

**ESTADO DEL ARTE EN SISTEMAS DE
ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA
PURIFICADA Y PARA PREPARACIÓN DE
INYECTABLES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

1. [Introducción](#)
2. [Definiciones](#)
3. [Marco Regulatorio](#)
4. [Información necesaria para Diseño](#)
5. [Especificaciones y Criterios de diseño](#)
6. [Equipos](#)
7. [Opciones de Almacenamiento y Distribución](#)
8. [Validación](#)
9. [Conclusiones](#)

Capítulo 1

Introducción

En la industria farmacéutica, el agua tiene diversos usos, entre los que se pueden mencionar: servicios generales, para generación de vapor, como parte de las formulaciones y para lavar equipos entre otros.

Aunque, una fábrica no produzca medicamentos líquidos, se emplea agua, por lo que sin duda es el líquido más común.

Las farmacopeas describen dos tipos de agua a granel: purificada y para preparación de inyectables, que han de cumplir con normas muy estrictas y demandantes con el fin de proteger al consumidor.

El agua y el aire en la elaboración de medicamentos son llamados servicios críticos, pues pueden influir directamente sobre la calidad del producto razón por la cual toman una especial importancia.

El diseño, construcción, evaluación y validación de los sistemas de agua en últimos años han sufrido cambios significativos; se solicita a los ingenieros, proveedores y fabricantes de medicamentos cumplir con las buenas prácticas de fabricación contenidas en la Norma Oficial Mexicana 59, además de otros estándares propios de cada compañía, reglamentos y leyes particulares.

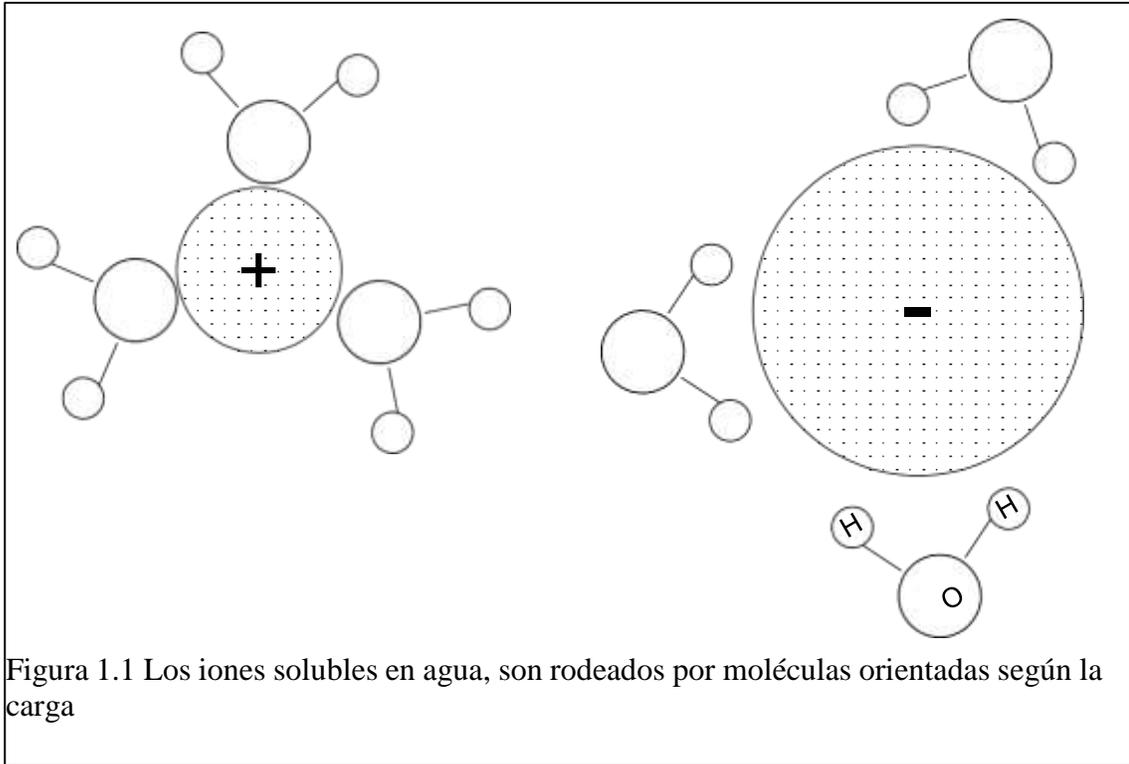
Debido a la hegemonía de los Estados Unidos de Norteamérica en el ámbito tecnológico y comercial gran parte de la industria farmacéutica de este país tiende a cumplir con las “current Good Manufacturing Practices o cGMP” (buenas prácticas de manufactura vigentes) con la ventaja adicional de aspirar a exportar a ese país.

El interés por llevar las instalaciones farmacéuticas a cumplir con esas regulaciones, ha provocado que los costos se incrementen, muchas veces por sistemas con excesivas especificaciones o mala interpretación de las normas, resultando en elevadas inversiones iniciales, altos costos de operación y en ocasiones en equipos innecesarios.

Existe, también, el caso contrario, en donde viejos métodos u omisiones de diseño dan por resultado sistemas poco confiables, con problemas o no validables.

1.2 Características del agua

El agua es una sustancia singular, es llamada por antonomasia el solvente universal; sus moléculas polares le permiten romper los enlaces en algunos compuestos iónicos; los iones formados se rodean por moléculas de agua orientadas según la carga (Fig. 1.1).



En el caso de moléculas covalentes gran cantidad son solubles en agua, esto gracias a la atracción del oxígeno y otros átomos electronegativos.

Por las razones antes expuestas el agua tan difundida en la naturaleza, dista mucho de ser pura, la mayor parte de las veces es una solución compleja de variadas sales minerales, gases, materia orgánica en suspensión y coloides; este medio sirve de sustrato para gran cantidad de microorganismos como algas, bacterias entre otros y aun virus.

