor conocimiento de la purificación, la resolución de las necesidades de agua potable para las áreas desérticas.

De todos los procedimientos actuales para obtener agua pura, el único confiable para llegar a un AUF es la destilación , auxiliada por operaciones accesorias, previas a ella, como son el filtrado, intercambio iónico y la desgasificación..

Hablando sobre la destilación, diremos que ésta reclama una serie de precauciones y ellas se refieren a:

- Materia prima.
- Aparatos y métodos para destilar.

## **TIPOS DE AGUAS COMO MATERIA PRIMA**

**Agua de superficie :** En algunas áreas, por su ubicación rural, deben utilizarse aguas de superficie, ríos o arroyos. Esta agua bruta es impura desde los puntos de vista físico, químico y bacteriológico. Su origen es el agua de lluvia o nieve -aguas meteóricas- que ya de por sí contienen impurezas diversas, como sales (nitratos, cloruros), también de anhídrido carbónico y oxígeno, y en las proximidades de centros industriales y urbanos, dióxido de azufre y materia orgánica. Al caer sobre el terreno, las aguas meteóricas lo penetran y lixivian componentes solubles dando origen así a diversos tipos de aguas.

**Freáticas .-** Son las que corren a corta distancia de la superficie. Su rendimiento es irregular y su contaminación bacteriana alta.

**De perforación .-** Se obtienen por pozos excavados ex profeso. La captación se hará siempre a profundidades superiores a los 20 m y con materiales y procedimientos que excluyan totalmente la contaminación freática de sumideros u otras fuentes de contaminación.

**De río o arroyo.-** Originada en las aguas subterráneas anteriores, tienen las mismas impurezas incrementadas por las recogidas en su recorrido.

A los fines del laboratorio farmacéutico, todas estas aguas se considerarán como conteniendo material en suspensión, materia orgánica, sales alcalinas ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ), alcalinoterreos ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) o metales pesados (Fe, Mn), muy comunes en aguas profundas, aniones diversos (cloruros, sulfatos, carbonatos, bicarbonatos, nitratos, silicatos, nitritos, fosfatos, sulfuros, etc). Tienen además, eventualmente, gases disueltos, oxígeno, nitrógeno, sulfhídrico. en algunas zonas cabe señalar la presencia de restos de auxiliares agrícolas (fertilizantes, insecticidas, etc.), detergentes biodegradables en las proximidades de las ciudades, materiales singulares en cercanía de las descargas de otras industrias.

**Agua Corriente :** Se usará como punto de captación un hidrante o bien el grifo final. esta agua tiene una composición bastante uniforme. No contiene nitritos, sulfuros o metales pesados en cantidades apreciables. Debe presentar una completa ausencia de color y olor, además de perfecta limpidez, sabor agradable y "aireado". El agua potable no cortará el jabón y no debe contener ningún germen patógeno. El agua es alcalina débil, tiene un máximo de 0.2% de sales totales y contiene oxígeno, gas carbonico, bicarbonato de calcio y magnesio, sulfatos, cloruros, ion sodio, trazas de cloro y cloraminas.

**Agua desmineralizada o intercambiada :** Las aguas anteriores, filtradas y sometidas a la operación de intercambio iónico, quedan privadas de sus sales, y en algunas instalaciones de su sílice y gas carbónico. Esta agua desmineralizada es la materia prima más utilizada para la preparación del agua para uso farmacéutico.

**Agua de vapor de caldera :** Muchos establecimientos farmacéuticos han hecho instalaciones ex profeso que permiten condensar tal vapor, redestilándolo y recondensándolo ulteriormente en aparatos convencionales.

**Agua de condensado de retorno** : Disponiendo de central térmica, dado que el servicio de vapor a presión que sirve las distintas instalaciones de laboratorio se haya en circuito cerrado, engendrara un condensado en todos los aparatos que sirve. Este condensado vuelve a un depósito cercano a la caldera para ser reutilizado en ella, dado que, en teoría, es agua destilada. Se le emplea con cierta frecuencia como material inicial para AUF. Las impurezas más comunes que pueden tener provienen de cañerías, conductos y aparatos servidos, y son óxidos de hierro, restos de aceites lubricantes, etc. Previa decantación, se pasa a filtros y luego al alambique.

Supuesta una materia prima adecuada, aparatos de buena calidad y operación bien llevada en proceso de obtener un AUF, una serie de peligros amenazan el producto final, tales como :

- 1.- Gases que se pueden disolver. El más importante es el carbónico, aunque las atmósferas de los laboratorios pueden contener otros, corrientes ( HCl, H<sub>2</sub>S, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, etc.) o singulares.
- 2.- Impurezas de arrastre . Las destilaciones tumultuosas, o las "automáticas" pueden engendrar un arrastre de sales o de amoniaco, HCl, etc., provenientes del alambique.
- 3.- Impurezas por equipo. Son de dos tipos: metalización, proveniente de la disolución lenta del material de que está construido el destilador mismo, o pasaje de agua de refrigeración al destilado, por perforación en el dispositivo de condensado.
- 4.- Impurezas por almacenamiento. El AUF se contamina fácilmente con polvo, fibras, bacterias, pirógenos de las mismas, algas, etc. Ello impone un tercer tipo de precaución, el almacenamiento y conservación del agua obtenida, en condiciones tales que mantenga sus cualidades iniciales.

En el primer punto a considerar en el diseño de un sistema de purificación de agua es la calidad del agua que se busca contra la calidad del agua a purificar. Las condiciones de pretratamiento y mantenimiento de agua potable, en el caso de que el agua sea líquida sea suplida por la ciudad o el municipio. Si el agua es de pozo, un análisis de agua nos indicará si requiere clorinación, cuales son los niveles microbiológicos y cuales sales o minerales se encuentran en cantidades considerables. El diseño se debe basar en cuales minerales y/o sales hay que remover y en que secuencia. Dentro de la Industria Farmacéutica, se requieren de diferentes tipos de agua, como son :

- 1.- Agua purificada
- 2.- Agua deionizada
- 3.- Agua desmineralizada
- 4.- Agua para inyección

Sin embargo la calidad del agua a producirse se determina por el tipo o tipos de productos a manufacturarse y otras operaciones a llevarse a cabo. La USP indica que para producir productos asépticos la calidad del agua debe de ser "para inyección" producida y distribuida en circuito sanitario. Para productos no asépticos: soluciones, suspensiones, sólidos, aerosoles, etc.; la calidad del agua requerida es "agua purificada" como lo define la USP.

Otros puntos a considerar son: agua para lavado de equipo, piezas y accesorios; y agua a utilizarse en los laboratorios. En términos de los procesos de limpieza se debe establecer si la limpieza se efectuará manual o automáticamente. De ser manual, se deben diseñar estaciones de lavado con manguera a presión ( en donde se requiera). Se debe determinar la calidad del agua de lavado y de los enjuagues.

Lo mismo se aplica a un sistema automático, con la diferencia que las conexiones serán sanitarias sin mangas de lavado.

Con respecto a la calidad requerida según las especificaciones relacionadas con el tipo de industria, debemos de tener en cuenta lo siguiente:

- 1.- Especificaciones del cliente.
- 2.- Distintos tipos de características requeridas
  - a) Flujo
  - b) Localización
  - c) Calidad específica
  - d) Uso

También es necesario determinar la cantidad requerida, para ello es necesario conocer :

- 1.- Volumen promedio de uso
- 2.- Volumen "pico" y duración.
- 3.- Horas/Día y Días/Semana (Uso)

## **2.1 Agua Purificada**

En el caso del agua purificada, lo primero que se establece para su calidad, es la apariencia, color y olor. La USP indica que la apariencia debe de ser clara, sin color y sin olor. El segundo parámetro es la resistencia, que debe de ser aproximadamente de 100,000 ohms-cm mínimo para agua purificada. Esto se convierte en un requerimiento de diseño.

El pH debe de estar en un rango de 5 a 7, lo que significa que un componente del sistema de pretratamiento debe de ser diseñado para mantener este balance de pH.

La cantidad de sólidos totales se ha convertido en un factor importante a considerar durante el diseño. La filtración en varias etapas se convierte en el método más utilizado para mantener los límites de sólidos. Sólidos en el agua pueden ser fuente de partículas viables. ( Aunque también puede ser obtenida por destilación, ósmosis inversa y tratamiento por intercambio iónico )

En el caso extremo, el agua debe tratarse progresivamente, de manera de eliminar en forma gradual los componentes indeseables. Este orden será: material en suspensión, material coloidal, sales solubles, gases solubles y microorganismos.

En la calidad microbiológica consideramos dos límites :

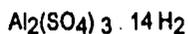
1.- Las bacterias coliformes no mayor de 1 bacteria/100 ml : usualmente si el agua potable es pre-tratada y no hay conexión entre el desagüe sanitario y de proceso, los coliformes no son detectados.

2.- Conteo total que no exceda 10 organismos viables/100 ml de muestra.

El material en suspensión se encuentra presente en el agua obtenida de ríos y arroyos. lo usual es que las bocas de toma conduzcan el agua hasta tajamares, donde experimentan una decantación inicial, completa, eventualmente en piletas al efecto.

Tajamares y piletas, cuando son de gran extensión, requieren en ocasiones del empleo de alguicidas. Con tal fin se usa el sulfato de cobre. De los depósitos de decantación se bombea el fluido acuifero a los filtros de gravedad. Estos filtros están constituidos por capas estratificadas de materiales cuyo tamaño de partícula va disminuyendo a medida que avanza hacia el fondo del filtro.

El material coloidal se elimina por medio de la coagulación, seguida de una floculación. Se utiliza el sulfato de aluminio ya sea como un sólido por disolver, o bien directamente en solución.



Posteriormente sigue una sedimentación en pileta y luego una decantación, pasándose el agua por filtros rápidos para eliminar restos de floculo que pueden haberse removido accidentalmente del fondo.

Las sales solubles se eliminan por destilación flash, pero en la industria farmacéutica y en las parafarmacéuticas, se utiliza el intercambio iónico.

El cloro y las cloraminas residuales del agua potabilizada atacan las resinas catiónicas dando origen a materiales hidrosolubles contaminantes, se emplea carbón activado para retener tales materiales indeseables. Una solución alternativa es la neutralización del cloro y cloraminas con solución de bisulfito de sodio, que anioniza el cloro y permite que se retenga ulteriormente por la resina aniónica.

Desde el punto de vista estrictamente farmacotécnico, el agua intercambiada, pese a su virtual carencia de electrolitos, sólo se emplea en algunas formas orales, y no lo es para preparaciones inyectables. La objeción fundamental se encuentra en que tal agua

contiene materiales no aceptables farmacéuticamente, en especial oxígeno, productos bacterianos y de manera eventual bacterias u otros microorganismos.

Este panorama puede cambiarse radicalmente acoplado a la salida filtros esterilizantes o mejor aún esterilizando las columnas y filtrando por filtro bacteriológico previo a la entrada a columna.

Los gases *del agua* se eliminan en los mismos aparatos de destilación. Otros métodos de desalinización son la electrodiálisis y la ósmosis inversa o hiperfiltración.

El sistema básico de purificación de agua se puede definir con los siguientes componentes principales:

#### **Filtración Primaria**

Filtración primaria (Depth Filter) que remueve las partículas en tamaño >10 micrones del agua de entrada. La remoción de estas partículas es importante para la protección de los siguientes componentes del sistema. El filtro puede ser de arena o medio-múltiple. El filtro usualmente no contribuye a la contaminación del sistema puesto que en la mayoría de los casos el agua que se supe esta clorinada.

Si el agua no esta clorinada, se debe examinar la posibilidad de clorinación antes de la entrada al sistema. Es muy importante que el agua que se supe no contenga pseudomonas ni bacterias coliformes (fecales)

El sistema se provee con un lavado en reverso (backwash) manual o automático. El lavado en reverso se especifica a base del diferencial en presión y tiempo. Se sugiere

que como parte del lavado en reverso se utilice aire. El aire expande la cama y ayuda en la efectividad del lavado. Se recomienda que la unidad sea provista con una ventanilla de cristal para observar el color del medio y el proceso de lavado en reverso, así como monitorear el contenido de particulado en el agua de salida.

Con el tiempo y uso, se crean algas en la parte inferior de la cama así que se recomienda una inspección anual seguida de una limpieza para la prevención del crecimiento de alga.

### **Filtro con cama de arena**

Otro filtro primario es el filtro con cama de arena donde la arena silica y carbón de antarcita son las camas más utilizadas en la industria en general. Otros materiales a utilizarse son: arena de cuarzo, granate, magnetita. El tamaño y la forma de las partículas son los factores que determinan el tipo de filtro a utilizarse. La cama debe ser suficientemente fina para permitir que el lodo pase las primeras dos o tres pulgadas de la cama de manera que no se pierda diferencial de peso rápido.

Una cama será más efectiva cuando el particulado se encuentra entre 10% fino y 90% grueso de tamaño de partícula. Las características de los sólidos suspendidos del agua ayudan a determinar el tipo de cama a utilizarse.

Los filtros primarios de medio múltiple pueden estar compuestos por una combinación de los materiales mencionados anteriormente. Una cama de medio mixto se puede evaluar en base a el particulado que se va a remover, tamaño y facilidad con que se puede limpiar. Hay combinaciones que se pueden limpiar más fácilmente que otras.

## **Filtro de carbón**

Otro filtro existente es el de carbón, el cual es uno de los componentes más controverciales para la purificación de agua pues es una cama segura de crecimiento bacterial. Para optimizar el diseño se recomienda que la columna se diseñe con una velocidad de superficie mínima entre 2-3 gmp/pie cuadrado del área transversal de la cama y un flujo volumétrico de 1-2 gmp/pie cuadrado del área absorbente, dependiendo de las condiciones del agua suplida al filtro.

El filtro de carbón remueve el cloro disuelto y moléculas orgánicas. La columna se debe diseñar de acero inoxidable, no pulido o con un recubrimiento interno que tolere agua caliente a 180-200 °F ( 82.22 - 93.33 °C ) o vapor limpio ( aproximadamente 260-280 °F (126.66 - 137.77 °C)). En base a la experiencia, se recomienda acero inoxidable 316, sin pulir . La capa de recubrimiento tiene limites de temperaturas y representa problemas adicionales en el mantenimiento de la unidad. Con acero inoxidable es más fácil esterilizar con vapor limpio en intervalos semanales sin ocasionar daños mayores a la unidad.

Se debe proveer monitoreo continuo de material orgánico para determinar el intervalo de reemplazo de la cama de carbón activado. En general se recomienda que se cambie cada seis meses.

Se debe diseñar la instalación de un filtro (5 micrones) después del filtro de carbón para que recoja particulado de carbón activado que se pueda desprender de la cama. El filtro seguido de una luz ultravioleta le da una etapa de control microbiológico asociada con el filtro.

### **Deionizador doble cama**

Al igual que el filtro de carbón, un deionizador tiene la capacidad, por diseño, de sustentar crecimiento bacteriológico puesto que el agua en esta etapa no contiene cloro. La diferencia estriba en que las unidades deionizadoras están destinadas para sanitizarse a intervalos pre-indicados por los fabricantes como parte del proceso de regeneración. Durante la regeneración, el ácido aplicado a la cama catiónica y la base aplicada a la cama aniónica sirven como agentes sanitizantes pues remueven en los materiales que pueden promover el crecimiento bacteriológico.

El deionizador provee la remoción de la mayor parte de los iones del agua. La secuencia establecida en el sistema de pretratamiento va a depender básicamente de la composición del agua de entrada.

### **Lecho mixto**

El método mayormente utilizado para deionizar agua es el intercambio de iones. Las unidades de intercambio de iones, catiónicas o aniónicas, requieren de regeneración química. Se tiene que proveer espacio para la localización, almacenamiento y tratamiento de cáustica y el ácido utilizados en los procesos de regeneración. El consumo químico representa un porcentaje alto del costo de mantenimiento del sistema.

### **Lámparas Ultravioleta**

Las lámparas ultravioleta no son esterilizadoras. Las lámparas remueven bacteria del agua, sin embargo esta remoción no es absoluta, especialmente cuando estamos hablando de agua purificada. No se puede garantizar un 100% de remoción de contenido

microbiológico. Las lámparas se utilizan mayormente para darle al sistema etapas de reducción de material bacteriológico para aliviar la carga en la próxima etapa de purificación. Las localizaciones más comunes para las lámparas son: después del filtro de carbón, después del lecho mixto, antes de una unidad de osmosis reversa o ultrafiltración, antes de deionización. Las lámparas son útiles para reducir los niveles de bacteria en las etapas más cercanas a la regeneración de las unidades. El problema mayor de las lámparas es la acumulación de particulado, usualmente viable, lo cual, convierte a la limpieza y al mantenimiento en factores importantes para la operación efectiva.

### **Filtración**

Filtración a distintos niveles se puede utilizar en varios puntos de un sistema de pre-tratamiento. Después del filtro de carbón, para recoger particulado que pueda ser generado por desprendimientos en la cama de carbón. Después de los deionizadores, lecho mixto o osmosis inversa (principalmente como pulidor del agua, 2 micrones). La composición y el tamaño de la membrana se convierten en factores importantes en el diseño de filtros. Mientras más pura sea el agua de entrada, más fino debe ser el filtro. Los filtros también requieren de mantenimiento frecuente puesto que retiene y acumulan material que pueden afectar la operación del sistema.

### **Bombas de Recirculación**

Las bombas de recirculación para los sistemas de agua deben de ser de diseño sanitario. Usualmente se utilizan para recircular agua en puntos de pretratamiento donde el componente debe permanecer mojado para operación óptima, o donde la operación no es continua y se quiere mantener el agua en recirculación.

La recirculación del circuito de agua purificada se diseña basándose en el número de puntos de uso, la velocidad de diseño y el galonaje requerido. Las bombas tienen que ser de tipo sanitario con conexiones sanitarias (tipo ti-clamp), usualmente centrifugadoras, de múltiples etapas con doble sello mecánico, interiores de acero inoxidable 316L. El sello mecánico requiere de lubricación con agua y esa agua debe de ser de la misma calidad del agua que la bomba que maneja.