Generar y mantener agua con un alto grado de pureza, es un reto singular, e intervienen varias disciplinas como la química, física, ingeniería, microbiología etc.

El diseño de sistemas de almacenamiento de agua de alta pureza, es sofisticado, pues cuando el líquido es muy puro se vuelve ávido de iones tornándose altamente corrosivo.

El agua a granel en fabricación de medicamentos, aunque, no es estéril, presenta una calidad microbiológica muy alta, por lo que habrá que concebir la manera confiable de conservarla dentro de norma, pues desafortunadamente hasta el momento no es posible tener análisis microbiológicos en tiempo real. Pero no basta con controlar las cuentas microbianas, para el caso de inyectables se tiene control de pirógenos, que tienen su origen en moléculas de lipopolisacáridos de la pared de los organismos Gram negativos.

Para el ingeniero de proceso el reto demanda conocimientos de flujo de fluidos, transferencia de calor, fisicoquímica, microbiología e instrumentación y control.

Capítulo 2 **Definiciones**

En el desarrollo de este texto se emplearan una serie de términos con un significado específico en esta aplicación de la ingeniería, por lo que como preparación del lector incluyo este glosario.

A continuación se citan una serie de definiciones, muchas de ellas contenidas en la norma oficial mexicana 59 (buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos), otras en el Código Federal de Regulaciones de Estados Unidos. Otros conceptos son bagaje técnico típico del tema. El glosario esta dividido en español e inglés, en atención a la influencia que ejercen los Estados Unidos de Norteamérica para desfortuna de nuestra lengua.

Como los temas que se desarrollarán giran en torno a el enfoque que se le ha dado en los Estados Unidos, es común que se utilicen algunos de ellos en México.

2.1 Términos en Español

Absoluto	En filtración significa un grado tal que elimine 99.9999% de las partículas mayores que el tamaño especificado.
Acabado Sanitario	Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.
Acero Inoxidable	Acero con un alto contenido de cromo y níquel para inhibir la corrosión.
Anión	Ion cargado negativamente.
Biocarga	Concentración de unidades formadoras de colonias (UFC) presentes en un elemento determinado.
Biológicos	Productos para uso terapéutico o de diagnostico generados y purificados a partir de fuentes naturales.
Boroscopio	Sonda con una cámara de televisión que sirve para inspeccionar soldaduras en lugares no accesibles.
BPF	Buenas prácticas de fabricación

Buenas prácticas de fabricación	Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre si destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.
Calibración	Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.
Calidad	Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.
Calificación	Evaluación de las características de los elementos del proceso.
Canalización	La formación de caminos por los cuales fluye el agua preferentemente en un filtro o lecho de intercambio ionico.
Capa pasiva	Película de óxido de cromo que se forma en el acero inoxidable al exponerlo a un medio oxidante. Esta película evita que el resto del material se siga oxidando.
Carbón activado	Carbón tratado a alta temperatura o con dióxido de carbono para formar un material altamente adsorbente. Es un material en polvo o granulado muy poroso.
Catión	Ion cargado positivamente.
Cavitación	Condición de un líquido que fluye, donde después de la vaporización ocurre un colapso brusco de las burbujas formadas, con la posibilidad de dañar las superficies por las que fluye.
Cloraminas	Compuestos formados por la combinación de amoniaco y cloro en el agua. Se emplea para reducir la carga microbiana en el agua.
Conductividad	La medida de la habilidad de una substancia para conducir la corriente eléctrica. Depende de la temperatura y de la concentración de substancias ionizables. Entre menos substancias ionizables existan la conductividad es menor. La conductividad es el inverso de la resistividad y se mide en microsimens/cm.
Contaminación	Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

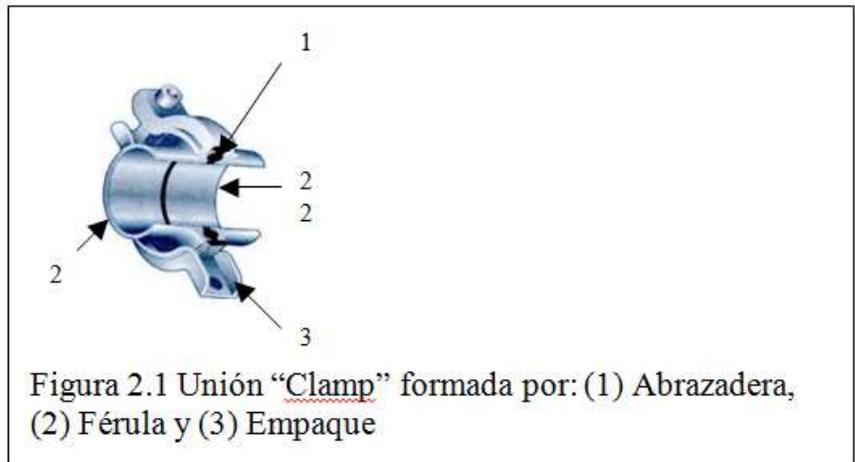
Contaminación cruzada	Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables procedentes de otros procesos de fabricación.
DTI	Diagrama de tubería e instrumentación.
Elastómero	Un material que se puede estirar o comprimir repetidas veces volviendo casi a su forma original.
Electropulido	Proceso en el cual por electricidad se remueve material de una superficie metálica en un baño de ácido para obtener un acabado terso.
Especificación	Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.
Estéril	Libre de microorganismos.
Fabricación	Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.
Fármaco	Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Farmacopea

Documento legal donde se establecen los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad que garantice que los fármacos (principios activos), aditivos, medicamentos y productos biológicos (vacunas y homoderivados) sean eficaces y seguros. Existen diferentes farmacopeas para diferentes países.

Férula

Conexión de tubería que dos extremos se unen por medio de una abrazadera.

**FEUM**

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

Gram negativo

Son microorganismos cuya pared celular no retiene la coloración del cristal violeta al enjuague ácido-alcohol, tiñéndose con la safranina.

Materia prima

Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

Máxima presión de trabajo

Máxima presión a la cual un sistema puede operar indefinidamente

Máxima temperatura de trabajo

Máxima temperatura a la cual un sistema puede operar indefinidamente. La temperatura máxima de trabajo deberá estar siempre relacionada a la presión de trabajo y al líquido en cuestión.

Malla

El número de aperturas en una pulgada lineal de un cedazo o criba.

Medicamento	Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.
Micra o micrómetro	La millonésima parte de un metro.
Número de colada	Un alfanumérico que identifica un metal a través de los diferentes procesos por los que pasa a partir del horno de fundición.
Parenteral	Medicamento que se aplica por inyección intravenosa o subcutánea.
Partes Húmedas	Todas aquellas superficies de un equipo o componente que tienen contacto con el producto.
Pasivación	Tratamiento de limpieza con ácido para remover el óxido de hierro y otras impurezas al mismo tiempo que se genera una capa inerte de óxido de cromo en las superficies de los aceros resistentes a la corrosión.
pH	Potencial de hidrógeno. Es el menos logaritmo de la concentración molar de iones hidrógeno. Un pH menor de 7 es ácido, 7 es neutro y mayor es básico u alcalino.
Pierna muerta	Un área donde no fluye el producto en una tubería o recipiente y que puede ser foco de contaminación.
Pirógeno	Substancias que pueden producir fiebre en seres humanos o algunos otros animales, son principalmente polisacáridos. Son producidos por bacterias y hongos (fungi). En los procesos farmacéuticos y biotecnológicos se usan como criterio de contaminación.
PNO	Procedimiento normalizado de operación.
Presión diferencial	La diferencia de presiones entre dos puntos.
Procedimiento normalizado de operación	Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.
Producto	Es el resultado de un proceso específico.

Producto a granel	Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.
Producto intermedio	Material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción antes de convertirse en producto a granel.
Producto terminado	Medicamento en su presentación final.
Pulido mecánico	Pulido de una superficie metálica por medio de abrasivos.
Pulidor	Tratamiento adicional o final para generar agua de alta pureza.
Pureza	Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.
Rastreabilidad	Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.
Sanitario	Se le llama así a lo equipos o componentes diseñados para manejar productos para ingestión humana como alimentos o medicamentos y que se pueden limpiar fácilmente.
SDT	Sólidos disueltos totales
Sistemas críticos	Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos, generalmente agua y aire.
Soldadura manual	soldadura en la cual todo el proceso es controlado por la mano.
Soldadura orbital	Soldadura automática de tubería en la que una máquina gira el electrodo en órbitas. La soldadura orbital puede ser con o sin material de aporte.
SSA	Secretaría de Salud.
Tubería	Generalmente el término tubería se refiere a tubos denominados por una cédula y un diámetro o alguna otra norma dimensional diferente al calibre. En procesos sanitarios como la fabricación de alimentos, medicamentos o biotecnología, el término tubería no incluye al “tubing”.
UFC	Unidades formadoras de colonias.

UTN	Unidades de turbidez nefelométricas.
UV	Ultra violeta.
Validación	Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones, usos y atributos de calidad establecidos.
Vapor Limpio	Vapor libre de químicos para el tratamiento del agua previo a la caldera, óxidos de tuberías o cualquier otra impureza. Es generado a partir de agua farmacéutica. Otros nombres que recibe y sus equivalentes en inglés son: vapor puro, vapor libre de pirógenos, vapor de agua inyectable, vapor de agua purificada.

3.2.2 Términos en Inglés

3A	Organización norteamericana dedicada a dictar las normas para equipos y procesos en la industria láctea. Sus siglas representan las tres asociaciones fundadoras: La IAFIS (Asociación Internacional de Abastecedores de la Industria Alimenticia) la IAFP (Asociación Internacional para Protección de los Alimentos) y la MIF (Fundación de la Industria Lechera)
ASME	American Society of Mechanical Engineers (Asociación Americana de Ingenieros Mecánicos)
ANSI	"American National Standards Institute" (Instituto Nacional Americano de Normas)
As-Built Drawings	(Dibujos de cómo se construyó) Dibujos de construcción que reflejan la condición actual de un sistema, muchas veces diferentes del diseño original. Estos dibujos deben complementar manuales y protocolos.
ASTM	"American Society for Testing and Materials" (Asociación Americana para Materiales y Pruebas)
BPC	"Bulk pharmaceutical Chemicals" materias a granel.
BPE	"Bio Process Equipment" (equipo para bio-procesos)

CDI	"Continuous deionization" (Desionización continua) Proceso en el cual las resinas de intercambio ionico se regeneran por el uso de electricidad.
CFR	Code of Federal Regulation. Código Federal de Regulaciones, documento para normalizar varias actividades editado por el gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica.
cGMPs	"current Good Manufacturing Practices" (Buenas Prácticas de Manufactura actuales) Las prácticas vigentes en el diseño y operación de la industria farmacéutica para cumplir los requerimientos de la "Food and Drug Administration" publicados en el código federal de regulaciones, capítulo I, título 21 partes 210 y 211. Este término es equivalente a CGM.
CIP	"Clean in Place" o limpieza in situ, la limpieza interna de una pieza o equipo sin necesidad de desarmarla. Este concepto se aplica solo a la limpieza hasta niveles pre-establecidos, pero no hasta la esterilización. El proceso normalmente incluye enjuagues con agua, ácidos, bases y un enjuague final con agua de calidad.
Clamp	1 Abrazadera. 2 abrazadera inicialmente desarrollada y patentada por la compañía Tri-Clover. 3 Término empleado incorrectamente para referirse a las férulas.
Commissioning	Arranque. Actividades necesarias para llevar un equipo de su condición estática a ser totalmente operable.
DIN	Estas iniciales vienen del Alemán "Deutsches Institut für Normung", y para nuestro caso es una organización que emite composición de materiales, dimensionamiento de tubería, accesorios y conexiones.
EPA	"Environmental Protection Agency" (Agencia para Protección del Ambiente)
EPDM	"Ethylene Propylene rubber" Hule que incluye un polímetro de etileno, propileno dimetilo.
FDA	"Food and Drug Administration" Administración de Medicamentos y Alimentos.
Ga	"Gauge" Calibre
GMP	" Good Manufacturing Practices" Buenas Prácticas de Manufactura contenidas en el código federal de regulaciones,

capitulo I, titulo 21 partes 210 y 211.