### **Osmosis Inversa**

Es un sistema que puede ser fabricado esencialmente libre de uso químico para regeneración, sin embargo consume más energía que las alternativas de intercambio iónico (lecho mixto). El proceso requiere de agua pre-calentada a la entrada y una bomba de alta presión para suplir el agua. El agua no se puede pre-calentar a temperaturas medianas (aproximadamente 70 °C), pues podrían promover el crecimiento bacteriológico. También las unidades son susceptibles de cloro por lo tanto hay que removerlo antes de esta etapa.

Actualmente existen sistemas en el mercado que se especifican para operar a presiones menores. En algunos casos a 50% comparados con los sistemas de alta presión.

La ósmosis inversa no remueve moléculas orgánicas grandes, así que si el cloro se remueve de otra manera (no con el filtro de carbón) habría que proveer una etapa para proveer y/o romper moléculas orgánicas de manera que la ósmosis inversa pueda luego manejar el restante.

Dependiendo de la calidad del agua de entrada, un sistema de ósmosis inversa puede por si solo producir agua purificada. Cuando se diseña seguido de un sistema de intercambio iónico, el agua de ósmosis inversa pueda pulirse produciendo agua de una pureza mayor.

### **Tratamiento con Bisulfito**

Una alternativa utilizada en la industria para la remoción de cloro es la adición de sulfito. Para poder evaluar si esta es una opción viable se debe tener muy en consideración el contenido de moléculas orgánicas en el agua de entrada pues un filtro de carbón también remueve moléculas orgánicas. Si el contenido es bajo, se puede utilizar un sistema que incluya una lámpara ultravioleta antes de aplicar el bisulfito, para remover trazas de orgánicos, y luego el bisulfito para remover el cloro. Si por el contrario, el contenido de moléculas orgánicas es alto, es posible que la única alternativa sea el filtro de carbón.

Hay en el mercado unos sistemas de remoción de orgánicos basándose en compuestos químicos que se comen las moléculas, pero la cantidad de químico y mantenimiento de un sistema como este no es factible en la industria farmacéutica.

El bisulfito añadido antes de la ósmosis inversa representa una pérdida de bisulfito pues estará activado continuamente, aún cuando la unidad este en regeneración.

### **Ultrafiltración**

La técnica de ultrafiltración provee un método para remover material coloidal y de alto peso molecular. Las membranas pueden estar diseñadas para remover moléculas de

5,000 a 100,000 peso molecular. En algunos casos se ha utilizado como etapa para controlar el contenido de endotoxinas (peso molecular de 50,000 o mayor). La ultrafiltración provee un excelente método de control bacteriológico, pero no remueve iones. Usualmente la ultrafiltración se utiliza en el circuito para pulir el agua. Los ciclos de limpieza se basan en lavados en reverso basados en diferencial de presión y tiempo utilizando oxidantes.

*En la Figura No. 1, al final de éste capítulo, podemos observar un sistema completo de Agua Purificada, en donde se ilustran algunos de los puntos aquí mencionados.*

### **2.1.1 Agua Destilada**

El agua destilada es propia para uso farmacéutico, estudios de conductividad, pH o química de superficies, son áreas donde pequeñas cantidades de impurezas llegan a dañar o interrumpir el trabajo. Por ello es muy importante eliminar las sales ya que pueden "aerolizarse", esto es, que el vapor de agua forma gotas, las cuales llevan consigo las sales en forma de miscelas provocando contaminación en el destilado. A este fenómeno se le conoce como "formación de vesícula". Para evitar que se lleve a cabo dicho fenómeno se debe desalinizar el agua previamente a la destilación. Hoy día se cuenta con equipo de destilación con un diseño especial para romper dichas miscelas y así evitar en primer lugar que se realice un paso más en el proceso y por otro disminuir el costo del proceso de destilación.

Para obtener agua destilada se recomienda desgasificar el agua de alimentación, ya que se tiene una serie de gases como son carbónico, nitrógeno y oxígeno; se debe

realizar justo antes de destilarla y directamente en el destilador. en el caso de destiladores de laboratorio, se hace privando el agua de refrigeración al destilador por un tiempo, y abriendo poco a poco después; se desprecian las primeras porciones de destilado.

Para elegir a los destiladores, primero se deben de tomar en cuenta las necesidades que se tengan, la calidad que ofrece cada distribuidor, debe ser de fácil desarmado para facilitar su limpieza y de preferencia deben de contar con sistemas automáticos de purga, y para que funcione adecuadamente y por un largo periodo se requiere mantenerlo en buen estado procurando no dejar residuos de agua dentro, para evitar que proliferen los microorganismos del ambiente que pueden ser transportados por la succión de aire de enfriamiento que pueden contaminar al destilado. Para evitar esto, al reanudar la operación se dejará funcionar el destilador por una hora mínimo, sin agua de refrigeración en el condensador para purgar con vapor todo el sistema, y después se debe ir abriendo poco a poco desechando el destilado de los primeros 20 minutos. Cuando el destilador está nuevo, se debe echar a andar por lo menos 72 horas sin recoger el destilado, posteriormente se toman muestras para analizarlas completamente controlando los sistemas de alarma del purímetro y su correcto funcionamiento.

## **2.2 Agua para inyección (WFI)**

El agua para inyección es la calidad más difícil de conseguir y de ser satisfecho las especificaciones para "agua para inyección" como se define en la USP XXI. Existen estrictos requerimientos químicos así como microbiológicos y pirogénicos. El agua debe de estar libre de cloro y no contener sustancias incluidas, lo que impide el uso de cloro residual así como de agentes de control microbiológico.

Existen dos métodos aceptables de producción según la USP XXI, destilación y ósmosis inversa . Para producir "agua para inyección" USP debe de usarse un sistema de doble paso de ósmosis inversa para asegurar cualquier grado de consistencia de la calidad del agua , especialmente en las áreas de especies biológicas y pirogénicas.

Sin embargo, el método de ósmosis inversa no es el más recomendado ya que aunque todos los dispositivos de las membranas tienen sellos y anillos "O", y durante los periodos de cierre estos materiales sellados se relajan y cantidades diminutas de bacterias, pirógenos, etc., se pueden filtrar; además si se forman pequeñísimos agujeros en la membrana, se debe tener un sistema de doble paso para mayor protección.

Se debe de tener una atención especial en la selección del tipo de material de las membranas y en su configuración , esto es debido a las variaciones de las condiciones del alimentador de agua, y el complejo sistema de pre-tratamiento que es requerido para proteger la superficie de la membrana y la calidad y cantidad adecuadas con sistemas seguros.

Es por estas razones y el complejo pre- tratamiento requerido para la ósmosis inversa, por la naturaleza de las membranas, que la destilación es la forma de obtención más aceptable para agua para inyección.

Existen sistemas que destilan a altas temperaturas, pero no continuamente recirculan manteniéndola en 80 °C, y estos serían aceptables siempre y cuando el agua se desechara diariamente , por lo que en este punto el agua debe ser validada y monitoreada continuamente para asegurar que cumple con las especificaciones microbiológicas, químicas y pirogénicas.

Es por ello que nuevos sistemas deben ser diseñados para producir agua caliente destilada continuamente y recirculada a altas temperaturas. El agua WFI debe de utilizarse caliente cuando sea posible, y cuando no, debe de enfriarse solo durante su uso y el diseño del sistema debe ser tal que asegure que el agua que ha sido enfriada no sea regresada al tanque de almacenamiento.

*En la Figura No. 2, al final de éste capítulo, se representa para una mejor comprensión estos puntos.*

Los diseños de hoy presentan tuberías con auto drenado, con uniones lisas, eliminan las patas muertas, etc., reduciendo así el potencial de la situación de contaminación. La importancia de este diseño de ingeniería, las especificaciones en mantenimiento y el control de los sistemas de calidad no deben ser tomados a la ligera.

**ESTÁNDARES DE CALIDAD DEL AGUA FARMACÉUTICA**

Constituyentes	Agua Purificada	Agua para inyección
pH	5.0 -7.0	5.0 - 7.0
Cloruros	≤ 0.5 mg /L	≤ 0.5 mg /L
Sulfatos	≤ 1.0 mg /L	≤ 1.0 mg /L
Amonio	≤ 0.1 mg /L	≤ 0.1 mg /L

Constituyentes	Agua Purificada	Agua para Inyección
Calcio	$\leq 1.0$ mg /L	$\leq 1.0$ mg /L
Dióxido de carbono	$\leq 5.0$ mg /L	$\leq 5.0$ mg /L
Metales pesados	$\leq 0.1$ mg /L como Cu	$\leq 0.1$ mg /L como Cu
Sustancias oxidables	Prueba de permanganato	Prueba de permanganato
Sólidos totales	$\leq 10$ mg /L	$\leq 10$ mg /L
Cuenta bacteriana total	$\leq 50$ UFC /ml	$\leq 10$ UFC / 100 ml
Pirógenos	No especificado	$\leq 0.25$ EU /ml

### **2.3 El Loop como Sistema de Distribución de Agua**

La tubería en los sistemas WFI usualmente está constituido de acero inoxidable altamente pulido . En algunos casos, los fabricantes han comenzado a utilizar tubería de PVDF (floruro de polivinildieno). Se entiende que ésta tubería puede tolerar calor sin tener que drenar extractos, pero su problema más importante es que requiere de un soporte considerable. Cuando ésta tubería se calienta tiende a ceder y puede hacer presión en la unión y provocar una gotera. Adicionalmente, al menos al principio, los

niveles de flúor son altos. Esta tubería es útil para sistemas de entrega de productos donde niveles bajos de contaminación por metal pueden acelerar la degradación del fármaco, como en la industria Biotecnológica.

Es un punto importante en la consideración de diseño el que un sistema de esté circulando en un solo sentido. Obviamente, el agua en constante movimiento está menos expuesta a tener altos niveles de contaminación. Un sistema de agua en un sentido es básicamente un "recorrido muerto"; el cual es un problema común en la tubería. Las regulaciones propuestas del LVP los definen como aquellos que no tienen una porción en desuso mayor en longitud de seis diámetros de la tubería no utilizada medida a partir del eje de la tubería en uso. Debe señalarse que esto fue definido para sistemas de circulación con calor (75-80°C). Con sistemas más fríos (65-75°C) cualquier punto o porción en desuso de cualquier longitud dentro de la tubería posee el potencial para la formación de una biopelícula y si es posible, debe ser eliminada o tener procedimientos de sanitización especiales. No debe haber conexiones de rosca en un sistema de agua para uso farmacéutico. Todas las uniones de tubería deben utilizar accesorios sanitarios o estar soldadas en los extremos. Los accesorios sanitarios usualmente serán utilizados donde la tubería se encuentra con válvulas, tanques y otro equipo que debe ser removido para su mantenimiento o reemplazo. Por consiguiente, los procedimientos de la empresa para la sanitización, así como de la tubería en sí, deben ser revisados y evaluados durante la inspección.

***En la Figura No. 3, al final del capítulo, se representa un sistema de distribución Loop de Agua para Inyección***

### **2.3.1 Tanque de Almacenamiento**

En sistemas de calor, la temperatura normalmente es mantenida aplicando calor a un tanque de almacenamiento enchaquetado o colocando un intercambiador de calor en la línea antes del tanque de almacenamiento aislado.

El componente del tanque de almacenamiento que genera la mayor discusión es el filtro de purga. Se espera que haya algún tipo de programa para verificar su integridad y asegurar que está intacto.

Típicamente los filtros ahora son enchaquetados para prevenir que el agua de condensación bloquee el filtro hidrofóbico. Si esto ocurre (que el filtro se bloquee) posiblemente se rompa o el tanque se colapse. Existen métodos para la prueba de integridad de estos filtros in-situ, por lo que se espera que estén localizados en una posición, en el tanque de almacenamiento, que sea de fácil acceso.

Otras características que debe cumplir son :

- Tanques 316L acero inoxidable
- Conexiones sanitarias
- Filtro de aire
- Capacidad de esterilización
- Monitoreo de nivel, temperatura.

El AUF se debe usar inmediatamente después de obtenida. Cuando esto no es posible se debe almacenar en recipientes de acero vidriado o bien inoxidable; o bien en tanques de cobre estañado, es el material más usado y práctico. Los de acero inoxidable

también son muy empleados siempre y cuando no constituyan problemas el hierro, el cromo y el níquel. Lo mismo vale para los tanques vidriados y recipientes de vidrio, los cuales no son convenientes si el boro, la sílice y el sodio puedan afectar de manera indeseable. No se recomienda el plástico ni en los recipientes ni en las cañerías. El condensado se recoge en sistema cerrado, en recipientes de vidrio neutro, y que sean manejables, esto es de baja capacidad, y previamente lavados con agua destilada y esterilizados. Si el teflón es formado y tratado de forma adecuada también puede emplearse para almacenar y transportar agua para uso farmacéutico.

Para evitar la contaminación, estos tanques de almacenamiento tendrán un sistema que permita mantener el agua a 80 °C, evitando así la disolución de carbónico y la proliferación bacteriana. La ventilación para variaciones de nivel se hará por un orificio en la parte superior, sellado con trampa de cal sodada y filtro Pasteur sólido. No se almacenará agua para inyectables por más de 24 horas. Cuando sea posible se recomienda instalar un sistema para irradiar con UV, tanto a la salida del condensado como el interior de los tanques de almacenado.

### **2.3.2 Intercambiadores de calor**

Los intercambiadores de calor deben de ser de tipo sanitario. Concha y tubo con doble lámina tubular son los más comúnmente usados. Deben de ser completamente drenables, ya sean instalados vertical u horizontalmente. El interior del tubo, por donde corre el líquido de proceso, debe de ser de acero inoxidable 316L, pulido mecánicamente o electrónicamente con cerraduras de tipo-O.

### **2.3.3 Sanitización**

El hipoclorito de sodio es el método menos costoso para la sanitización de un sistema de distribución de agua purificada. Sin embargo, los residuos de cloro son muy difíciles de remover convirtiendo el proceso en uno más extenso y tedioso. Hay que medir niveles de cloro a la vez que se enjuaga antes de aprobar el agua para uso.

El peróxido ha sido utilizado siendo un método oxidante, los residuos se disipan rápidamente en el agua.

El ozono se ha convertido en una alternativa viable para la sanitización de los sistemas de purificación de agua purificada. El sistema requiere de un subsistema de generación de ozono y estaciones de lámparas ultravioletas que remuevan los residuos. El ozono es un oxidante más poderoso que el peróxido y tiene un nivel más bajo de residuo. El residuo se descompone rápidamente sin dejar ningún residuo químico que afecte la calidad del agua. El costo de un sistema de ozono se concentra en el generador de ozono y el sistema de remoción.

La esterilización ha sido la forma más popular de sanitizar un sistema de distribución de agua. La producción de vapor limpio es más costosa y el ciclo es más largo. El ciclo se diseña en forma similar al autoclave.

Dependiendo del largo de la calda de la tubería, será el tiempo que toma el sistema en llegar a la presión y la temperatura de esterilización. La remoción de condensado puede representar otro problema. Se tiene que incluir como parte de el concepto de diseño de un sistema.

### **2.3.4 Prevalidación del diseño del sistema**

- 1.- Esquemas de flujo que muestren
  - Instrumentación
  - Controles
  - Válvulas de operación, monitoreo y esterilización
  - Numerar cada componente
- 2.- Descripción de los componentes y funciones del sistema
- 3.- Especificaciones detalladas del equipo
  - Tratamiento
  - Pretratamiento
- 4.- Especificaciones de otros componentes del sistema
  - Bombas
  - Tuberías
  - Válvulas
  - Tanques
  - Intercambiadores
- 5.- Especificaciones de los sistemas de control sanitario
- 6.- Especificaciones de construcción (requerimientos sanitarios)
- 7.- Procedimiento de limpieza del sistema
- 8.- PEO'S preliminares para :
  - Operación
  - Muestreo
  - Esterilización
- 9.- PEO'S preliminares para :
  - Reemplazo de filtros
  - Integridad

➤ Mantenimiento

10.- PEO'S preliminares de muestreo

11.- Procedimientos preliminares de certificación del sistema

12.- Procedimientos preliminares de mantenimiento

### **2.3.5 Validación de Sistemas de Agua**

En la revisión de un reporte de validación, o en la validación de un sistema de agua de alta pureza, hay varios aspectos que deben ser considerados . La documentación debe incluir una descripción del sistema junto con un diagrama . El dibujo debe mostrar todo el equipo dentro del sistema desde la toma de surtido de agua hasta cada uno de los puntos de uso. También debe mostrar todos los puntos de muestreo y sus designaciones. Si un sistema no está marcado, se considera como una condición objetable ya que no se podría saber como validar el sistema o en donde muestrear. La marca debe compararse anualmente con el sistema actual para asegurar la exactitud para detectar ,cambios no reportados y confirmar cambios reportados del sistema.

Después de que todo el equipo y tubería ha sido verificado como instalado correctamente y trabajando como se especificó, puede comenzar la fase inicial de la validación del sistema de agua. Durante ésta fase serán desarrollados los parámetro operacionales y los procedimientos y frecuencias de limpieza/sanitización. El muestreo debe de hacerse diariamente después de cada paso del proceso de purificación y en cada punto de uso durante dos o cuatro semanas.

El procedimiento para el muestreo de los puntos de uso debe considerar cómo se transporta el agua, por ej. si está conectada a una manguera, la muestra debe tomarse al

final de ella. Si el SOP indica que la línea sea lavada antes del uso del agua en ese punto, entonces la muestra se toma después del lavado. Al final del período de dos o cuatro semanas la empresa ha desarrollado sus SOPs para la operación del sistema de agua.

La segunda fase de la validación del sistema es demostrar que es consistente y producirá la calidad de agua deseada cuando se opere conforme a los SOPs. El muestreo se lleva a cabo como en la fase inicial y por el mismo período de tiempo. Al final de ésta fase los datos deben demostrar que el sistema producirá la calidad deseada de agua consistentemente.

La tercera fase de la validación está diseñada para demostrar que cuando el sistema de agua es operado de acuerdo con los SOPs durante un largo período de tiempo producirá agua de la calidad deseada de manera consistente. Durante ésta fase de la validación será detectada cualquier variación en la calidad del agua de alimentación que puede afectar la operación y a la larga la calidad del agua. El muestreo debe llevarse a cabo con la frecuencia y de acuerdo a los procedimientos de rutina. Para sistemas de Agua para Inyección las muestras deben ser tomadas diariamente de cuando menos un punto de uso, con todos los puntos de uso evaluados semanalmente. La validación del sistema de agua está completa cuando la empresa agrupa datos equivalentes a un año.

Aunque el esquema de validación descrito no es la única manera de que un sistema pueda ser validado, contiene los elementos necesarios para la validación de un sistema de agua. Primero, debe haber datos que soporten las SOPs. Segundo, debe haber datos que demuestren que los SOPs son válidos y que el sistema es capaz de producir, de manera consistente, agua que cumple con las especificaciones requeridas. Finalmente debe haber datos que demuestren que las variaciones de época en el agua de

alimentación no afectará de manera adversa la operación del sistema o la calidad del agua.

La última parte de la validación es la recopilación de datos, sin llegar a ninguna conclusión en el reporte final. El reporte final debe ser firmado por la persona responsable de la operación y del aseguramiento de la calidad del sistema de agua.

### **2.3.6 Consideraciones de Diseño**

Una de las consideraciones básicas en el diseño de un sistema es el tipo de producto que se va a fabricar. Para productos parenterales, donde existe interés por los pirógenos, se espera que se utilice Agua para Inyección. Esto aplica para la formulación de productos, así como para el lavado final de los componentes y equipo utilizados en su manufactura. La destilación y la filtración por Osmosis Inversa (OI) son los únicos métodos aceptables mencionados en la USP para producir agua para Inyección. Sin embargo, en las industrias de graneles farmacéuticos y de biotecnología, se emplea la Ultrafiltración (UF) para minimizar endotoxinas en aquellas sustancias que son administradas por vía parenteral.

Para algunos productos oftálmicos, como sería una solución de irrigación oftálmica, y algunos productos de inhalación, como el Agua Estéril para Inhalación, donde existen especificaciones de pirógenos, se espera que en su formulación se utilice Agua para Inyección. Sin embargo, para la mayoría de los productos de éste tipo, se utiliza agua purificada. Esto también se aplica para productos tópicos, cosméticos y orales.

Otra consideración en el diseño es la temperatura del sistema. Se ha reconocido que sistemas de calor (65-80°C) son sanitizantes por sí mismos. Mientras que el costo de otros sistemas puede ser menor para una compañía, el costo de mantenimiento, evaluación y problemas potenciales, puede ser mayor que el costo de ahorro de energía.

Finalmente, y posiblemente la consideración más importante, es la valoración del riesgo o nivel de calidad que se desea. Debe reconocerse que diferentes productos requieren diferente calidad de agua. Los parenterales requieren agua muy pura sin endotoxinas.

Los productos orales y tópicos requieren agua de menor pureza y no tienen un requerimiento de endotoxinas. Aún con productos tópicos y orales existen factores que dictan diferentes calidades para el agua. El departamento de control de calidad debe valorar cada producto elaborado con el agua de su sistema y determinar los límites de acción microbiana tomando en cuenta el producto más susceptible de contaminación. En lugar de establecer límites más rigurosos en el sistema de agua el fabricante puede añadir un paso en el proceso de manufactura para la reducción microbiana.

Algunas características generales en la consideración de diseño son :

- Minimizar la instrumentación y controladores
- Diseño tan simple como sea posible
- Evitar equipo redundante o backup
- Reducción al mínimo necesario los puntos de monitoreo y muestreo
- Minimizar la variabilidad en la operación del equipo

## Verificación Funcional del Sistema

- Ajustar y calibrar la instrumentación y controles para que monitoreen adecuadamente el funcionamiento del sistema
- "Validación ingenieril"

## 2.4 Normatividad

### CIPAM

#### Instalaciones

##### Tuberías y Cañerías

- a) Todas las tuberías fijas deberán estar identificadas respecto al material que conducen. Para ello deben emplearse letreros, código de colores o la combinación de ambos, y en todo caso, dichas tuberías o cañerías deberán ser construidas con materiales adecuados para proteger el fluido que conduzcan.
- b) Se tendrá un suministro adecuado de agua potable.
- c) Los drenajes serán de tamaño adecuado y, si están conectados directamente a una coladera o alcantarilla deberán tener una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el efecto de sifón.
- d) Cualquier canal abierto deberá ser poco profundo para facilitar su limpieza.

### Aguas Negras

Las aguas negras, basura y otros desperdicios, serán recolectados y eliminados en forma controlada para evitar contaminar el medio ambiente de acuerdo con la reglamentación vigente. Es recomendable que este drenaje sea independiente del drenaje general de la planta.

### **Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea (CEE )**

#### Locales

20. Las conducciones y cañerías deberán instalarse de manera que no se creen recovecos difíciles de limpiar.

21. Los sumideros y desagües se evitarán en la medida de lo posible y estarán fuera de las zonas donde se realicen operaciones asépticas. Cuando se instalen, deben diseñarse, situarse y mantenerse en forma que se minimicen los riesgos de contaminación microbiana; deben estar dotados de sifones efectivos, de fácil limpieza y con válvulas de aire para evitar el reflujos de los líquidos. Los canales que haya por el suelo deberán ser abiertos, de poco fondo y fácilmente limpiables y estarán conectados con sumideros situados en el exterior de la zona, de forma que se evite la introducción de contaminantes microbianos.

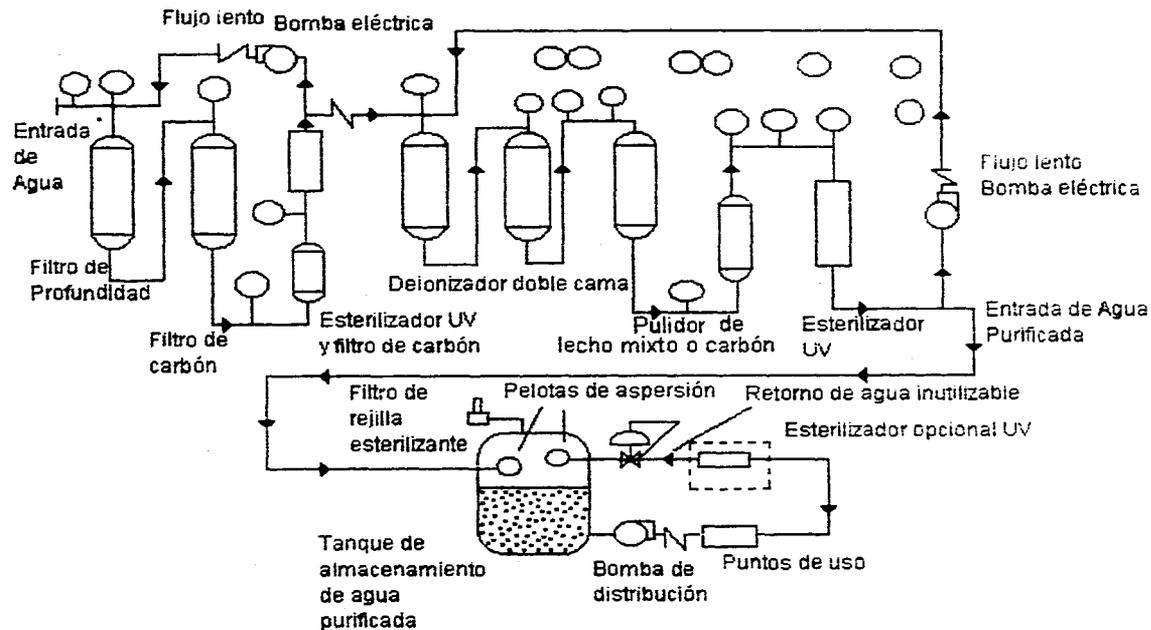
#### Equipo

31. Las instalaciones de tratamiento deberán diseñarse, construirse y mantenerse de manera adecuada de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad adecuada. Estas instalaciones no funcionarán por encima de su capacidad prevista. El

agua deberá producirse, almacenarse y distribuirse de manera que se evite el crecimiento microbiano, por ejemplo mediante circulación constante a una temperatura superior a 70°C.

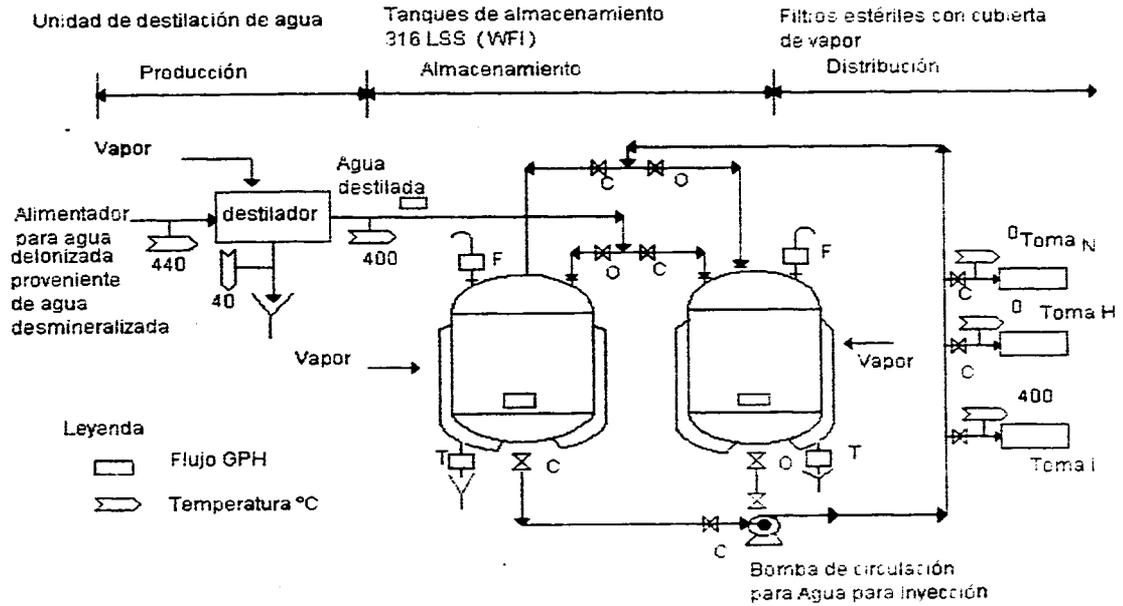
### Elaboración

40. Las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada deberán controlarse periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las endotoxinas. Deberán conservarse registros de los resultados de los controles y de cualquier medida adoptada a este respecto.



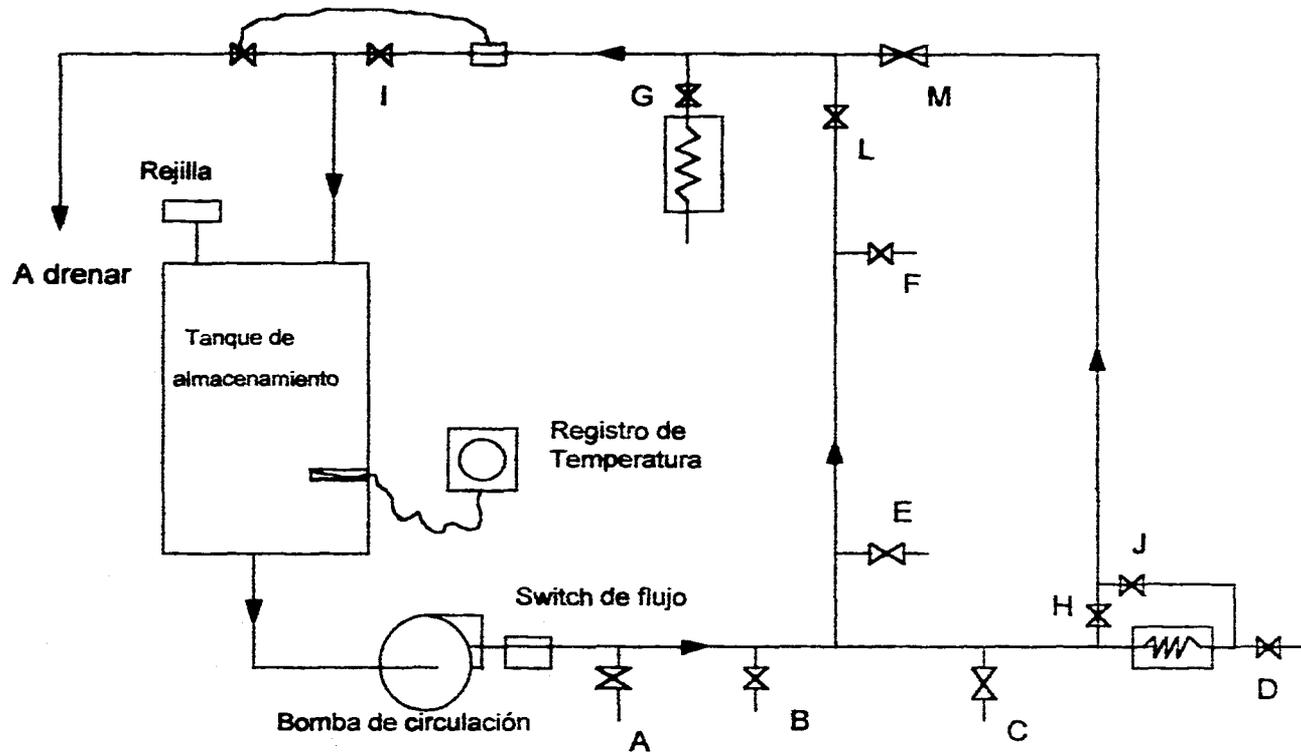
**Sistema de Agua Purificada con recirculación, sistema de almacenamiento y distribución**

**Fig 1**



**Proceso de Flujo para un Sistema de Agua para Inyección**

**Fig 2**



- Puntos A - G : válvulas de control de los puntos de uso
- Punto G : serie de enfriamiento a flujo constante
- Punto D : serie de enfriamiento a flujo intermitente

**Sistema de distribución Loop para agua para Inyección**

Fig 3

# **CAPITULO**

**3**

**Sistema de Vapor**

## SISTEMA DE VAPOR

El vapor de agua ha encontrado amplia difusión en la industria por las evidentes ventajas que el mismo presenta. El agua es generalmente abundante y de bajo costo, no presentando complicaciones laterales de toxicidad, contaminaciones o efectos corrosivos, por lo que su obtención, almacenaje y transporte pueden realizarse fácilmente.

El vapor encuentra su principal y más importante función como medio de transferencia de calor, puede ser utilizado para el calentamiento de espacios, calentamiento de agua, en procesos de calentamiento en general o en el manejo de motores y turbinas. En una industria Farmacéutica también sirve como un medio de esterilización.

Hablando del vapor como importante medio de transferencia de calor, encontramos que difiere de otros agentes de transferencia en que éste puede ser un vapor condensable y su uso envuelve a dos diferentes tipos de calor : calor sensible y calor latente.

El calor sensible puede ser detectado por medio de los sentidos y es evidente por los cambios de temperatura. La cantidad de calor sensible que esta disponible para transferencia se expresa mediante la siguiente ecuación :

$$Q = W C_p \Delta t$$

donde :

Q = cantidad de calor.

**W** = peso del vapor

**C<sub>p</sub>** = capacidad de calor o presión constante, la cantidad de calor requerida para cambiar la temperatura de una unidad de peso del vapor por un grado.

**Δt** = temperatura diferencial entre el vapor y el sistema comprometido en la transferencia de calor.

En otras palabras el calor sensible se define como el calentamiento del agua hasta alcanzar los 100 °C y mantenerse constante mientras dura la ebullición.

Cuando el vapor es enfriado a su temperatura de saturación cualquier descenso de calor puede causar que se condense. Esta fase de vapor a líquido libera energía calorífica, que es igual a la energía absorbida para convertir agua a vapor a la misma presión y temperatura. Este tipo de calor es el llamado calor latente de vaporización.

### **3.0.1 Estados de Vapor**

**Vapor saturado seco:** Vapor de agua en equilibrio con la temperatura y presión que le corresponde, sin ninguna porción de agua condensada en el sistema.

**Vapor saturado húmedo o sobresaturado :** Cuando el vapor contiene agua condensada, casi siempre en forma de pequeñas gotas (niebla).

**Vapor sobrecalentado :** Cuando la temperatura del vapor es superior a la que corresponde por la presión que soporta. Se comporta aproximadamente como un gas.

**Titulo de vapor :** Relación entre el peso del vapor saturado seco y el peso total de la mezcla líquido-vapor.

Donde :

El vapor a su presión de saturación y temperatura es referido como **vapor saturado**. Cuando su temperatura aumenta arriba de la temperatura de saturación en la misma presión es llamado **vapor sobrecalentado**. Cuando el vapor es parcialmente condensado, la mezcla resultante de vapor y líquido es referida como **vapor mojado**.

A altas presiones, la temperatura de saturación de vapor se incrementa, a altas temperaturas de destilación el vapor puede ser sobrecalentado. Cuando el vapor es usado para el calentamiento, los dos tipos de calor ( el calor sensible del vapor y del líquido resultante) se ven implicados. El calor sobrecalentado brinda un calor sensible hasta que alcanza la temperatura de saturación, y entonces proporciona un calor latente de vaporización hasta que se condensa completamente. Si la transferencia de calor continúa, el líquido resultante brinda un calor sensible hasta que su temperatura alcanza la del sistema que ha sido calentado. El calor latente constituye por mucho la mayor parte del calor transferido. Por ejemplo, si el vapor sobrecalentado a presión atmosférica y 300 °F ( 148.9 °C), ha sido usado para mantener un recipiente de 150 °F (65.6 °C ), las siguientes cantidades de calor van a ser transferidas : calor sensible de vapor 42.4 Btu/lb; calor latente 970.3 Btu/ lb y calor sensible de agua condensada 62.0 Btu/ lb.