Grit	Corresponde al número de malla con la que fueron retenidos las partículas abrasivas con las que se pulió una superficie.
Heat number	Número de colada
Hold-up volume	Volumen de líquido remanente después de drenar un recipiente o tubería.
Hygienic clamp join	Unión para tubería OD. que consiste en dos férulas con caras planas y un canal en donde se coloca un empaque que gracias a la canal se mantiene en su lugar, todo el conjunto permanece unido por el uso de una abrazadera.
ID	Diámetro interno
ISO	"International Standard Organization" (Organización Internacional de Normas)
LAL	"Limulus Amebocyte Lysate" lisado de Limulus Amebocyte, reactivo empleado para detectar endotoxinas.
Loop	Se le llama así a las tuberías que retornan al punto de inicio. Es el arreglo recomendado para las redes de distribución de agua a granel de alta pureza, para mantenerla en recirculación continua.
Mesh	Malla. El número de aperturas en una pulgada lineal de un cedazo.
MTR	"Mill test report" Certificado de materiales metálicos.
NBR	"Nitrile rubber" Hule que incluye en su formulación un polímetro de nitrilo-butilo.
NPSH	"Net positive suction head" Carga Neta Positiva de Succión
NPSHa	"Net positive suction head available" Carga Neta Positiva de Succión Disponible, es cabeza arriba de la presión de vapor a la temperatura de bombeo de un líquido en la succión de una bomba.
NPSHr	"Net positive suction head required" Carga Neta Positiva de Succión Requerida. Es un valor característico de una bomba centrífuga, y corresponde a la cabeza mínima necesaria para que un líquido no cavite en la succión de la bomba.
OD	Diámetro externo

P&ID	"Process and Instrument Diagram" esquema que muestra los detalles de tubería y control de un proceso.
PLC	"programmable logic control" Controlador Logico Programable
ppb	"parts per billion" Partes por billón
Pressure rating	Presión a la cual un sistema es diseñado para operar, incluye factores de seguridad.
PVDF	"Polivinyllidene Fluoride" Material plástico compuesto por un polímetro de vinil difloruro que se emplea para fabricar tuberías de alta calidad que pueden emplear en distribución de agua farmacéutica o de alta pureza en algunas otras industrias.
Ra	"Roughness average" rugosidad promedio. Es el promedio de las elevaciones en una superficie a partir de la media entre crestas y valles de esa superficie. Se mide con un perfilómetro o rugosímetro y se expresa en micropulgadas o micrómetros.
RO	"Reverse Osmosis" Osmosis inversa
Rouge	Herrumbre. Un oxidación manifestada por una coloración rojiza que se presenta en las tuberías de acero inoxidable que manejan agua de alta pureza.
SDI	"Silt density index" (Índice de Densidad Silt) Un método para determinar la concentración de coloides por filtración.
SIP	"Steam in Place" (Esterilización en sitio) Es el uso de vapor para esterilizar un equipo sin necesidad de desarmarlo o meterlo a un autoclave.
Slope	Inclinación o pendiente con respecto a la horizontal.
SMS	Son las iniciales de el estándar sueco para la equipos en la industria láctea.
SOP	"Standard Operating Procedure" Procedimiento Estándar de Operación.
SWG	"Standard welding gauge" calibre estándar de alambres
TDS	Total dissolved salts. Sólidos Disueltos Totales

TOC	"Total organic carbon". Carbono Orgánico Total. Es un método para medir la materia orgánica en el agua por oxidación hasta dióxido de carbono y posterior medición de la conductividad.
"tubing"	Término empleado para la tubería de la norma SWG, el diámetro de la tubería corresponde al diámetro exterior.
USP	"United States Pharmacopeia" Publicación que incluye las normas y los métodos analíticos para las diferentes sustancias empleadas en la industria farmacéutica.
UV	Ultravioleta
Viton	Marca registrada de Dupont de un hule que es un polímero con fluor.
WFI	"Water for injection" Agua para preparación de inyectables.

Capítulo 3

Marco Regulatorio

- 3.1 GMPs que aplican a sistemas de agua.
- 3.2 Tipos de agua en la industria farmacéutica

Capítulo 3.3

Marco Regulatorio

Cuando se construye un sistema de tuberías para manejo de materias primas o productos relacionados con medicamentos, alimentos entre otros artículos para consumo humano, existe una serie de normas que es obligatorio cumplir, dichas normas son dictadas por la “Food and Drug Administration” (FDA) en Estados Unidos y por la Secretaria de Salud en México que es lo que llamaré marco regulatorio.

Los Estados Unidos de Norteamérica han marcado después de la segunda guerra mundial la vanguardia en regulación de instalaciones farmacéuticas, adicionalmente esta el hecho de que poseen una gran influencia sobre el mercado global y en especial en México, así que comenzaremos mencionando las normas correspondiente a ese país.

La FDA fue creada en 1927, aunque, fue hasta 1938 en el documento “Food, Drug and Cosmetic Act” que se exige a los fabricantes de medicamentos, alimentos y cosméticos que los productos sean seguros. Desde entonces la función principal de la FDA ha sido proteger al público haciendo cumplir esta acta.

En 1960 se le confirió poder legal a la FDA y esta respaldado en el “Code of Federal Regulations” (CFR) que es un reglamento que norma las más variadas actividades, pero para la FDA aplica la parte 21 subpartes 211, 212 y 810.

Las cGMPs fueron editadas en 1978 y están contenidas en la parte 21 (Part 210 – current Good Manufacturing practice in Manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general).¹

Las cGMPs son regulaciones generales que a manera de una sombrilla tratan de cubrir los más variados aspectos, en el CFR se dice que se debe hacer, pero no se dice como. Desafortunadamente a este como, también se le llaman buenas prácticas de manufactura, pero la interpretación varía de organización en organización, de persona en persona y muchas veces se le emplea con fines de mercadotecnia sujetos a las política comercial o capacidad técnica de una compañía en particular. En este documento citaremos una interpretación de las GMPs para sistemas de almacenamiento y distribución de agua a granel, sin que esto prive a estos conceptos de evolucionar o ser modificados en función de la tecnología, de los equipos y materiales disponibles en el mercado o nuevas interpretaciones que se adopten ampliamente.

¹ Parte 210 Buenas Practicas de Manufactura generales vigentes para fabricación, proceso, empaque o manejo de medicamentos

Ejemplo de una GMP (Traducido del CFR):

Subparte C Edificios e instalaciones

211.42 Características de diseño y construcción.

a) Cualquier edificio o edificios usados en la fabricación, empaque o almacenamiento de medicamento debe ser de tamaño, construcción y localización adecuados para facilitar su limpieza, mantenimiento y operaciones apropiadas.

Para cumplir con esta GMP será necesario adaptar esta norma a un caso en particular, el diseño y construcción final dependerá de la interpretación de el grupo de ingenieros encargados del proyecto, de los lineamientos del propietario, de los recursos tecnológicos etc. por lo que los posibles resultados son varios. El como cumplir con a norma será de vital importancia para garantizar la integridad del producto, y recibir la aprobación de las instituciones correspondientes.

Las GMPs incluyen:

- Personal
- Edificios e instalaciones
- Equipo
- Componentes Proceso
- Controles de Proceso y producción
- Control de empaque y etiquetado
- Almacenamiento y distribución
- Control y prácticas de laboratorio
- Reportes y registros

Tanto la FDA como la SSA exigen que los procesos estén bajo control y los documentos que demuestran que un proceso está bajo control se le llama validación. Este tema se desarrollará en un capítulo aparte.

Las normas establecen que se deben validar los procesos, pero el proceso en específico y la manera de como validarlo dependerá de cada fabricante.

Las instituciones reguladoras tienen el poder de inspeccionar las instalaciones, para el caso de FDA estas inspecciones pueden ser con aviso y sin aviso, de cualquier manera nunca en un periodo mayor a dos años. Para el caso de instalaciones fuera de los Estados Unidos las inspecciones siempre son sobre aviso.

Es obligatoria la visita de un inspector de FDA en el caso de nuevos productos o instalaciones, para escrutinio de las instalaciones, personal y documentos entre otras cosas.

El inspector en caso de encontrar algo que a su criterio no sea correcto lo reporta en un documento llamado reporte de observaciones 483 el cual es entregado a la máxima

autoridad de la planta farmacéutica. Este reporte es un punto de vista personal del inspector, y no necesariamente está vinculado con la posición de la FDA, pero las sugerencias en él tienen un gran peso, en una conversación con un asesor de la FDA me comentaba que las sugerencias eran equivalentes a decir que el gobierno nos sugiere pagar impuestos. Adicionalmente los reportes 483 están disponibles al público, entre ellos la prensa y los competidores con los riesgos que esto implica.

Las herramientas de las que dispone FDA para hacerse obedecer son de la menos severa a las más persuasivas: reporte de observaciones 483, notificación de adversos encontrados, llamada de atención formal, confiscar producto, clausura de planta y persecución criminal de individuos.

En lo que respecta a la regulación mexicana existe la figura de dueño y responsable del establecimiento, los recursos de los que dispone la SSA son: apercibimiento (que no es público), multa, clausura temporal o definitiva, parcial o total, y arresto.

3.1 GMPs que aplican a sistemas de agua.

Desde su promulgación varias prácticas han surgido en el campo, y aun se discute cuál debe ser la interpretación de lo que la FDA requiere de los sistemas de agua. La sección 212 del CFR (un resumen de esta se encuentra en el anexo1) es propuesta, y no se ha incluido en el texto definitivo, pero constituye una referencia ampliamente aceptada y difundida en la industria. Esta sección que son lineamientos para grandes volúmenes de parenterales es de especial importancia para este trabajo pues son criterios que se han extendido para el manejo de agua purificada y para preparación de inyectables.

Selección de párrafos del CFR que aplican a sistemas de agua farmacéutica²

210.3 Definiciones

- (a) *Las siguientes definiciones y términos aplican de la parte 210 a la 229 de este capítulo.*
- (b) *Los términos son los siguientes:*
 - (3) *“Componente” significa cualquier ingrediente para fabricación de un medicamento, incluyendo aquellos que quizás no aparezcan en el producto.*
 - (5) *“Fibra” significa cualquier partícula que sea al menos tres veces más larga que ancha.*
 - (6) *“Filtro que no desprende fibras” significa cualquier filtro al que gracias a un pretratamiento adecuado como lavado o enjuague, no desprenderá fibras en el componente o el medicamento que está siendo filtrado. Todos los filtros compuestos de asbestos o fibra de vidrio no pueden ser llamados que no desprenden fibras.*

² Traducido de Pharmaceutical water systems, Meltzer H Theodore, Tall Oaks publishing 1997