El vapor se encuentra con amplias aplicaciones como medio de transferencia de calor en la industria Farmacéutica por un gran número de razones. El rango de temperatura que se utiliza es la más adecuada, la fuente básica el agua es abundante y barata, la temperatura es fácilmente controlada con el uso de válvulas. El vapor no es tóxico ni inflamable por lo que puede usarse en áreas peligrosas, además suministra una buena cantidad de calor por unidad de peso y altos coeficientes de transferencia de calor.

La única desventaja de este sistema es que por su alta presión y temperatura necesita del uso de tuberías altamente resistentes

**Presiones de Vapor y Temperaturas**

<b>Presión absoluta</b>	<b>lb/sq. en manómetro</b>	<b>Temperatura de saturación</b>	<b>Calor latente Btu/lb</b>	<b>Calor sensible de agua condensada (Btu/lb) Comparada con agua a 32°F (0°C)</b>
14.7	0	212.0	970.3	180.0
40	25.3	267.2	933.7	235.9
100	85.3	327.8	888.8	298.1
150	135.3	358.4	863.6	330.0
300	300	285.3	809.0	392.8
450	435.3	456.5	774.0	435.0

## **Tipos de Vapor**

### **3.1 Vapor Sucio o Industrial**

Generalmente encontramos dentro de la Industria Farmacéutica dos tipos diferentes de vapor . Uno de ellos es usualmente llamado "**vapor sucio o industrial**" y consiste de un generador de vapor y de un sistema distribuidor construidos de hierro o acero, donde ambos son sujetos de oxidación. El sistema es comúnmente tratado con varias aminas, hidracinas y otros aditamentos para el generador para disminuir la oxidación.

#### Usos

Este tipo de sistema es normalmente usado en las aplicaciones donde el contacto con el producto o su superficie no ocurre.

### **3.2 Vapor Limpio**

El segundo tipo de sistema de vapor se refiere al "**vapor limpio**". Los sistemas de vapor limpio son normalmente construidos de materiales inoxidables ( acero inoxidable ) y utilizan típicamente agua destilada o deionizada como alimentador. Otra característica del vapor limpio es que no permite el uso de aditivos, esto es porque este tipo de vapor es normalmente usado para el contacto con productos o su superficie.

El vapor limpio es producido para el contacto con productos críticos a través del uso de intercambiadores de calor vapor o agua. Los regeneradores térmicos de intercambio de calor usualmente generan vapor de agua destilada o deionizada y están construidos de acero inoxidable para resistir la corrosión del alimentador de agua. Debido

al potencial de contaminación, el condensado de vapor limpio normalmente no se recupera para reuso. Para plantas que no tienen un sistema de vapor de regenerador, pueden utilizar agua destilada convencional modificándola para proveer vapor limpio, ambos los regeneradores y los destiladores pueden ser alimentados con otro tipo de agua que no sea destilada pero se deben incrementar las precauciones para no presentar contaminación, incluyendo pirógenos que pueden ser transportados en pequeñas gotitas de agua si el diseño de capacidad de la unidad es excedido.

### **3.2.1 Generación y Distribución**

El sistema generador de vapor más común consiste en un generador de gas o aceite que produce vapor saturado a mediana presión [aproximadamente 960 KPa (9.5 atm)]. Para prevenir la desincrustación y corrosión en el generador, varios aditivos son usualmente adicionados al alimentador del agua del generador. Estos aditivos pueden ser llevados ya sea intencional o no intencionalmente a el sistema de distribución del vapor. Si el aditivo es volátil a la temperatura del vapor el remanente puede ser gaseoso. Aditivos no volátiles pueden ser transportados como líquido si el generador esta agotado o si una demanda repentina de vapor causa un descenso temporal en la presión de vapor. El vapor condensado por pérdida de calor o por el uso del proceso es llamado condensado y se regresa al generador para volverse a usar. En una planta industrial el vapor es distribuido y devuelto en sistemas de tuberías de "hierro negro" de dureza aceptable o satisfactoria para las presiones involucradas. Cuando el condensado se combina con el dióxido de carbono transportado con el vapor, el corrosivo ácido carbónico se forma. Si esta corrosión no se detecta, la tubería de recirculación puede fallar. El método usual de controlar dicha corrosión es introduciendo un aditivo volátil en el generador el cual será transportado con el vapor e inhibe la corrosión del condensado.

Los sistemas industriales utilizan una película de aminas para revestir la superficie de las tuberías de recirculación para reducir la corrosión, pero son estrictamente inaceptadas cuando el vapor está en contacto con alimentos o medicamentos o en contacto con la superficie del producto; esto es porque cualquier fuga en los tubos intercambiadores de calor pueden producir contaminación.

El vapor a altas temperaturas y presiones transporta mayor energía y es más eficiente que el vapor de baja presión. Presiones de 10,000 a 20,000 KPa o más (98.716 -197.433 atm) y a temperaturas sobrecalentadas (calentadas cerca de las condiciones de saturación) incrementa enormemente la eficiencia del sistema de vapor, pero también incrementa el costo. Estos sistemas son usualmente encontrados en plantas de poder, centrales generadoras y aplicaciones de turbina. En una planta industrial, particularmente en una planta farmacéutica, las temperaturas requeridas están usualmente en un rango de 100 - 150 °C. La flexibilidad del sistema es importante y el personal de mantenimiento de la planta, quienes tal vez no están altamente especializadas en el trabajo de sistemas de vapor o que están equipadas para solo un ligero rendimiento del trabajo de tuberías, deben ser capaces de manejar el sistema. El propósito básico de el sistema es recuperar el calor latente de vaporización cuando el vapor se condensa. En el generador, la energía aumenta aproximadamente a 2000 J/g (868 B / lb) para el vapor y en el punto de uso esta misma energía es removida, el proceso es eficiente excepto por varias pérdidas de calor :

1.- Pérdida de calor en tubería : aunque esté aislada la pérdida de calor en tubería es inevitable y substancial, ésta pérdida crea condensado que debe ser atrapado y regresado al generador o puede crear "vapor mojado" que reduce la eficiencia del proceso. Una tubería no aislada pierde calor a través de la conducción y radiación. Una tubería bien apartada minimiza la pérdida por radiación debido a la temperatura inferior

externa y se reduce la pérdida de conducción cubriendo la tubería con materiales que tienen una baja conducción de calor. La pérdida de calor también ocurre en válvulas y accesorios debido a su geometría impar.

2.- Pérdidas por fricción: toda la tubería causa pérdidas debido a la fricción o el flujo de fluido, y todos los accesorios y válvulas introducen sus propias pérdidas que pueden ser expresadas como equivalentes a lo largo de la tubería. Estas pérdidas son todas proporcionales a la velocidad. Así en un sistema estático o pseudoestático donde las velocidades de flujo son lentas, no ocurren pérdidas por fricción, pero en un sistema de velocidad alta de flujo las pérdidas por fricción son significantes y pueden causar una presión fluctuante dependiendo del sistema de carga. Por lo tanto si el control de vapor es importante, la velocidad del sistema debe ser minimizada.

3.- Suministrador de agua: las pérdidas de agua y vapor a través de fugas, en el proceso o en la limpieza debe ser reemplazada creando un requerimiento de calor adicional en el sistema.

El vapor de agua puede conducirse también por medio de tuberías a distancias apreciables y al condensarse cede su calor latente, que es relativamente elevado a temperatura fija.

En la producción de vapor de agua se utilizan los generadores de vapor; éstas pueden utilizarse para calefacción, pero también puede destinarse el vapor a la obtención de fuerza motriz ya sea en máquinas de vapor o en turbinas.

En todo generador se pueden distinguir una parte, donde se quema el combustible y se produce el calor necesario para vaporizar el agua, que está contenida en la caldera .

Ese calor puede transmitirse por medio de humos , mediante mecanismos de convección o bien alcanzar a la caldera por radiación. Los humos luego de calentar el agua son enviados por una chimenea a la atmósfera para su eliminación. Es usual aprovechar su calor residual para pre-calentar o bien agua o el aire que se utiliza para quemar el combustible. Las generadores suelen clasificarse en generadores de tubos de humo o de tubos de agua.

En las primeras se encuentran uno o varios recipientes cilíndricos horizontales, que contienen haces de tubos, también horizontales, por cuyo interior circulan los humos. Dichos tubos no llenan por completo el cilindro y están sumergidos en el agua que se va a calentar la cual tampoco ocupa todo el recipiente. Queda así por encima un espacio para el vapor de agua, el que se obtiene generalmente con una presión comprendida entre 6.8 a 10 atm y a razón de 5 000 a 100 000 y algunas veces más aún, kilogramos de vapor por hora.

En las calderas con tubos de agua, como su nombre lo indica, es el agua el fluido que circula por dentro de los tubos. El calor llega a dichos tubos por radiación desde donde se quema el combustible y las paredes y techo de la cámara, y por convección de los humos que se hacen pasar entre ellos. Se distinguen dos tipos, uno de tubos rectos que por sus extremos terminan en cabezales y el otro, más difundido en la actualidad, con tubos doblados o inclinados en el que los tubos están insertados por sus extremos en las paredes de los cilindros que contienen el agua.

Las calderas con tubos de agua, en especial las de tubos doblados, presentan un costo inicial que es casi el doble de las de tubos de humo, pero permiten obtener temperaturas más altas , mayores presiones en el vapor, con rápido calentamiento del agua y una mayor eficiencia.

Como expresión del rendimiento calorífico de una caldera se puede utilizar el cociente entre el calor que se requiere para la producción de vapor, teniendo en cuenta su cantidad y su calidad y el calor cedido por el combustible que se quema en el hogar. Parte de ese calor, que el combustible cede al quemarse, se pierde por varios conceptos :

- 1.- en los humos, como calor residual que se aprovecha en recuperadores de calor para calentar el aire o el agua;
- 2.- por radiación desde las paredes al exterior, lo que se trata de minimizar por un aislamiento adecuado;
- 3.- por combustión deficiente del combustible;
- 4.- por el calor residual en las cenizas.

También es usual referirse al índice de vaporización de la caldera, entendiéndose por índice bruto de vaporización, al cociente entre la producción horaria de vapor en Kg/ h y el consumo de combustible , también en Kg/ h. Si el vapor producido, cuya presión puede variar, lo que modifica su entalpía, se transforma en vapor en condiciones normales , 1 atm y 100 °C, y se considera que se parte de agua a 0 °C, se obtiene el índice neto de vaporización que presenta la ventaja sobre el índice bruto, de ser de mayor valor comparativo.

Ya se mencionó que el vapor de agua que se utiliza como calefactor aprovechando su cesión de calor latente al condensarse, es siempre vapor saturado y que la utilización de vapor sobrecalentado no presenta ninguna ventaja; por el contrario, sus propiedades de gas lo hacen aumentar la resistencia a la transferencia de calor .

La presión a la que ha de trabajar el generador queda determinada por la temperatura requerida y por las pérdidas que se produzcan al transportar el vapor por las

tuberías hasta su punto de utilización. Cuanto más baja sea la presión, tanto mayor sería el calor latente del vapor y menores los gastos en equipos al disminuir la resistencia necesaria en ellos.

El agua que se utilice en una caldera debe estar exenta de sustancias disueltas que puedan provocar problemas de corrosión o precipitación. Es por ello que debe analizarse el agua disponible y descubrirse la presencia de sales o gases indeseables; el agua ha de someterse a operaciones de acondicionamiento para hacerla apta.

### **Condensación de vapores**

Cuando un vapor es enfriado, por ejemplo por contacto con una superficie fría, y su temperatura es llevada al valor de punto de rocío, se producirá su condensación.

Como en todo proceso de cambio de fase, las cantidades de calor intercambiado (calor latente) son mucho más importantes que las correspondientes a aquellos otros procesos de enfriamiento o calentamiento de cuerpos.

La situación es distinta según se trate de :

- 1.- vapores puros, o sea de una única sustancia, en cuyo caso el proceso es en sí isotérmico ya que lo normal en la industria es que la presión se mantenga aproximadamente en los valores del ambiente, con formación de un líquido también puro, que podrá mantenerse a temperatura de saturación o enfriarse por debajo de dicho valor.
- 2.- vapores e mezclas de sustancias que, aun a presión constante, se condensarán a lo largo de un cierto intervalo de temperaturas ( proceso no isotérmico), dando lugar a un

líquido de composición variable según la riqueza original de los valores y la proporción de condensación realizada.

### **3.2.2 Usos**

#### **Proceso de esterilización**

Quando se usa para esterilización, el vapor debe estar a las condiciones de saturación y debe estar libre de impurezas de ser posible. Así un generador de vapor sobrecalentado no es recomendable para producir vapor en una directa esterilización.

#### **Esterilización por calor húmedo**

Una esterilización por vapor está fundada en los siguientes factores : su temperatura, la capacidad de producir agua de condensación, su calor latente y la contracción de volumen que se produce en esas circunstancias, 865 ml de vapor equivale a 1 ml de agua condensada y cede 544 calorías a la temperatura de 121 °C.

La capacidad de actuar sobre los gérmenes se puede interpretar por el siguiente mecanismo de acción : hay calentamiento por transferencia de calor, principalmente por convección; el vapor al calentar el material que se quiere esterilizar se condensa y en esas condiciones produce humectación y la de los gérmenes que contiene, cediendo su calor latente de vaporización ,entonces se produce una gran contracción de volumen (865 veces su volumen original) produciendo un vacío intersticial que determina una nueva penetración de vapor; es un verdadero acto de penetración si no hay aire y el ciclo se

repite infinitas veces hasta que se logra el equilibrio en la intimidad del material que se quiere esterilizar.

La eficacia del calor húmedo está determinado en última instancia por la presencia del agua de condensación; hay que tener en cuenta que el sistema está en equilibrio y por lo tanto, es agua a 121 °C. Si consideramos que un microorganismo es un sistema coloidal proteico sumergido en una solución salina rodeada por la pared celular, la coagulación de esas proteínas se produce por el calor en la medida de la disponibilidad del agua presente.

### ***Factores que influyen en la Esterilización por Vapor***

Inherentes a las características del vapor : estas son propiamente las propiedades del vapor saturado, su calor latente que se libera en la condensación, su calor sensible de 121 °C a una atmósfera, su contracción de volumen al condensarse, su capacidad de humedecer al material y a los gérmenes y su propiedad de coagular las proteínas que componen al protoplasma celular.

Aire presente : la presencia del aire mezclado con el vapor o retenido en el material a esterilizar, se traduce por la incorporación de dos factores de error importantes :

- 1.- Se produce una presión superior a la verdadera y, por lo tanto, fuera de la curva de equilibrio temperatura/ presión. De manera que, no es posible guiarse por la lectura del manómetro.
- 2.- El aire impide el contacto del vapor con el material y, por consiguiente, no se desarrolla el juego sucesivo de calentamiento : conservación --humectación--vacío--

condensación--calentamiento--, etc. La propiedad física más importante que se debe tener en cuenta para el desplazamiento del aire durante la esterilización, es su densidad mayor que la del vapor. Teniendo en cuenta esta condición, es fácil establecer conclusiones de interés práctico :

- Siempre es necesario asegurarse el desplazamiento del aire hacia la parte inferior de la cámara de esterilización.
- Las autoclaves deben disponer de una descarga de aire que estará ubicada en su parte inferior.
- Los recipientes que contienen material a esterilizar deben permitir el desplazamiento del aire hacia abajo, ya sea, por su construcción o por su posición en la cámara de la autoclave.
- Los materiales textiles evacuan mejor el aire ocluido cuando se les esteriliza en paquetes envueltos con liencillo o papel poroso, que también permita conservar la esterilidad.
- Facilitar la eliminación del aire, su desplazamiento permanente hacia abajo dentro de la cámara y su eliminación continua por el sistema de evacuación del condensado.
- Asegurar la eliminación del aire la lectura de un termómetro colocado en la línea de evacuación, cuando su temperatura está en equilibrio con la presión del sistema.
- No se considera útil un dispositivo de vacío parcial.

- Es muy práctico y disminuye el tiempo correspondiente al ciclo de esterilización la incorporación a la autoclave de una bomba de vacío de tipo anillo de agua y que se asegure una presión no superior a 20 mm por cm<sup>2</sup>. Este dispositivo asegura la evacuación prácticamente completa del aire y una penetración eficaz del vapor.
- Sólo en ausencia de aire la relación temperatura/presión se comporta como un sistema en equilibrio y las medidas del termómetro y del manómetro se corresponden entre sí.

Diseño de la autoclave : en realidad, el diseño comprende detalles fundamentales de orden general y otros específicos para cada tipo de material a esterilizar, por ejemplo, textiles, inyectables, conservas, material quirúrgico, etc; sin embargo en la descripción de una autoclave de empleo múltiple destacando los detalles más importantes para uso farmacéutico tenemos :

- La cañería conductora de vapor, cuando éste proviene de un generador central debe estar provista de un sistema de eliminación de óxido, cuerpos extraños y de condensado, para evitar que éste se proyecte al interior de la autoclave.
- La posición del distribuidor de vapor en la parte superior de la cámara, debe permitir el ingreso de éste con un flujo laminar y con desplazamiento del aire hacia abajo.
- El drenaje del aire debe asegurarse por un sistema de evacuación colocado en la parte inferior de la cámara, cuya expresión más simple es una válvula regulable.
- Como complemento y para facilitar el drenaje, se debe colocar una trampa de vapor eficaz, cuya capacidad de evacuar el agua condensada y sobre todo aire debe

controlarse perfectamente para que la temperatura sea en realidad uniforme en la cámara. El control y la vigilancia de la trampa de evacuación de aire y de condensado es de particular importancia. Es conveniente colocar también en esta zona un by pass para evitar que obstrucciones accidentales de la trampa de vapor detengan el proceso.

- Siendo el punto aconsejado para la evaluación del aire el que tarda más tiempo en alcanzar la temperatura de equilibrio, es allí donde se debe colocar el termómetro para su lectura.
- El instrumental de control debe comprender la determinación de presión, temperatura y un dispositivo de seguridad.
- El ingreso de aire que se debe producir al terminar el ciclo de esterilización debe ser de aire estéril. A ese efecto, se debe emplear un filtro bien armado y esterilizado que asegure tal condición. No es aconsejable confiar en filtro de algodón, sino que se debe dar preferencia a los materiales cerámicos o metálicos con poros de diámetro inferiores a  $0.3\mu$
- Debe tenerse la seguridad de que no se pueda producir una contaminación de la autoclave por retroceso del condensado o del aire en el punto de evacuación, ya sea, porque se ha producido vacío en el equipo o por sobrepresión en la línea de descarga.

## **Método de Esterilización de Baja Temperaturas**

Debemos mencionar aquí el empleo de *vapor fluente*. Se trata en realidad de vapor saturado, casi siempre mezclado con aire y que permite graduar la temperatura entre 80 y 100°C. En realidad, no se lo debe considerar un método de esterilización seguro y se aconseja no recurrir a él salvo circunstancias muy especiales, en cuyo caso es preferible asociarlo con un agente bactericida químico. Las razones para excluir este método son las siguientes :

- Hay gérmenes y sobre todo esporas que no mueren a esa temperatura.
- Siempre queda aire residual en la cámara de esterilización.
- La distribución del calor en la cámara es incorrecta.

Las mismas consideraciones, o tal vez mayores, se pueden hacer con respecto al calentamiento en Baño María.

El calentamiento repetido con un estacionamiento de 24 h entre cada período, mejora en alguna medida los resultados al permitir la transformación de las esporas en formas vegetativas, pero el medio en que se encuentran debe ser apto para que eso se cumpla.

### Características de los dos tipos de sistemas de vapor

	Vapor sucio o industrial	Vapor limpio
Alimentador de Agua	Potable, ablandada o agua deionizada	Agua para inyección (destilada, ósmosis inversa) o agua purificada
Materiales de construcción	Hierro o acero inoxidable	Acero inoxidable
Uso de aditivos	Sí - hidracinas, aminas, etc.	Ninguno
Condensación	Comúnmente reusado	Puede o no ser reusado

### 3.2.3 Validación

La Validación de un Sistema de vapor limpio consiste en demostrar que la función que realiza es la misma para la que fue diseñado. Este sistema como ya mencionamos está construido con materiales inoxidables que producen vapor con una adecuada pureza y cantidad y no utilizan aditivos para el generador. En orden para certificar el sistema, es primeramente necesario realizar un diagrama del proceso y mostrar el mayor número de pasos del proceso o los más importantes.

Después de que esto se realice, el equipo utilizado en cada proceso debe ser definido al igual que las instalaciones y se conducen entonces los requisitos

operacionales. Cuando todo esto este completo, se conducen los estudios actuales de certificación para comprobar que el sistema de vapor limpio produce los requerimientos de vapor de calidad aceptable.

Para este caso, se consideran como los componentes mayores del equipo a los siguientes:

- 1.- Deionizador
- 2.- Equipo de destilación (opcional)
- 3.- Tanque de almacenamiento
- 4.- Generador de vapor
- 5.- Sistema de distribución

Ya que los mayores componentes del sistema han sido definidos, un esquema de instalaciones y de requisitos operacionales puede ser ideada para cada pieza del equipo.

### **1.- Deionizador**

#### Requisitos de instalación

- 1.- Examinar la unidad para comprobar que cumple con las especificaciones y documentos.
- 2.- Conectar la unidad a las utilidades requeridas y documentar que estas utilidades son correctas.
- 3.- Verificar y documentar que todas las conexiones de la instalación se conectaron conforme al proceso de ingeniería.
- 4.- Calibrar y documentar que toda la instrumentación esta operando correctamente.

### Requisitos Operacionales

- 1.- Probar y documentar que el agua producida por el sistema es de adecuada calidad y que cumple con los estándares escritos de procedimiento de operación. La calidad del agua depende de si el agua que lo alimenta pasa primero por un aparato de destilación o directamente al generador de vapor.
- 2.- Probar y documentar que el sistema generador trabaja satisfactoriamente. La frecuencia con que se regenera puede variar, pero la mayoría de los sistemas nuevos son diseñados para ser regenerados por lo menos una vez a la semana.

La mayoría de los sistemas nuevos de deionización son regenerados con ácido y/o las principales bases de álcalis, esto proporciona un beneficio en cuanto a que la calidad del agua (químicamente) se mantiene muy bien, y el ácido y/o álcali ayuda en la sanitización de la cama de resina. Algunas veces, especialmente si el agua deionizada es usada sin haber sido destilada, puede ser necesario el sanitizar la cama de resina químicamente en adición al tratamiento de ácido y álcali. Algunas industrias también utilizan una recirculación constante de agua a través de la cama como un medio de prevención de crecimiento microbiano. Un dispositivo de luz UV también puede ser utilizada para mantener los sistemas deionizadores en una condición sanitaria.

### **2.- Equipo de destilación**

#### Requisitos de instalación

- 1.- Verificar y documentar que el equipo de destilación cumple con las especificaciones.
- 2.- Conectar la unidad para las utilidades requeridas y documentar que éstas sean correctas.
- 3.- Completar y documentar todos los requisitos de *pre-arranque* y los procedimientos de mantenimiento (incluyendo limpieza)
- 4.- Calibrar, verificar y documentar todos los procesos críticos de instrumentación.

### Requisitos Operacionales

- 1.- Usando los estándares escritos de los procedimientos de operación *arranque y de puesta en marcha* del equipo de destilación , determinar y documentar los parámetros operacionales normales de el sistema.
- 2.- Verificar y documentar que el agua producida por el destilador concuerda con las especificaciones de calidad y cantidad.

### 3.- Tanque de Almacenamiento

#### Requisitos de Instalación

- 1.- Verificar y documentar que el tanque concuerda con las especificaciones.
- 2.- Probar la presión del recipiente para determinar que la proporción de escape es conforme a las especificaciones y documentarlo. Esto puede realizarse usando una prueba ASME hidrostática y/o neumática conforme a las pruebas especificadas.
- 3.- Verificar y documentar que la proporción de presión de el recipiente concuerda con las especificaciones.
- 4.- Realizar y documentar todos los procedimientos requeridos de limpieza para el *arranque*
- 5.- Calibrar, verificar y documentar todos los sistemas de instrumentación.

#### Requisitos Operacionales

- 1.- Verificar todos los sistemas de instrumentación durante la operación y documentarlo.
- 2.- Verificar los sistemas de calentamiento (controles) para una correcta operación y documentarlo.
- 3.- Llenar el tanque con agua destilada y almacenarla para el ciclo de producción y determinar que la calidad del agua no se afecta de forma adversa durante el almacenamiento. Probar la calidad del agua y documentarlo.

ESTA SESIÓN NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

#### **4.- Generador de vapor limpio**

##### Requisitos de Instalación

- 1.- Verificar y documentar que el vapor generado cumple con las especificaciones.
- 2.- Conectar el generador a las utilidades requeridas, verificar y documentar que son.
- 3.- Tensar los rebordes u otros accesorios, limpiar químicamente el generador, realizar una pasivación (ácido a elevada temperatura para disolver partículas de hierro) al generador después de instalar y etiquetar pertinentemente las utilidades que alimentan al generador.
- 4.- Realizar y documentar que las pruebas de presión de el generador cumplen con las especificaciones.
- 5.- Calibrar, verificar y documentar todos los procesos críticos de instrumentación.

##### Requisitos operacionales

- 1.- Usando los estándares escritos de los procedimientos *arranque* y *de puesta en marcha* del generador de vapor limpio, determinar y documentar los parámetros normales de operación del sistema.
- 2.- Verificar y documentar que toda la instrumentación y alarmas trabajan correctamente.
- 3.- Verificar y documentar que el vapor producido cumple cuantitativa y cualitativamente con las especificaciones. El vapor producido debe ser condensado y probado según la USP XX, de "agua para inyección".

#### **5.- Sistema de Distribución**

##### Requisitos de Instalación

- 1.- Verificar y documentar que los materiales de construcción concuerdan con las especificaciones del proceso de ingeniería.

2.- Usando planos de diseño, trazar la construcción del sistema de distribución para determinar que las especificaciones han sido cumplidas. Esto debe incluir dimensiones y todas las características de diseño (trampas, sensores, etc.). Un diseño de construcción original debe realizarse para documentar el sistema de construcción. Todas las derivaciones del sistema deben ser etiquetadas.

3.- Completar y documentar la limpieza del sistema antes al *arranque*. Esto consiste en una limpieza química y pasivación.

4.- Pruebas de presión del sistema deben realizarse bajo las condiciones actuales de producción y documentar los resultados.

#### Requisitos Operacionales

1.- Probar y documentar todos los puntos de uso del sistema para una adecuada provisión de vapor sobre el punto máximo de carga o las condiciones de producción. Si los estándares de procedimientos operacionales permiten solamente un uso limitado del equipo, entonces estas condiciones deben ser probadas como "en el peor de los casos" (worst-case) de condiciones de producción.

2.- La calidad del vapor debe ser probados en los puntos de uso de vapor condensado y conducción según la USP XX, "agua para inyección".

3.- Los puntos de uso deben ser también probados para determinar que un exceso de condensado no está presente sobre las condiciones de operación. Si un exceso de condensado está presente, debe ser removido a través de una trampa adicional o otros medios así como aislarlo del sistema y deben de usarse controladores de purga.

### **3.2.4 Certificación del sistema total de vapor limpio**

Una vez que los requisitos operacionales se completan, el protocolo de validación debe ser escrito. Las condiciones actuales de producción para la validación del sistema deben ser especificadas (carga de vapor), así como las locaciones deben ser probadas y conocer las especificaciones requeridas para pasar.

La certificación entonces consiste de las pruebas especificadas requeridas en el protocolo. Un protocolo típico consiste de muchas pruebas sobre las condiciones definidas de carga. Las pruebas consisten en el condensado de vapor en varios puntos de uso según la USP XX, "agua para inyección", en el condensado, determinar que la presión de vapor apropiado debe ser mantenida sobre condiciones "en el peor de los casos" (worst-case), y este control y los accesorios de alarma del sistema deben trabajar adecuadamente.

# CAPÍTULO

## 4

### Sistema de Aire comprimido

## **SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO**

El aire comprimido como el vapor es un medio de transferencia de energía. El uso principal del aire comprimido en muchas plantas es acondicionar el aire de cilindros o manejar motores de aire. Dentro del área parenteral existen usos adicionales importantes, los cuales incluyen limpieza, secado o presurización de recipientes. El contacto directo o indirecto con el producto es común, así que se requiere el máximo cuidado en el aseguramiento de calidad del aire comprimido.

El aire comprimido es el servicio mayormente abusado en las instalaciones, aparte de los usos ya mencionados, se necesita aire comprimido para la operación de equipo, para el uso de sistemas de limpieza de vapor, sistemas "spray", aire respirable y como aire instrumental. Se necesitaron muchos años para establecer la necesidad de aire limpio para todas estas operaciones. Los resultados han sido impresionantes:

- Reducción significativa en contaminación.
- Reducción de requerimientos de mantenimiento.
- Requerimientos menores de energía.
- Mejoramiento de la productividad.

Las categorías del aire comprimido pueden ser las siguientes :

Aire procesado: libre de aceite, libre de partículas, seco, y satisfactorio después de la filtración terminal para el contacto de productos.

Aire de planta : libre de partículas, seco, y satisfactorio para equipo neumático.

Aire respirable : Como aire procesado pero filtrado por filtros HEPA.

Aire instrumental : Como aire respirable

El aire procesado puede ser usado como aire de planta a lo largo del equipo de retroalimentación. El aire del equipo debe ser correctamente manejado para evitar que se escape y con ello producir contaminación ambiental.

#### **4.0.1 Obtención**

Generalmente se obtiene por aire suministrado y filtrado a través de una unidad compresora que atrae el aire atmosférico y lo comprime en cerca de 1/8 de su volumen. Este aire puede contener aceite, carbonos, levaduras, bacterias, polvo (dependiendo de el tamaño del poro del filtro primario), y vapor de agua. Es necesario recordar que en muchas operaciones el aire comprimido puede estar en contacto con el producto en algún punto de la operación de manufactura, por ejemplo en la operación de *spray coating*, o en la de envasado. Es por ello que se hace necesario una validación de los estándares demandados por los cuerpos de regulación como son, por ejemplo : FDA de los Estados Unidos, la Comunidad Europea ( CEE), etc.

En las instalaciones farmacéuticas los componentes de estos sistemas generalmente constan de un compresor, un filtro de 0.1  $\mu\text{m}$ , una toma de aire, un secador de aire, un filtro de 0.01  $\mu\text{m}$  y una distribución de conductos con válvulas y filtros. Los

materiales de construcción utilizados para este fin son usualmente de acero inoxidable 316L que reduce el nivel de corrosión en la salida de contacto con el producto.

Los sistemas de aire comprimido pueden ser de dos diferentes tipos : **centralizado** o **individual**.

En un sistema central, un compresor simple suministra aire a la instalación completa.

Con el sistema **individual** , varios compresores alimentan a áreas separadas de la instalación. Las ventajas, por lo tanto, del sistema central son obvias :

- ⇒ Una instalación simple es más fácil de controlar.
- ⇒ El total inicial y los costos de operación son menores.
- ⇒ Un grado mejor de filtración y equipo de secado pueden ser justificados.
- ⇒ Un sistema de distribución simple es fácil de mantener.
- ⇒ Se obtienen mayores resultados totales de seguridad de los componentes menores totales.
- ⇒ Un sistema central puede utilizar compresores más eficientes en proporción de su capacidad debido al promedio de carga de la planta.

Sin embargo también existen ventajas significantes del sistema **individual** como son :

1.- Si las necesidades de aire comprimido son en puntos muy separados, el costo del sistema de distribución puede ser significativo, lo que favorece entonces el uso de sistemas separados de suministro de aire comprimido.

2.- Los sistemas separados pueden ser más flexibles, sobre todo en los programas de mantenimiento. Otra ventaja es que como toda la planta no depende de un sistema simple, si uno de los elementos falla no se ve afectada toda la operación de la planta.

3.- Todo el aire que es utilizado no requiere de la misma calidad de aire, por lo que si una gran proporción de los requerimientos de aire comprimido son para uso en general es más práctico dividir el sistema que operar un sistema relativamente caro y complejo designado a producir aire limpio cuando no es necesario.

<b>Requerimientos del aire comprimido</b>	
Punto de rocío	no mayor a 10°C
Aceite	no más de 1.0 ppm
Microbiológico	no más de 10 UFC/10 ft <sup>3</sup>
Hidrocarburos	no más de 5 mg/l
Partículas	no más de 100/m <sup>3</sup> de 5 µm o mayores
Contenido Microbiano	no más de 5 UFC por 120 litros de aire
Humedad	menor al 1%

#### **4.0.2 Requerimientos de aire limpio**

Las GMP's en parenterales requieren que el aire comprimido utilizado en las áreas de ambiente controlado cumpla con los requerimientos de cuenta de partículas y tamaño para clase 100,000, y que sea suministrado por un compresor libre de aceite y

deshumedecido. Una estricta interpretación a este respecto dicta el uso de compresores libre de aceite y con secador de aire comprimido para obtener así aire con la limpieza requerida.

También se dice que para que el aire cumpla con los requerimientos de niveles de limpieza se puede obtener por una combinación de fusión, secado y filtrado.

Además existen dos circunstancias que el sistema puede requerir en adición a los compresores libres de aceite:

1.- Si en un sistema de aire comprimido existe contaminación acumulada y residuos de aceite del sistema de distribución difíciles de remover, y si el sistema de distribución debe ser reusado; la combinación de un eliminador de aceite y un sistema de filtración de partículas pueden ser requeridos.

2.- Los compresores libre de aceite pueden no producir aire libre de aceite si la entrada de aire está suficientemente contaminada, y puede ser el caso si la entrada del compresor esta localizada cerca al tubo de escape del generador.

#### **4.0.3 Control de Calor y Humedad**

El aire comprimido farmacéutico debe ser enfriado para remover el calor de compresión. Este "posterior enfriamiento" es usualmente acompañado de un intercambiador de calor utilizando agua potable, enfriando la torre de agua, o la planta de enfriamiento de agua. El posterior enfriamiento provoca condensación y lleva al aire a una condición de saturación. Cualquier otro enfriamiento en el sistema de distribución de la

planta o en el punto de uso puede causar mayor condensación, creando un potencial de corrosión del sistema y de crecimiento bacteriano.

Para reducir el contenido de humedad después de un enfriamiento se utiliza un secador. El más común es un secador refrigerante, disponible ya sea para 2 °C (35 °F) ó 10 °C ( 50 °F) del punto de rocío. El rango de secado es confuso desde el punto de rocío ( el punto en donde la humedad comienza a condensarse en el aire) ya que cambia con la presión. Para seleccionar un secador adecuado uno debe conocer el sistema de trabajo de vapor y las temperaturas de el sistema de distribución en los lugares o puntos de uso. Un punto de rocío de 10°C a 690 KPa ( 6.811 atm) puede dar un punto de rocío de -17°C en condiciones atmosféricas. Las especificaciones requeridas de secado dependen de la temperatura mínima esperada en cualquier punto del sistema de distribución.

Secadores desecantes utilizando absorción o adsorción pueden usarse para reducir el punto de rocío y de hecho lo logran muy por debajo de los secadores refrigerantes. Sistemas de adsorción usando silicagel ( $\text{SiO}_2$ ) o alumina activa ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), son los más comunes agentes desecantes industriales. Los desecantes pueden hacerse regenerativos, haciéndolos completamente económicos de usar. El uso de los agentes desecantes no ha sido muy difundido en la industria farmacéutica debido al potencial de partículas que arrastra.