- (2) *“Batch” significa una cantidad específica de medicamento que tiene características y calidad uniforme dentro de los límites especificados y se fabrica a partir de una orden en el mismo ciclo de fabricación.*
- (10) *“Lote” significa un Batch o una porción específica de un Batch que tiene características y calidad uniforme dentro de los límites especificados, o, en el caso de medicamentos fabricados de manera continua se identifica por la cantidad producida en un lapso de tiempo o cierta cantidad, de manera que se asegure que tiene características y calidad uniforme dentro de los límites especificados.*

211.48 Plomería

- (a) *El agua potable se deberá alimentar de manera continua con una presión positiva del sistema, libre de defectos a los que se le pudiera atribuir la contaminación de los medicamentos. El agua potable debe cumplir con los lineamientos prescritos en el “Public health service drinking water standards” parte cuarta subparte J del 42 CFR parte 72. El agua que no cumpla con esta norma no deberá ser permitida en la red de tuberías.*

211.72 Filtros

- (a) *Los filtros usados en la fabricación, proceso o envasado de medicamentos inyectables para uso humano, no deberán desprender fibras en los productos. Preferentemente no se deberá utilizar filtros que desprendan fibras en la fabricación, proceso o envasado de medicamentos a menos que no sea posible la fabricación sin el uso de esos filtros.*
- (b) *Si es necesario el uso de filtros que desprendan fibras, se deberá adicionar un filtro que no desprenda fibras de una porosidad promedio máxima de 0.22 micras (0.45 micras si las condiciones de fabricación lo requieren) para la subsecuente reducción de partículas en el producto. El uso de filtros que contengan asbestos, con o sin el uso de un filtro subsecuente que no desprenda fibras, es permisible solo con la aprobación del buró de la FDA para el uso de filtros diferentes a los que no desprenden fibras y que probablemente comprometan la integridad o efectividad del producto.*

Con el fin de no extender el texto diremos que la Norma Oficial Mexicana 59 primera edición tiene criterios similares, aunque, no existe una sección similar a la propuesta 212, las partes que aplican a agua son las siguientes:

3.14,	5.6.2,	6.3,	7.3.12 7.3.5.3,
8.4,	9.1.11 9.10.4	10.1 10.2	

	9.11.4	10.2.1	
	9.11.4	10.3	
	9.12.5	10.3.1	
	9.2.1.1	10.3.6	
	9.2.1.1	10.5	
	9.5.2.6.3	10.5.1	
	9.5.3.11	10.6	
	9.5.3.13,	10.6.1	
		10.6.3	

3.2 Tipos de agua en la industria farmacéutica

En la industria farmacéutica podemos clasificar las aguas en reguladas y no reguladas, dependiendo de que exista una norma gubernamental para esta o no. El hecho de que llamemos a un agua no regulada no signifique que no existan estándares internos de cada compañía para determinado uso.

Dentro de las agua no reguladas podemos citar el agua de calderas, de torre de enfriamiento, helada etc. que satisfacen las necesidades de servicios en un establecimiento.

Las aguas reguladas son potable, y la USP define como agua a granel la purificada, y para inyección. Adicionalmente menciona cinco tipos de agua empacadas a saber: agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección, agua estéril para irrigación y agua estéril para inhalación.

La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos incluye las siguientes monografías: agua purificada, agua purificada estéril, agua para fabricación de inyectables, agua estéril para fabricación de inyectables, agua bacteriostática para la preparación de inyectables, agua estéril para irrigación , agua estéril para inhalación, agua para uso analítico y agua de alta pureza (reactivo).

Para efectos de este trabajo el agua purificada lo consideramos equivalente al término “pure water” en inglés y agua para preparación de inyectables a “water for injection”

La tabla 3.1 muestra un resumen de las normas de agua purificada y para fabricación de inyectables.

El agua purificada se puede preparar partiendo de agua potable y como tecnología principal destilación, osmosis inversa o intercambio ionico. A pesar de que, se menciona cualquier otro método apropiado, la tradición en la industria es el principal obstáculo para una alternativa. El agua purificada no contiene sustancias añadidas.

El agua para preparación de inyectables se fabrica a partir de agua potable y solo son métodos universalmente aceptados destilación y doble paso de osmosis inversa. La

farmacopea japonesa menciona la ultrafiltración como alternativa pero solo para el mercado local de aquel país. El agua para preparación de inyectables no contiene sustancias añadidas.

TABLA 3.1			
Estándares USP y FEUM para agua purificada y agua para fabricación de inyectables			
Propiedad	Comunidad Europea	USPXXIV	FEUM Suplemento 2/98
pH	5.0-7.0	5.0 – 7.0	5.0-7.0
Cloruros (mg/l)	0.5	eliminado ¹	0.50
Sulfatos (mg/l)	1.0	eliminado ¹	1.0
Amonio (mg/l)	0.03	eliminado ¹	0.3
Calcio (mg/l)	1.0	eliminado ¹	Pasar test Oxalato de amonio
Dióxido de carbono (mg/l)	5.0	eliminado ¹	Pasar test de hidróxido de calcio
Metales pesados (mg/l)	0.1 como Cu	eliminado ¹	2 micro gramos/l
Nitratos (mg/l)	-----	-----	0.2
Sustancias oxidables	-----	eliminado ²	Pasar test de permanganato
Sólidos totales	-----	-----	0.001%
Carbón orgánico total (TOC) en línea	-----	500 ppb	500 ppb
Máxima conductividad en línea a 25°C	-----	1.25 micro S/cm	1.3 micro S/cm
ufc/ml			
Agua purificada	100*	100	100
WFI	50	0.1	0.1
Endotoxinas (Eu/ml) LAL			
Agua purificada	No aplica	No aplica	No aplica
WFI	0.25	0.25	0.25

1 Sustituido por la medición de conductividad

2 sustituido por la medición de carbono orgánico total TOC

* Solo como guía

Capítulo 4

Información necesaria para Diseño

4.1 Calidad de agua

El primer paso para el sistema de almacenamiento y distribución de agua consiste en determinar que calidad o tipo de agua emplearemos.