*En la Figura No. 1, al final del capítulo, se puede observar un sistema general de aire comprimido para una mayor comprensión de lo antes citado.*

#### 4.0.4 Filtración

La filtración de partículas de aire comprimido es necesaria si va a ser utilizado en áreas con control ambiental. La filtración de la válvula del compresor es normalmente proyectada para remover contaminantes como los que causan daño al equipo. Filtros especiales comparados en eficiencia con los filtros HEPA ( de  $0.2 \mu$  ), pueden ser instalados en la válvula del compresor, sin embargo su valor es cuestionable ya que se puede producir una recontaminación por las partículas generadas por corrosión o abrasión dentro del compresor.

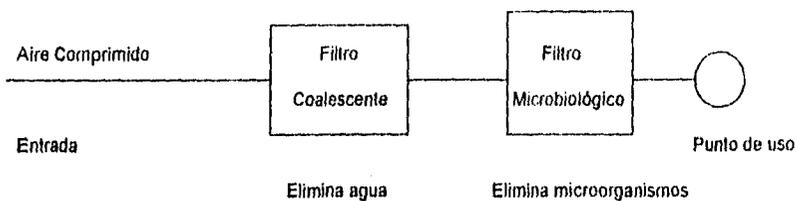
Después del enfriado y secado el aire comprimido puede ser filtrado antes de ser introducido al sistema de distribución, en este caso específico, se recomienda el uso de filtros profundos que produzcan la calidad requerida del aire. Los filtros que retienen bacterias pueden también ser utilizados, pero deben de ser protegidos con prefiltros para prevenir daño al filtro principal ocasionado por grandes partículas.

La necesidad de un filtro que retiene bacterias después de la compresión es cuestionable ya que la filtración anterior a la distribución no está protegida de crecimiento bacteriano dentro del sistema de distribución. También el calor generado durante la compresión y las condiciones de secado causado por el aire seco crea una atmósfera que no soporta el crecimiento bacteriano.

La filtración del punto de uso del aire comprimido es de dos tipos básicos . Primero está la filtración relativamente gruesa hecha para proteger el equipo de aire. Para un grado farmacéutico, el sistema teniendo una buena filtración después del secado no necesita de esta primera filtración, pero muchas veces se realiza solo como materia de buenas prácticas. El segundo tipo de filtración se refiere al filtro que retiene bacterias, que

debe ser utilizado cuando el aire entra a áreas controladas o cuando es utilizado para el contacto de productos.

En el dibujo se representa la filtración para un punto de uso utilizando dos tipos de filtros.



En la Figura No. 2, al final del capítulo, podemos observar un sistema completo para la purificación de aire comprimido.

#### 4.0.8 Uso

##### Procedimientos de enjuague con aire comprimido

El procedimiento utilizado debe garantizar que la limpieza de los frascos sea adecuada. La máquina limpiadora y el sistema de aire comprimido deben haber sido calificados para tal propósito.

Las máquinas limpiadoras normalmente son de tipo giratorio vertical, modalidad en la cual los frascos son sometidos a inversión de 360° durante el proceso. La limpieza se lleva a cabo dirigiendo un chorro de aire continuo o intermitente al interior del frasco

invertido. Los fragmentos de vidrio y las partículas de polvo son eliminados mediante vacío.

El aire comprimido debe ser seco, libre de grasas y en lo posible libre de partículas.

**Contenido de grasas:**

El aire libre de grasas se obtiene utilizando compresores sin grasa que garanticen compresión libre de grasa. No debe obtenerse separando la grasa del aire que contenga.

**Contenido de partículas :**

Una forma de obtener bajo contenido de partículas es mediante filtración. Se requiere que el aire filtrado cumpla con los límites de partículas especificados para ambientes de grado D . Un método recomendado de reducir el contenido de partículas a los niveles deseados, consiste en filtrar la fuente de aire y acolar un filtro de 0.5µm entre el tanque de almacenamiento y el punto de uso.

**Contenido de humedad :**

El contenido de humedad se reduce al nivel deseado enfriando el aire comprimido a la temperatura formadora de rocío de +2°C.

La línea de conducción utilizada en el sistema de aire comprimido debe ser de materiales anticorrosivos. Puede ser adecuada la tubería de acero galvanizado o la de cobre.

#### **4.0.6 Validación**

Generalmente dos tipos de sistema de aire comprimido se encuentran en las instalaciones asépticas de manufactura moderna. Un sistema de aire instrumental normalmente consiste de un compresor convencional de "aceite lubricado" y es usado para instrumentos operacionales y maquinaria donde no hay contacto con el producto o con el ambiente del producto.

El otro tipo de sistema de aire comprimido es el llamado libre de aceite y es normalmente usado en áreas asépticas y algunas veces en contacto del producto.

La validación de los sistemas es casi igual, sin embargo se mencionará específicamente la validación para el sistema libre de aceite debido a su importancia en la industria farmacéutica.

El sistema de aire comprimido libre de aceite generalmente consiste en un compresor libre de aceite, un secador, un tanque de almacenamiento y un sistema de distribución.

El proceso de validación normal consiste en requisitos de instalación, requisitos operacionales, y pruebas del sistema operacional. Los requisitos típicos de instalación y procedimientos operacionales para cada componente son :

##### **1.- Compresor libre de aceite**

Requisitos de instalación

- 1.- Verificar y documentar las especificaciones en apoyo con las actuales.

- 2.- Verificar y documentar que ningún aceite u otros lubricantes sean usados en el compresor.
- 3.- Determinar y documentar que los requisitos de todas las utilidades requeridas sean cumplidas y que estén conectados apropiadamente.
- 4.- Documentar que los procedimientos de *pre - arranque* sean realizados.
- 5.- Documentar que toda la instrumentación crítica sea calibrada.

## **2.- Tanque de almacenamiento del aire comprimido**

### **Requisitos de Instalación**

- 1.- Confirmar y documentar que los materiales de construcción son como lo especifica el proceso de ingeniería.
- 2.- Verificar y documentar el tanque de almacenamiento para una adecuada capacidad de acuerdo a las especificaciones.
- 3.- Conducir y documentar las pruebas de presión para determinar que la proporción de escape sea conforme a las especificaciones. Esto puede hacerse de acuerdo a los procedimientos de la prueba ASME, usando pruebas hidrostáticas y/o neumáticas.  
( ASME generador y recipiente de presión ).
- 4.- Verificar y documentar los procedimientos de limpieza hechos en el tanque después de la instalación.
- 5.- Verificar y documentar todas las condiciones de presión para el tanque de acuerdo a las especificaciones.
- 6.- Calibrar toda la instrumentación crítica en el tanque de almacenamiento y documentar los procedimientos. Esto incluye todos los indicadores de presión y los sensores de control.

### **3.- Sistema de Distribución**

#### **Requisitos de Instalación**

- 1.- Confirmar y documentar los materiales de construcción y diseñar parámetros como lo especifica el proceso de ingeniería.
- 2.- Usar los planos del sistema para trazar el sistema actual de construcción y hacerlo conforme a lo establecido para mostrar cualquier modificación necesaria de construcción.
- 3.- Se deben de realizar pruebas de presión al sistema para comprobar su integridad. Las pruebas ASME hidrostática y/o neumática deben ser realizadas y los resultados documentados.
- 4.- Limpiar el sistema y documentar el procedimiento, etiquetar toda la tubería, componentes así como contenido. Los actuales procedimientos de limpieza varían y pueden incluir un lavado con detergentes o solventes.

#### **Requisitos Operacionales :**

- 1.- Todos los puntos de uso son probados para identificación, cuenta de partículas no viables y cuenta microbiana.
- 2.- Muchas locaciones "en el peor de los casos" (worst - case) son probadas para pureza y puntos de rocío de aire comprimido. Las locaciones "en el peor de los casos" son definidas como las locaciones más lejanas en cada derivación del sistema de distribución.
- 3.- Todos los instrumentos y alarmas deben ser probadas y documentadas.
- 4.- Probar la producción del compresor para hidrocarburos con un apropiado ensayo. Esto puede ser realizado usando la bomba Bendix y un tubo *drager* especial.

La certificación entonces consiste de complementar la documentación para los diferentes pasos ya mencionados y con la repetición de las pruebas operacionales especificadas en el protocolo de certificación ( adecuada provisión durante el punto máximo de uso, pruebas de pureza en varios puntos, pruebas de puntos de rocío, cuenta

de partículas no viables y cuenta microbiana) Estas pruebas operacionales para pureza, capacidad y chequeo de instrumentación deben ser repetidas durante varios días.

## **4.1. GASES**

Los gases comprimidos encontrados en una planta farmacéutica pueden incluir :

- 1.- Nitrógeno
- 2.- Oxígeno
- 3.- Bióxido de carbono

Para uso limitado, estos pueden ser suministrados por cilindros presurizados localizados cerca al punto de uso. El uso de cilindros portátiles es relativamente caro, requiere mayor control de pruebas de calidad, requiere más material de manejo, y provisiones para la prevención de fuego o de asegurar su operación en el punto donde se localiza el cilindro portátil.

### **4.1.1 Nitrógeno**

El nitrógeno es comúnmente usado en cantidades suficientes en una planta farmacéutica para justificar el sistema central de almacenamiento de nitrógeno. El nitrógeno es distribuido y almacenado como un líquido a una temperatura aproximada de -195 °C y a una presión de aproximadamente 200 KPa (1.974 atm). Si se necesita, el nitrógeno líquido es vaporizado en un intercambiador de calor y alimentado al sistema de

distribución Se puede utilizar un economizador para que el gas no escape a la atmósfera a través de la válvula de presión.

Siendo inerte, el nitrógeno puede ser distribuido a través de un sistema ordinario de hierro negro o tubería de cobre, aunque también se utiliza tubería de acero inoxidable para el nitrógeno de alta pureza utilizado en algunas aplicaciones farmacéuticas. Los accesorios de rosca no crean problemas serios de calidad, pero pueden conducir a problemas indirectos como fugas o contaminación ; por lo tanto, un sistema soldado es lo mejor. Una vez que el sistema se ha limpiado bien, la contaminación bacteriana o por partículas representa un mínimo problema debido a las bajas temperaturas involucradas en la inercia del gas. Es conveniente una filtración en los puntos de uso cuando hay contacto con el producto.

#### **4.1.2 Oxígeno**

Se requiere el oxígeno en una industria en operaciones que tengan relación con grandes cantidades de cristalería, como por ejemplo en el sellado de frascos ampula. el almacenamiento y distribución es similar a la del nitrógeno, excepto que el oxígeno requiere un sistema de tubería que no sea reactivo en un porcentaje mayor en comparación con la del nitrógeno. El número 304 de acero inoxidable es comúnmente usado. En el caso de que el oxígeno sea utilizado para combustión, la filtración en los puntos de uso del oxígeno no es necesaria.

#### **4.1.3 Gases especiales**

Varios gases especiales pueden ser requeridos tanto en proceso como en usos analíticos. Los proveedores de gases comprimidos pueden dar una asistencia valuable en la resolución de problemas de uso y dar a conocer datos en relación a las características del gas y estándares industriales para el manejo y uso de varios gases. Generalmente, los gases comprimidos son considerados peligrosos por una o más de las siguientes razones :

1.- **Presión** .- Los gases pueden ser almacenados en cilindros portátiles a muy altas presiones. Si es liberado en una manera incontrolada cuando el cilindro o la válvula esta dañada, la fuga de gas puede impulsar al cilindro a velocidades peligrosas.

2.- **Fuego o explosión** .- Muchos gases especiales son altamente flamables o son fuertes oxidantes. A las presiones y concentraciones asociadas con los cilindros portátiles, muchos materiales pueden quemarse.

3.- **Toxicidad** .- Así como la flamabilidad, la toxicidad es más seria a altas concentraciones.

4.- **Asfixia** .- Muchos gases, aunque sean no tóxicos o inertes pueden causar asfixia debido al agotamiento de oxígeno. Los monitores de oxígeno pueden ser usados para detectar condiciones peligrosas de reducción de oxígeno.

#### **4.1.4 Validación**

Los pasos involucrados en la validación de estos gases implican lo siguiente :

- 1.- Provisión de gas ( adecuada pureza y cantidad ) El gas es probado en pureza, donde la proporción máxima requerida puede ser menor de lo que el sistema puede generar.
- 2.- La instalación de almacenamiento debe ser de un tamaño adecuado y hecho de materiales apropiados que no sean reactivos al gas.
- 3 - El sistema de distribución debe ser de un tamaño adecuado para proveer el volumen de gas requerido, debe ser construido de materiales satisfactorios para que el sistema no denigre la calidad del gas que lo produce y no debe estar interconectada con otro sistema que pueda contaminar al gas al cual fue diseñado para transportar.

#### **Validación del sistema de gas Nitrógeno**

Calidad del nitrógeno producido por un sistema generador.

- 1.- Las pruebas de producción del generador de gas debe asegurar que se cumplen con las especificaciones de la USP XX. Esto requiere un muestreo del gas utilizando una bolsa de gas u otros accesorios para probar que el gas es 99% puro y el contenido de monóxido de carbono es de 0.001% o menos.

El generador también debe ser probado para mostrar que sobre las condiciones de máxima demanda una adecuada calidad y cantidad pueden ser suministradas. Esto puede determinarse haciendo una prueba de calidad mientras se realiza un simulacro de demanda máxima de gas. Una demanda máxima puede exceder la generación por cortos periodos si un largo reservorio es utilizado.

2.- Especificaciones de documentación que el generador debe cumplir. Esto incluye la orden de compra y toda la papelería usada para especificar el generador que fue ordenado. Esta información entonces se convierte en la base para los requisitos del protocolo.

3.- Requisitos de instalación de el generador de gas.

A) Utilidades requeridas para la operación .

- (1) Suministro de energía ( voltaje, amperaje, frecuencia).
- (2) Sistema de enfriamiento de agua (suministro de volumen, temperatura)
- (3) Aire comprimido (presión, ft<sup>3</sup>/m, libra de aceite).

B) Procedimientos "**pre- arranque**"

- (1) Sistema de limpieza para remover escombros de construcción, lubricantes y residuos de manufactura.
- (2) Llenar todos los reservorios de lubricantes.
- (3) Verificar todas las conexiones de las utilidades.
- (4) Probar que los dispositivos sean seguros (cierre automático, y en general equipo seguro) para una operación apropiada.

C) Calibración de todas las mediciones críticas e instrumentación.

- (1) Escribir estándares de procedimientos de operación para calibración.
- (2) Establecer estándares exactos para conducir la calibración.
- (3) Definir crítico contra mediciones convenientes e instrumentos.

4.- Requisitos operacionales de el generador

- (1) Escribir estándares de procedimientos operacionales para **arranque** y operación.
- (2) Determinar y documentar parámetros normales de operación.

(3) Probar y documentar todos los sistemas de instrumentación y alarmas.

## **2.- Tanque de almacenamiento**

- 1.- Verificar la adecuada capacidad del tanque de almacenamiento para el proceso y que cumpla con las especificaciones.
- 2.- Verificar que el material y la construcción coincidan con las especificaciones.
- 3.- Conducir una prueba de presión para determinar que la proporción de escape cumple con las especificaciones. Esta puede ser conducida de acuerdo a las especificaciones para ASME usando pruebas hidrostáticas y/o neumáticas.
- 4.- Documentar los procedimientos de limpieza hechos en el tanque después de la instalación.
- 5.- Verificar y documentar todas las condiciones de presión para el tanque y componentes de acuerdo a las especificaciones.
- 6.- Calibrar y documentar todas las medidas de presión y sensores, y ambos monitorearlos y controlarlos.

## **3.- Sistema de Distribución**

### Requisitos de Instalación

- 1.- Los materiales de construcción y parámetros de diseño especificados por el proceso de ingeniería deben ser confirmados y documentados.
- 2.- Los diseños de planos de el sistema deben ser usados para trazar el sistema como originalmente se construyó y mostrar cualquier modificación que haya sido necesaria.
- 3.- El sistema debe ser probado para presión y documentado para confirmar su integridad. La prueba de referencia ASME hidrostática y/o neumática son realizadas y los resultados deben ser documentados.
- 4.- El sistema de limpieza y el procedimiento utilizado deben ser documentados. Todas las derivaciones del sistema deben ser etiquetadas según su contenido.

### Requisitos Operacionales

- 1.- Todos los puntos son probados para la identificación del gas, cuenta de partículas no viables y cuenta microbiana.
- 2.- Muchas locaciones "en el peor de los casos", (worst - case ), son probadas para la pureza del gas nitrógeno y el punto de rocío. Las locaciones en el peor de los casos son designadas como las locaciones más lejanas en cada derivación del sistema de distribución. La prueba de punto de rocío es usada para asegurar que el sistema esta seco, en caso contrario se pueden crear condiciones donde se produzca una degradación química así como fomentar el crecimiento microbiano.

Por lo tanto, la validación va a consistir en completar la documentación de los pasos ya mencionados con una repetición de la prueba operacional especificados en el protocolo de validación (adecuado suministro durante el punto máximo de uso, pruebas de pureza en varios puntos, pruebas de punto de rocío, cuenta de partículas no viables y cuenta microbiana).

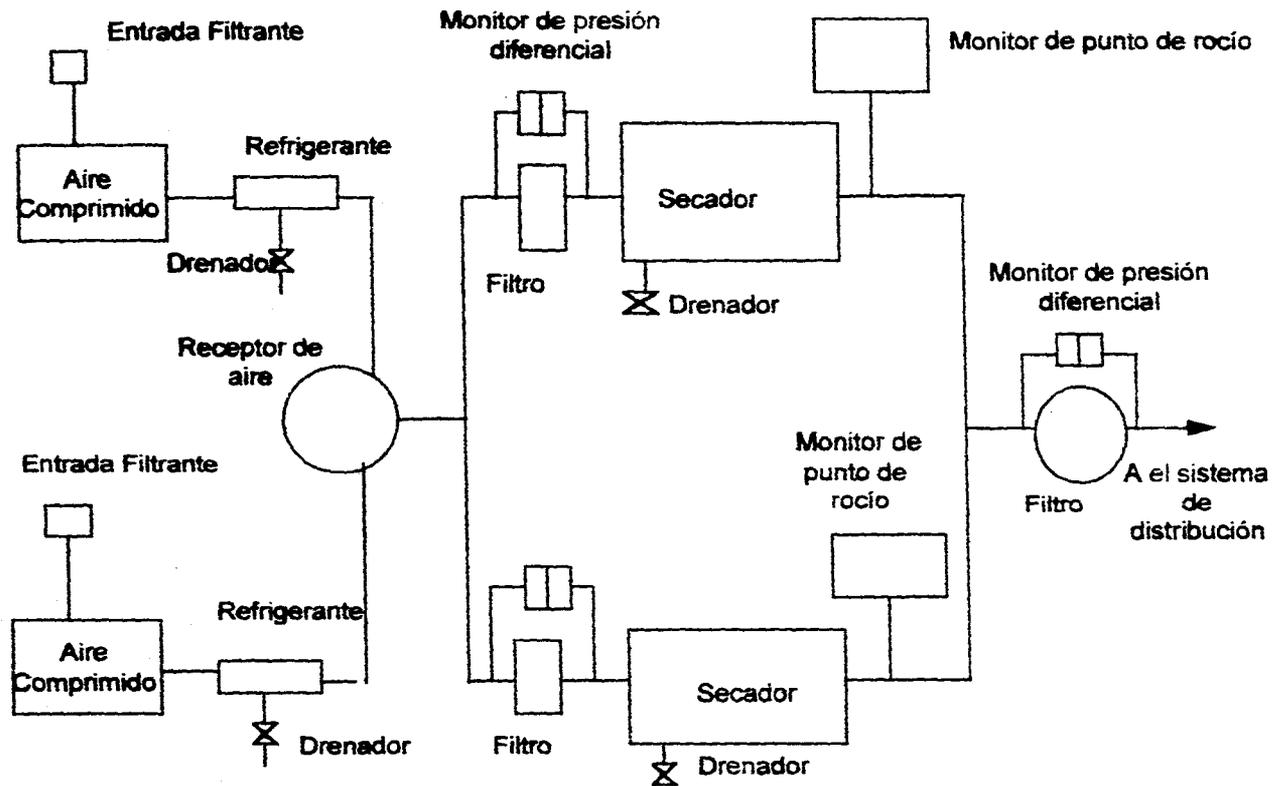
### Filtros

Todos los gases utilizados en la industria farmacéutica, deben ser filtrados por filtros de 0.2  $\mu$  sin excepción, a menos que, como en el caso del oxígeno, se utilicen para combustión.

Si los filtros son usados en el sistema, deben ser probados periódicamente para asegurar su integridad, que no suelten partículas y debe ser documentado. Los datos y pruebas de rutina pueden ser usados para conocer el periodo de vida de los filtros. Entonces un sistema de documentación debe ser desarrollado para el control de mantenimiento de los mismos .

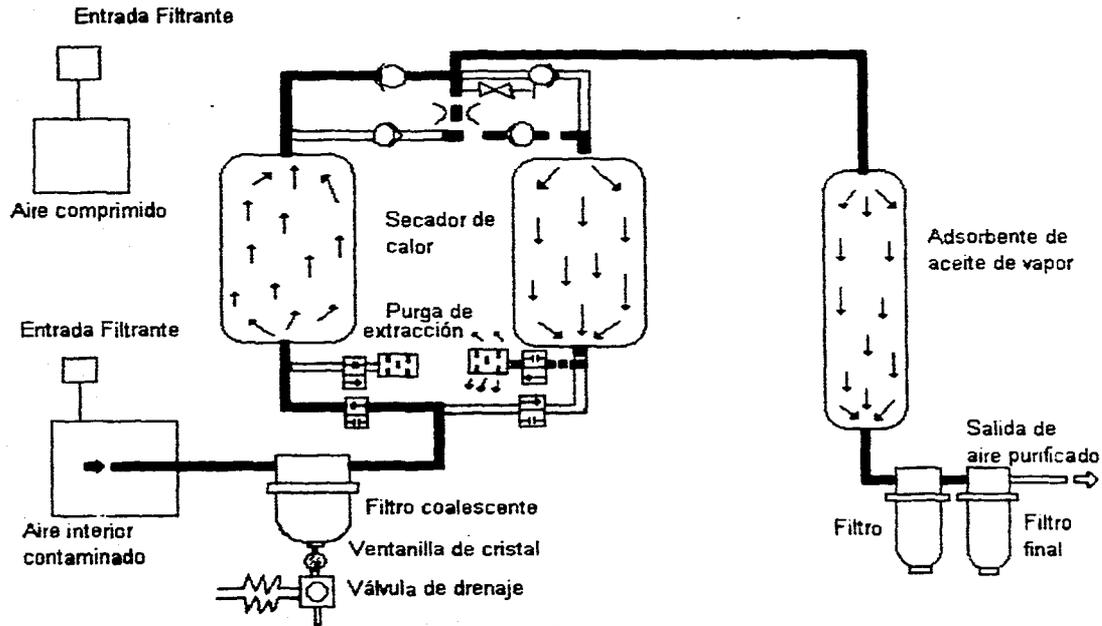
## **Validación de los sistemas de Bióxido de Carbono**

Un sistema de bióxido de carbono es validado de manera similar al del nitrógeno con excepción de que la pureza requerida se especifica por la USP XX. Una prueba fácil de identificación consiste de un accesorio de muestreo que utiliza una bomba Bendix y un tubo especial *draeger*. Este sistema contiene un indicador químico que cambia de color en la presencia de el gas, si se pasa un volumen conocido de gas a través del tubo se puede conocer también su pureza. Sin embargo otro sistema de detección de gas también puede emplearse y ser satisfactorio.



**Sistema General de Aire Comprimido**

**Fig 1**



**Sistema de Purificación de Aire Comprimido**

**Fig 2**

**CAPÍTULO**

**5**

**Sistema SVAC**

## **SISTEMA HVAC**

### **( Calentamiento, Ventilación y Aire Acondicionado)**

Toda Industria Farmacéutica requiere en sus instalaciones de ciertos sistemas útiles o servicios, para el mejoramiento y facilidad de la producción, así como de crear un ambiente de trabajo agradable, sobre todo para aquellas áreas en donde la vestimenta utilizada es pesada e incómoda. Para ello es necesario contar con un buen diseño de ingeniería ideado para cumplir con la calidad requerida del producto, además de un manejo apropiado de operación y manejo de equipo y de una validación que revisa diseño, manejo y operación conforme a las especificaciones previamente establecidas para ello, a fin de constar que se cumpla con los estándares de control de calidad.

En general todas las instalaciones de una Industria Farmacéutica requieren de los siguientes servicios :

- Sistema de calentamiento, ventilación y de aire acondicionado (HVAC).
- Agua fría y caliente.
- Sistema de enfriamiento.
- Tratamiento de flujo (*effluent*).
- Vapor.
- Servicios eléctricos.
- Aire comprimido.
- Sistema de vacío.
- Recolector de polvo.

Con respecto al sistema HVAC , varios sistemas deben instalarse para proveer :

- Volumen constante, temperatura variable.
- Temperatura constante, volumen variable.
- Temperatura y volumen variables.
- Refrigerantes y deshumidificadores, utilizando agua helada.
- Sistemas de calentamiento - vapor, agua, eléctricos.
- Aire filtrado de 99.99% (filtro).
- Humidificadores utilizando inyección directa de calor, humidificadores de ultrasonido.
- Presurización, usando sistemas de balance o registros automáticos.
- Recuperadores de calor, usando paredes termales, recuperadores de aire y sistemas de agua para aire.

La complejidad de estos sistemas depende de las necesidades dentro de la planta. La filtración debe ser considerada en vista de los estándares de las partículas contenidas en el aire, es decir de la clase requerida en cada área, si se requiere de filtros HEPA, o de los problemas de contaminación cruzada existentes.

El sistema HVAC es una parte muy costosa de las utilidades del proceso y el volumen de aire debe estar relacionado para un uso eficiente de energía. Los patrones de flujo de aire deben ser considerados en vista del calor recuperado provisto por un equipo del proceso, también debe tomarse en cuenta los controles de temperatura y humedad , ya que algunos productos efervescentes requieren humedades bajas ( menores al 20%) y algunos productos son muy delicuescentes.

Hablando más específicamente sobre los sistemas que constituyen al sistema HVAC, tenemos primeramente a :

## **5.1 Sistema de Calentamiento**

Entendemos como sistema de calentamiento, a la temperatura existente dentro de la planta, la cual, en general será la de confort : 20 - 22 °C. Sin embargo, ésta podrá variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.

Se debe contar además, con equipo que mida la temperatura para evitar cualquier daño de nuestro producto durante el proceso. Ya que el equipo de manufactura del proceso produce mucho calor y la calidad del producto puede ser afectado negativamente por severas temperaturas o humedad, es por ello que los controles existentes a estos dos factores deben ser estrictamente vigiladas para poder mantener un equilibrio y conservar la calidad del producto, ya que si por el contrario se aumentan los cambios de aire y considerando la proporción del tamaño de la planta se pueden exceder los estándares de otros requerimientos ambientales.

## **5.2 Sistema de Ventilación**

El sistema de ventilación dentro de toda Industria Farmacéutica tiene como finalidad dos objetivos, los cuales son confort para el personal que se encuentra trabajando, como por requerimientos específicos de los procesos que se lleven a cabo en las diferentes áreas. Los sistemas de ventilación incluyen :

## **Extracción e inyección**

Este tipo de sistemas no deben de introducir contaminación a las áreas de producción., para ello se deben de contar con dispositivos adecuados de filtración de aire para retener impurezas mayores a 10 micrones, posteriormente, éste aire prefiltrado se debe someter a una filtración a través de filtros cuya calidad sea capaz de proporcionar ambientes con la clase correspondiente para cada zona.

Se puede contar para satisfacer otros requerimientos con equipo para enfriar, calentar, humidificar o desecar el aire según las necesidades del proceso y/o el confort del personal.

## **Humedad**

Se debe de evitar un exceso o falta de humedad que deteriore las características físicas y farmacéuticas de nuestro producto., para ello se debe de contar con una humedad relativa que oscile entre el 40 -50% que puede variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso. Se debe de contar con el equipo necesario para la cuantificación de ésta y poder llevar un control absoluto de la misma.

## **Balance**

Con balance nos referimos a la presión existente en las diferentes áreas de la Industria Farmacéutica, la cual debe de ser de 1.0 a 1.25 mm de columna de agua ( 0.05 pulgadas de agua) , respecto al de la zona adyacente inmediata. Se debe contar además con sistemas que midan la presión de aire con respecto a las zonas adyacentes y de

preferencia contará con un sistema que indique cuando aquella se encuentre fuera del límite.

Para poder llevar un buen control del balance de presiones, es necesario contar con :

- 1.- Memoria de cálculos
- 2.- Diagrama de presiones
- 3.- Equipo utilizado
- 4.- Especificaciones del aparato de medición
- 5.- Calibración
- 6.- Rango permisible

En cuanto a los cuartos que necesitan ser presurizados en pasos discretos para la limpieza de cuartos bajos hacia la base circundante, son algunas veces impracticables cuando las demandas del proceso lo impiden por razones como son :

- 1.- El contenido de los materiales en proceso es contrario a un cuarto presurizado.
- 2.- Cuando el aire escapado a través de aperturas da pérdidas excesivas de volumen o afectan el producto.

### **Sistemas de Filtración**

Sobre los sistemas de filtración de aire, se deben de tomar en cuenta lo siguiente :

- 1.- Número de filtros HEPA
- 2.- Dimensiones de filtros HEPA
- 3.- Eficiencia
- 4.- Diagrama de instalación de ductería de manejadoras de aire y filtros.

Para las campanas de flujo laminar:

- 1.- Dimensiones
- 2.- Área filtrante
- 3.- Número de filtros HEPA
- 4.- Dimensiones de los filtros
- 5.- Eficiencia

La calidad, localización y estándares de mantenimiento de filtros, afectan la calidad de aire que entra a un espacio. La selección depende de la carga del proceso y del tamaño de las partículas, pero en general es como sigue :

En AHU filtros de panel	Ambiente inclasificado
En AHU filtros de bolsa	Clase 300,000
Filtros HEPA	Clase 10,000

La calidad del aire debe de estar evaluada por los siguientes parámetros :

1.- Parámetros físicos.

a) Cambios de aire por hora

Gasto

Dirección de flujo

b) Presión positiva

c) Temperatura y Humedad relativa

d) Clase de aire

e) Monitoreo de filtros

Prueba de integridad de filtros HEPA

Velocidad

2.- Parámetros Microbiológicos.

a) Calidad microbiológica del aire y superficies

Sanitización

Biotest

3.- Prueba de Reto.

a) Prueba de llenado

b) Reto microbiológico en ausencia de presión microbiológica

c) Evaluación de técnica de vestido

El sistema global de ventilación para las áreas establecidas de proceso deben ser diseñadas para asegurar la compatibilidad con otras áreas adyacentes, permitir el uso de la planta normal, y asegurar un equilibrio futuro aceptable.

### **5.3 Aire Acondicionado**

( En el área de sólidos ).

#### **Parámetros de diseño**

#### **Temperatura**

La temperatura normal que se maneja en estas áreas es de 21 a 24 °C ( con un rango de 22 +/- 2°C). En este tipo de áreas no existe efecto solar ni transmisión exterior de calor, éste se produce solamente de manera interna por acción de los motores de las máquinas en funcionamiento, por lo que afecta mucho que las máquinas estén o no trabajando.

## Humedad Relativa

La humedad relativa normal máxima corresponde al 50 %, pero si existe una disminución de ésta el producto no se ve afectado, pero se favorece la creación de electricidad estática. Si la humedad relativa se encuentra por debajo del 35 %, se recomienda el uso de humidificadores químicos o mecánicos ( enfriar - calentar).

## Cantidad del aire ( cambios de aire por hora)

Se entiende por cambios por hora a la velocidad de recambio del aire del cuarto. En procesos cerrados su valor puede ser abajo de 15 C/H ( cambios por hora ), pero normalmente es preferible entre 20 y 30 C/H.

La cantidad correcta de aire es la necesaria para desplazar partículas del ambiente, del espacio presurizado, y para controlar la temperatura y la humedad

> 120	100
> 40	10,000
> 20	300,000

( Federal Standard 209 D)

### **Nivel de filtración**

Para la inyección se aceptan filtros de bolsa de 95 % que posteriormente pueden ser cambiados por filtros HEPA; en la extracción se pueden utilizar los filtros de bolsa o los filtros HEPA dependiendo de los requerimientos de la descarga. Los filtros de rejilla de retorno pueden ocasionar problemas.

En la actualidad se utilizan más los gabinetes de cambio seguro en polvos tóxicos.

### **Patrones de Flujo de Aire**

Su sentido ayuda a orientar el polvo, es conveniente que el aire se inyecte por la parte posterior superior a donde se encuentra el operario y las rejillas de extracción en la parte anterior inferior a éste. Es recomendable la utilización de 2 o más rejillas de extracción.

Las tomas de aire de los niveles bajos deben ser iguales como los necesarios para la Clase 100, 000 o mejores.

### **Retorno o extracción**

Anteriormente la extracción se realizaba con filtros HEPA en manejadoras para evitar la contaminación cruzada, sin embargo esto no se lograba completamente. Con el uso de aire exterior al 100 % se elimina la contaminación cruzada pero este procedimiento es muy costoso; por ello comenzó a emplearse el uso de filtros HEPA terminales los cuales balancean estas dos posturas.

## **Recolectores de Polvo**

La remoción de partículas de aire es esencial por una variedad de razones

- 1.- Presentan un riesgo para la salud.
- 2.- Contaminan el ambiente local y/o otros productos.
- 3.- Pueden ser altamente tóxicos.
- 4.- Son una fuente potencial de explosiones.

En instalaciones de proceso como pueden ser la de molienda o granulado, están contenidas en un área en donde se requiere que exista una barrera entre el operador y el producto que está siendo manufacturado. Muchos componentes nuevos son altamente potentes y es necesario asegurar que el producto no contamine al operador y vice versa.

La guía naranja dice:

*"El manejo de materiales y productos secos crea problemas de control de polvo y contaminación cruzada, es necesaria por tanto una atención especial en el diseño, mantenimiento, uso de locales y equipo para poder superar estos problemas. Cuando sea posible, un sistema de manufactura cerrado de recolectores de polvo deben ser empleados. Son necesarias también instalaciones separadas para la manufactura de productos tóxicos altamente potentes o para materiales sensibles".*

y

*"Condiciones ambientales satisfactorias deben mantenerse con la instalación de sistemas efectivos de extracción de aire, que elimine la posibilidad de contaminación para otros productos y procesos. Sistemas de filtración u otros sistemas deben ser instalados para retener el polvo. La planta debe ser revisada y mantenida apropiadamente. Se debe tener atención especial para manejar cualquier pérdida de polvo cuando los filtros son*

*removidos o reemplazados y también para evitar que el polvo del sistema de extracción se caiga a los productos. Se recomienda el uso de tabletas y cápsulas con dispositivos desempolvantes".*

Las partículas de polvo que se consideran como mayor problema son las que se encuentran en un rango de tamaño de 0.2 a 0.5  $\mu\text{m}$  y los sistemas de recolección para estas partículas requieren de conocimiento especial en el diseño del sistema.

Comparado con los líquidos que cuentan con una extensa cantidad de datos disponibles dependiendo de su clasificación de inflamables y no inflamables, los sólidos representan un problema formidable, ya que si se cuenta con una gran cantidad de datos en un amplio rango de excipientes como pudieran ser el almidón, la lactosa y el azúcar, sin embargo existe muy poca para los productos químicos de la "especialidad de la casa", medicamentos que se desarrollan en los laboratorios "en casa", etc. Esto quizá no se considere como un verdadero problema en las primeras etapas de desarrollo del producto cuando solo una pequeña cantidad de los componentes está disponible, pero en realidad sí lo es, ya que además de su toxicidad, cualquier partícula fina de material solo necesita de tres pre-requisitos para que se produzca una explosión de polvo :

- 1.- Un polvo combustible.
- 2.- Un gas que ayude a la combustión.
- 3.- Una fuente de ignición.