El agua purificada se emplea en la preparación de formulaciones. En aplicaciones de productos estériles diferentes a parenterales el proceso final es esterilización, o esterilizar primero el agua y protegerla de contaminación. El agua purificada no se debe emplear en parenterales.

Otros usos no obligados del agua pura y sujetos a criterio del usuario son limpieza y enjuague de materiales o equipo, y en laboratorio de análisis e investigación.

El agua para inyección (WFI) se emplea como solvente en la preparación de soluciones parenterales.

Usos no obligados del agua para inyección y sujetos a criterio son limpieza y enjuague de materiales o equipo, y en laboratorio de análisis e investigación.

Existen una serie de requerimientos establecidos en USP, pero los principales parámetros que un buen diseño de un sistema de distribución de agua debe conservar son: conductividad, cuentas microbiológicas, carbono orgánico total y endotoxinas.

En el caso de la industria químico-farmacéutica que se dedica a la fabricación de ingredientes a granel, no es necesario emplear agua conforme a farmacopea, pero la calidad mínima deberá ser potable, por requerimientos de proceso quizás sea necesario controlar las sales disueltas, o en el caso de materias primas estériles se requerirá un control microbiológico riguroso. En la fabricación de materias primas cada proceso debe tener su propia norma.

4.2 Temperatura

La temperatura de almacenamiento esta relacionada esencialmente con la calidad microbiológica requerida, así el WFI deberá almacenarse caliente, por arriba de los 60° C.

Se han validado sistemas de almacenamiento de WFI a temperaturas tan bajas como 60°; 80° C es una temperatura típica, arriba de 85°C se disminuye la vida de los empaques, se corre el riesgo de cavitación de las bombas y de formación excesiva de vapor en el retorno al tanque.

Una alternativa es almacenar agua a temperaturas inferiores a los 10°C, considerando que por lo general es más costoso enfriar que calentar.

El agua purificada se puede mantener en norma a temperatura ambiente.

Un factor que reduce los costos de servicios para almacenamiento en caliente es la generación por destilación, que puede entregar el líquido a la temperatura requerida o cercana a esta.

La temperatura de distribución y en el punto de uso esta relacionada con el número máximo de UFC permitidas y requerimientos propios del proceso, así, por ejemplo, ciertas materias primas se pueden degradar con la temperatura, o el agua a temperatura elevada puede ahorrar energía de calentamiento en un proceso específico.

Hay que considerar que la ineficiencia de la bomba que mantiene el agua en recirculación provoca un ligero calentamiento, lo que puede dar por resultado para los sistemas que trabajan a temperatura ambiente en una temperatura mayor, ideal para el crecimiento microbiano, por esta razón siempre es recomendable adicionar un intercambiador que remueva el calor adicionado por la bomba.

4.3 Sanitización

Todos los sistemas de almacenamiento y distribución de agua se deben sanitizar.

Habrá que establecer la diferencia entre sanitizar que no implica la eliminación de todas las UFC y esterilizar que destruye toda forma de vida.

La sanitización más sencilla es por medio de calor. Los organismos Gram positivos no pueden sobrevivir en un medio tan pobre como es el agua purificada, y los Gram negativos por lo general no sobreviven a temperaturas mayores a 60°C. Una combinación de 85°C por dos horas son condiciones que con toda certeza podremos validar.

Para calentar el agua hay dos alternativas, con un tanque enchaquetado y con un intercambiador de calor.

Las chaquetas de calentamiento tiene el inconveniente de que eventualmente pueden contaminar el producto por picaduras, las soldaduras pueden llegar a fallar por contracciones y dilataciones térmicas, además, debido a la falta de turbulencia en el seno del tanque la transferencia de calor es pobre, y el tiempo de calentamiento puede ser muy largo.

Los intercambiadores de calor son menos susceptibles a contaminación cruzada, y tienen mayores coeficientes de transferencia de calor.

El tamaño de un intercambiador de calor está dado por el tiempo disponible para calentar, sanitizar y enfriar la toda la masa de agua, una alternativa es drenar parte del volumen de agua en el sistema.

La esterilización puede conseguirse empleando vapor vivo que deberá ser limpio, y es necesario que todo el sistema este diseñado para SIP, evitando bolsas de aire, elastómeros resistentes, tuberías adecuadamente soportadas, equipos aislados, sensores de temperatura, y drenabilidad del sistema.

Una alternativa a la esterilización con vapor es el emplear agua a una temperatura mayor a 100°C, como pudiera ser 120°C, lo que requiere una presurización del sistema.

El empleo del proceso SIP solo es recomendable cuando se maneja agua estéril.

Una alternativa para esterilizar el sistema es el uso del ozono.

El Ozono (O₃) es un alótropo del oxígeno, y es uno de los agentes oxidantes más fuertes disponibles.

A diferencia del cloro no tiene que penetrar las paredes celulares de los microorganismos, las ataca directamente oxidando la materia orgánica. El ozono mata 3,125 veces más rápido a *E. coli* que la misma concentración molar de cloro.

Adicionalmente el ozono destruye virus y reduce la materia orgánica oxidandola hasta CO₂.

Concentraciones de 0.2 a 0.5 ppm con un tiempo de contacto de diez minutos son suficientes para esterilizar agua con una gran carga microbiana.

Esta gran capacidad oxidante del ozono destruye los elastómeros, por lo que habrá que tener especial atención con los materiales no metálicos cuando se emplea ozono en sanitización. El buna N no resiste el ozono, y de menor reactividad a mayor se recomiendan los siguiente elastómeros: EPDM. vitón, por último, el más inerte es el teflón, pero su capacidad para sellar es limitada pues se deforma fácilmente. Los metales no tienen interacción con el ozono.