Es por ello que este sistema debe estar capacitado con un sistema contra explosión de varios tipos específicos dependiendo de los materiales que están siendo procesados. En la instalación de un recolector de polvo algunos factores deben de tomarse en cuenta:

↳ El sistema de recolección de polvo debe mantener el aire libre de partículas. Esto depende del tipo de clasificación del área.

Se requiere conocimiento detallado del proceso y la localización del sistema de extracción en los puntos que son requeridos. También una relación cercana entre el proceso de ingeniería y el de control de polvos para así poder evaluar y optimizar el sistema.

↳ El sistema debe contener todo el material recolectado.

↳ Velocidad de recolección de 15 m/s (normalmente).

Esto significa que el filtro y el tamaño del poro debe ser cuidadosamente seleccionado para asegurar que todas las partículas finas sean atrapadas, también se puede utilizar un sistema de dos etapas, si es necesario, en caso de que el rango del tamaño de partícula sea muy ancho. En este caso un filtro secundario retiene todas las partículas de 50  $\mu\text{m}$  y el otro filtro, más fino, el resto. También se pueden utilizar filtros HEPA para asegurar un completo atrapado.

Por último diremos que el tamaño y costo del sistema de control de polvo está directamente relacionado con el volumen de entrada de aire, y por lo tanto, la correcta valoración de éste volumen es el fundamental pre-requisito para conseguir eficiencia y un sistema de control de polvo económico.

***En la Figura No. 1, al final del capítulo, se muestra un sistema de distribución de aire acondicionado, en donde se representan algunos de los puntos mencionados.***

#### **5.4 Aire Ambiental**

Las cualidades fundamentales requeridas para un sistema de aire ambiental son :

- Calidad (partículas , tamaño por m<sup>3</sup>)
- Cantidad ( volumen de flujo ).
- Patrones de flujo.
- Presurización para un espacio cerrado.
- Temperatura y humedad.

Cada uno de ellos está estrechamente relacionado con los otros en condiciones cercanas. Estos son los requisitos fundamentales para el aire ambiental y sobre ellos según la experiencia se han establecido ciertos requerimientos para su uso, aunque algunas instalaciones demandan mas servicios según sus necesidades.

#### **5.5 Sistemas Adicionales**

##### **Vacio y gases especiales**

Las bombas de vacío pueden ser secas ( bombas de anillo de aceite) o húmedas (bombas de agua sellada o surtidores de vapor) .Los procesos húmedos así como los de enjuague o evacuación de producto deben usar una bomba húmeda y en vista del alto riesgo de contaminación, deben ser sanitizadas.

Las bombas de vacío deben estar localizadas lo más cerca posible a el proceso para un servicio eficiente y sus conductos deben ser drenables y capaces de ser descontaminados.

Los gases especiales presentan un incremento en sus requisitos en estos días. La localización cercana al punto de uso debe ser seleccionada para cilindros o suministros en volumen de nitrógeno, helio, etc., y sus estándares y técnicas deben estar bien definidos para la instalación.

Usualmente los estándares de aire comprimido son aceptados como mínimo.

## **5.6 Normatividad**

### **CIPAM**

#### **Instalaciones**

##### *Iluminación y Ventilación*

- a) Los locales estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y deberán contar, en caso de que las áreas así lo requieran, con control de aire, de polvos, de humedad, de temperatura y de luz.
  
- b) Los sistemas de ventilación y extracción de aire no deberán introducir contaminación a las áreas de producción.
  
- c) Es conveniente que las instalaciones de conductos, líneas de luz, ductos de ventilación y otros servicios para las áreas de producción se encuentren fuera de éstas.

## **Almacenes**

2.1 Estos tendrán la iluminación, la ventilación y la capacidad de almacenamiento adecuados.

## **Área de pesado.**

Esta se encontrará protegida y aislada, con acceso al local de materias primas aprobadas y con su correspondiente sistema de manejo de polvos. El sistema de manejo de aire estará diseñado de modo que no haya riesgos de contaminación cruzada.

## **Control de la contaminación**

5.1. Control de la contaminación microbiana.

5.1.1. Existirán procedimientos escritos para llevar a cabo los programas de control ambiental, que permita prevenir la contaminación microbiana, en productos estériles y no estériles.

5.2. Control de contaminación cruzada.

5.2.1. Deberán existir procedimientos que regulen las actividades de fabricación de manera que se evite simultaneidad de operaciones en etapas que impliquen posibilidad de confusión o riesgo de contaminación cruzada.

## **Normas Sobre Medicamentos de la Comunidad Europea ( CEE )**

### **Locales y Equipo**

Los locales y el equipo deben diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deban realizarse. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores y a permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la **contaminación cruzada**, la acumulación de polvo o de suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

#### Locales

##### Normas Generales

**3.3.** La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas de forma que no afecten negativamente, de manera directa o indirecta, a los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento ni a la precisión del funcionamiento del equipo.

##### Zona de producción

**3.10.** Las conducciones, puntos de luz y ventilación y otros servicios deben diseñarse de forma que se evite la creación de recovecos difíciles de limpiar. En la medida de lo posible, estos equipos deben tener acceso desde el exterior de las zonas de fabricación para las operaciones de mantenimiento.

**3.12.** Las zonas de producción deben ventilarse de forma eficaz, con instalaciones de control de aire (temperatura y, en caso necesario, humedad y filtración) adecuadas a los productos manipulados, a las operaciones realizadas y al medio ambiente exterior.

### Prevención de la contaminación cruzada en la producción

**5.19.** La contaminación cruzada deberá evitarse mediante las medidas técnicas u organizativas adecuadas, por ejemplo:

- existencia de esclusas y sistemas de extracción de aire adecuados;
- disminución del riesgo de contaminación causado por la recirculación o reintroducción de aire tratado insuficientemente o no tratado.

### **Fabricación de Medicamentos Estériles**

La fabricación de productos estériles plantea requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Depende en gran parte de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. Además del equipo, entre lo que podemos destacar a las áreas asépticas, campanas de flujo laminar con filtros HEPA, túneles esterilizadores y despirogenizadores, autoclaves, lavadoras de ampollitas, etc. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y ésta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados cuidadosamente.

### Normas Generales

- 1.- La producción de medicamentos estériles debe realizarse en zonas limpias en las que se entre a través de esclusas para el personal o para los productos. Las zonas limpias deberán mantenerse en un grado adecuado de limpieza y estarán dotadas de aire que haya pasado en su integridad a través de filtros de un grado adecuado de eficacia.
- 3.- Las zonas limpias para la producción de medicamentos estériles se clasifican según las características requeridas del aire en los grados A, B, C y D.

**Sistema de clasificación del aire para la fabricación de medicamentos estériles**

Grado	Número máximo permitido de partículas por m <sup>3</sup> de tamaño igual o superior a:		Número máximo permitido de microorganismos viables por m <sup>3</sup> .
	= 0.5 µm	≥0.5 µm	
A Cabina de Flujo Laminar	3.500	ninguna	menos de 1*
B	3.500	ninguna	5*
C	350.000	2.000	100
D	3.500.000	20.000	500

Estos valores ( \* ) sólo son fiables cuando se toma un número elevado de muestras de aire.

Los sistemas de aire de flujo laminar deben presentar una velocidad homogénea del aire de 0.30 cm/s para el flujo vertical y de 0.45 m/s para el flujo horizontal.

Con el fin de alcanzar los grados B, C y D, el número de renovaciones del aire debe ser generalmente superior a 20 por hora en una sala con una buena distribución de flujo de aire y filtros HEPA adecuados.

Las orientaciones dadas sobre el número máximo permitido de partículas se corresponde aproximadamente con el US Federal Standard 209 C de la forma siguiente : Clase 100 ( grados A y B ), Clase 10.000 ( grado C ) y Clase 100.000 ( grado D ).

Se acepta que no siempre es posible demostrar la conformidad con los niveles de partículas requeridos en el punto de llenado durante este proceso, debido a la generación de partículas o gotitas procedentes del propio producto.

4.- Cada operación de fabricación exige un nivel adecuado de limpieza del aire para disminuir los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o materiales que se estén manipulando. Los puntos 5 y 6 dan los grados mínimos de aire necesarios para las diferentes operaciones de fabricación. Las condiciones microbiológicas y de partículas reflejadas en el cuadro deberán mantenerse en la zona que rodea inmediatamente al producto siempre que éste se encuentre expuesto al ambiente . Las condiciones deberán conseguirse en todo el ambiente de fondo cuando no haya personal en él y se recuperarán después de un breve periodo de "limpieza".

La utilización de tecnología de barrera absoluta y sistemas automáticos para disminuir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración pueden proporcionar ventajas importantes en la garantía de esterilidad de los productos fabricados. Cuando se utilicen estas técnicas, seguirán siendo vigentes las recomendaciones de las presentes Directrices Complementarias, especialmente las relativas a la calidad y control del aire, con una interpretación adecuada de los términos "puesto de trabajo" y "entorno".

### Productos esterilizados al final del proceso

5.- La preparación de soluciones debe realizarse en un entorno de grado C, con el fin de obtener recuentos bajos de microorganismos y de partículas, ambiente que es adecuado para la filtración y la esterilización. Podría permitirse un entorno de grado D, siempre que se tomaran medidas complementarias para disminuir la contaminación, como el uso de recipientes cerrados.

El llenado de inyectables de gran volumen debe realizarse en condiciones de flujo laminar en un entorno de grado C. Las mismas condiciones se recomiendan para los inyectables de pequeño volumen.

La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización final.

### Preparación aséptica.

6.- La manipulación de los materiales de partida debe realizarse en un entorno de grado C, si se realiza después una filtración estéril; en caso contrario, en una zona de grado A con fondo de grado B.

La preparación de soluciones que deben ser sometidas a filtración estéril durante el proceso debe realizarse en un entorno de grado C; si no se filtran, debe utilizarse un entorno de grado A con un fondo de grado B.

La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente, incluidos los inyectables de pequeño y gran volumen, debe realizarse en un entorno de grado A, con un fondo de grado B.

La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse en un entorno de grado A, con un fondo de grado B, si la preparación se realiza en un recipiente abierto y sin filtración.

## **Personal**

### **Grado D**

Deberá quedar cubierto el pelo y, en su caso, la barba. Deberá llevarse ropa protectora general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Deberán tomarse medidas adecuadas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.

### **Grado C**

Deberá quedar cubierto el pelo y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en la muñeca y con cuello alto, junto con zapatos o cubrezapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente fibra o partícula.

### **Grado B**

El pelo y, en su caso, la barba se cubrirán con un tocado que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas; se utilizarán guantes esterilizados de caucho o plástico sin polvos de talco y se llevará calzado esterilizado o desinfectado; la parte inferior de los pantalones se introducirá en el

calzado y las mangas en los guantes. La ropa protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas producidas por el cuerpo.

### **Locales**

23.- Las puertas de las esclusas no se abrirán simultáneamente. Deberá disponerse de un sistema de cierre alternativo o un sistema de alarma visual y/o auditivo para evitar la apertura simultánea de más de una puerta.

### **Equipo**

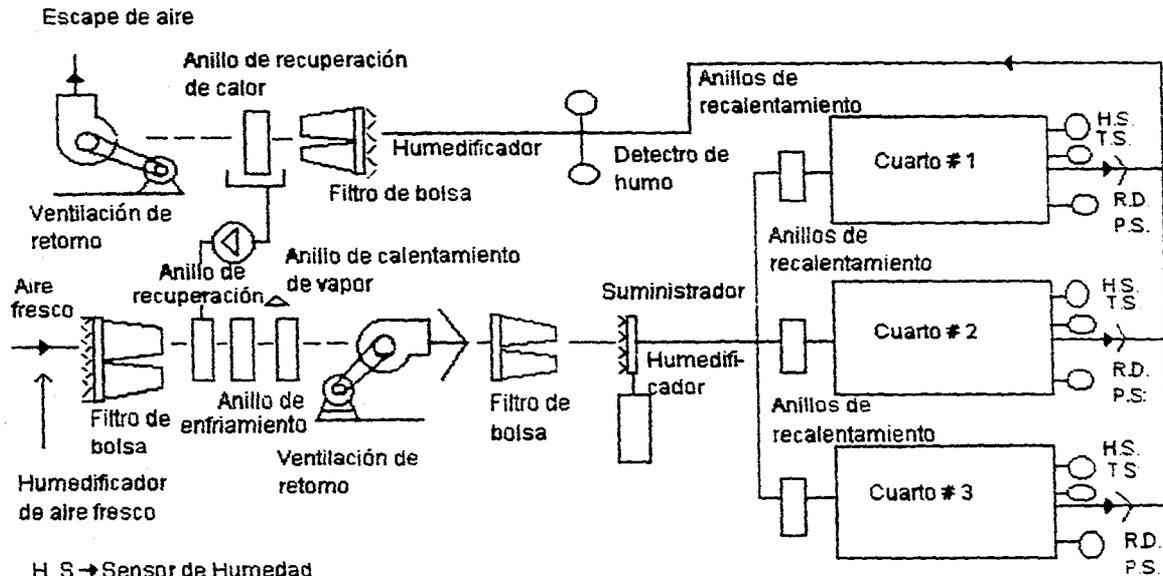
24.- Una entrada de aire filtrado debe barrer eficazmente la zona y crear en todas las condiciones de trabajo una presión positiva respecto a todas las zonas adyacentes. Además, deberá prestarse especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesario manipular materiales concretos, por ejemplo, materias o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos, viricos o bacterianos vivos, puede ser necesario modificar las condiciones relativas a la entrada de aire y los gradientes de presión. algunas operaciones pueden exigir instalaciones de descontaminación y tratamiento de aire que salga de una zona limpia.

25.- Debe ser demostrado que los sistemas de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación, es decir, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas, a zonas de mayor riesgo para el producto.

26.- Debe contarse con un sistema de alarma para detectar fallos en el suministro de aire. Las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deberán contar con el correspondiente indicador. Las diferencias de presión se registrarán periódicamente.

30.- Todo el equipo, incluyendo los sistemas de esterilización, filtración de aire y tratamiento de agua de los destiladores debe ser objeto de mantenimiento y validación, su utilización después de los trabajos de mantenimiento deberá ser aprobada por el control de calidad.

41.- Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deberá mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento del personal deberá ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deberán ser excesivamente altas teniendo en cuenta la naturaleza de la ropa utilizada.



## Distribución de Aire Acondicionado

Fig 1

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

Dentro de toda Industria Farmacéutica existen una gran cantidad de factores que influyen sobre la calidad de los productos, ya que ésta no depende solamente de una cosa o de otra, sino que es la suma de un todo. Los llamados Sistemas Críticos, constituyen uno de los factores principales, dentro de este todo, en lograr un mejoramiento en la calidad de toda forma posológica, es por ello, como ya hemos visto, que el presente trabajo de tesis tiene como finalidad resaltar la importancia de su adecuada utilización, requerimientos e implementación dentro de la Industria.

Si las Industrias Farmacéuticas ponen mayor atención al cumplimiento y mejoramiento de protocolos, requerimientos, normas, etc., la calidad de los medicamentos que se producirían tendrían una calidad que satisfaga y cumpla con las más estrictas necesidades del consumidor, entonces no solo tendríamos un crecimiento dentro del mercado nacional, sino que además estaríamos listos para competir con mercados extranjeros con productos de excelente calidad. Los Sistemas Críticos constituyen un punto importante para lograr este propósito, ya que su función no es solo la de proveer un ambiente de confort, sino que influyen de muy variadas formas como son la de conservar áreas con la temperatura, humedad, número de partículas, presión, etc., adecuadas dependiendo del tipo de clasificación, así como de evitar contaminación del personal y los productos por polvos tóxicos o por contaminación cruzada, o también en el mantenimiento y limpieza tanto del área en general como del equipo, entre otras

funciones., ya que, como su nombre lo indica, si sus requerimientos y normas no se cumplen estrictamente conforme a lo previamente especificado, pueden alterar de manera importante la calidad y efectividad de los productos elaborados, ya sean desde formas posológicas con requerimientos menos estrictos como son las cremas, pomadas, pasando también por los jarabes, tabletas, etc., hasta las formas con requerimientos más estrictos como son los productos parenterales, provocando con esto graves problemas principalmente al consumidor y posteriormente dañando la imagen de la Industria Farmacéutica en México en el resto del mundo.

# BIBLIOGRAFIJA

## BIBLIOGRAFÍA

- ❑ Avis Keneth E & Lieberman Herbert A. : **Pharmaceutical Dosage Forms, Parenteral Medications**. Editorial Marcel Dekker, Inc. Vol II , 2a edición, USA 1993.
- ❑ Boehringer Ingelheim. : **Good Manufacturing Practices , Apéndice 3.**
- ❑ Carleton J.F. & Agalloco J.P. : **Validation of Aseptic Pharmaceutical Process.** Editorial Marcel Dekker , Inc. USA 1986.
- ❑ **21 CFR**, USA Part 211, 1993.
- ❑ Cole C.G. : **Pharmaceutical production facilities design and applications.** Editorial Ellis Horwood, Cap. II , V y VII, USA 1993.
- ❑ Comisión de las Comunidades Europeas : **Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea.** Volumen IV.
- ❑ **Curso Teórico Práctico en Diseño y Validación de Sistemas de Agua,** Centro de Capacitación de IBM de México, S.A. de C.V. , Julio 1995.
- ❑ Domínguez José de Jesús : **Conferencia de Aire Acondicionado en Área de Inyectables, Sólidos, etc.** , Sundt y Asociados, S.A. de C.V. , Marzo 1996.
- ❑ **Guía para la Inspección de Sistemas de Agua de alta pureza,** FDA, Julio 1993.

□ Helman José : Farmacotecnia Teórica y Práctica Editorial Continental , México. D.F. 1981.

□ Lachman Leon & Lieberman Alberth A. : The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Editorial Lea & Febiger, Philadelphia 1976

□ Seminario de Validación en la Industria Farmacéutica. Facultad de Química, UNAM. Mayo 1994.

□ Zarzosa Barrera E. : Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica, 3a edición, México 1989.