El ozono solo se emplea en la sanitización de la parte de almacenamiento y distribución, ya que, puede degradar las resinas de intercambio ionico, las membranas de los sistemas de osmosis inversa y los filtros.

La mayor parte del ozono generado para sanitización de agua se produce por el método de corona, consistente en aplicar una descarga eléctrica de alto voltaje entre dos electrodos aterrizados y separados por un dieléctrico, el oxígeno del aire circundante recibe la energía necesaria para reorganizarse y formar el ozono. Se debe emplear aire seco, y solo de 1 a 2% se convierte en ozono. Mayores rendimientos se obtienen empleando oxígeno.

Un método alternativo pero que requiere una mayor inversión, es el de Membrel, que genera ozono por electrólisis del agua.

El ozono generado por el método de corona se puede disolver en el agua empleando un eductor, o burbujearlo directamente en el fondo del tanque de almacenamiento. En el anexo 3 se muestra un arreglo posible para sanitizar con ozono.

Para evitar que el ozono afecte los procesos se adiciona una luz ultra violeta de 254 nm. pero con una intensidad 3 veces mayor que la que se emplea para efectos germicidas. La conversión del ozono a oxígeno es para efectos prácticos instantánea. Para la limpieza de las tuberías de distribución con apagar esta lámpara y recircular ozono por minutos es suficiente.

Se acostumbra inyectar el ozono al agua de manera continua, la cantidad de energía consumida es mínima y en cambio la calidad microbiológica es por lo general de 0 UFC. contra el costo adicional que implica un generador de ozono, sensores, automatización, una lámpara de luz ultra violeta y destructores de ozono para el venteo del tanque.

Una objeción de la aplicación del ozono es la interpretación de que el agua no debe tener sustancias añadidas que a juicio de algunos es para diferenciar el agua purificada y para preparación de inyectables de los grados bacteriostáticos. De cualquier manera el uso de este gas esta ampliamente difundido en agua purificada, pero se encuentra una gran resistencia en la aplicación para sanitización de sistemas de agua inyectable, al grado de no tener referencia en el país de un sistema validado de agua inyectable sanitizado con ozono.

4.4 Automatización

Es recomendable emplear un PLC dedicado a controlar y emitir alarmas en el nivel del tanque, control de la temperatura, secuencia de sanitización, control de la presión y algún otro requisito específico. Adicionalmente es recomendable un registrador de los principales parámetros en el sistema de almacenamiento y distribución como son la conductividad, y temperatura. La USP XXIV marca como obligatorio la determinación de TOC en línea.

Una alternativa de tecnología de punta es la comunicación del sistema de control con un ordenador para la adquisición y administración de datos, a lo que se le llama sistema SCADA.

La instrumentación mínima recomendable para una operación segura es interruptor de alto nivel para evitar derrame del tanque, interruptor de bajo nivel para evitar que la bomba trabaje en seco.

Control de temperatura en el “loop” de dos puntos con banda muerta por medio de una válvula que abre o cierra totalmente, tanto para sanitización como para conservar la temperatura del sistema en condiciones de operación.

La determinación de los parámetros de calidad del agua se pueden realizar fuera de línea y registrarse manualmente en una bitácora.

4.5 Información de puntos de uso

Es necesario identificar cada uno de los lugares donde se empleará agua (puntos de uso), anotando para cada uno de ellos ubicación, descripción, por ejemplo: tarja, lavadora, llenado de tanque etc., temperatura presión y flujo requerido.

Para dimensionar las tuberías es necesario, además del recorrido, al menos saber cual será la demanda máxima en flujo del sistema, en otras palabras cuantos puntos de uso se emplearán simultáneamente.

Una manera más detallada de evaluar la demanda es tabular el volumen consumido por hora, las veinticuatro horas del día por punto de uso, lo que nos permitirá saber que tiempo hay disponible para sanitización cuando no hay consumo, que puntos de uso se emplearan simultáneamente.

4.6 Volumen del Tanque

El saber que volumen de agua se consume diariamente nos permitirá determinar el volumen del tanque almacenamiento considerando que:

- Siempre es más barato tener un tanque de almacenamiento grande que un sistema de generación grande.
- Que el nivel en el tanque es el resultado de lo que se alimenta de manera continua y lo que se consume.
- Que la alimentación al tanque es continua las 24 h. del día.
- Que es recomendable tener una capacidad de sobra para poder operar por un determinado tiempo en caso de que el sistema de generación no este funcionando y crecimiento futuro.
- Que el tanque no se emplea al 100% de su capacidad.
- Que no es posible vaciar todo el tanque, existe un nivel mínimo necesario para que opere la bomba sin cavitación, y llenar al mismo tiempo la tubería.

4.7 Recorrido de la línea de distribución

En caso de no existir dibujos isométricos del recorrido de la tubería de distribución, es necesario un dibujo en planta, ubicando el tanque de almacenamiento y los puntos de uso complementando esta información con un corte con elevaciones.

Para el trazado preliminar de la trayectoria de las tuberías se debe considerar por donde corren los grupos de tuberías dando prioridad a la del agua de proceso sobre las de servicios, los recorridos se recomiendan paralelos a los ejes del edificio.

Finalmente, será necesario realizar un levantamiento verificando elevaciones, interferencias, ubicación de equipos, boquillas etc. pues usualmente existen imprevistos aun con la mejor de la información previa.

4.8 Documentación

La documentación del sistema de agua deberá ser amplia, en la parte de validación incluimos un listado recomendable. Tanto el diseñador, el constructor, auditores y usuario deberán estar de acuerdo en los documentos a incluir y los formatos de esta.

La regulación mexicana exige que la documentación sea en idioma español.

Capítulo 5

Especificaciones y Criterios de diseño

5.1 Material

La regulación vigente demanda que los materiales deben ser inertes al producto, en este caso agua.

El agua altamente pura es muy ávida de iones, fenómeno que en inglés se llama “hungry water”, y por lo tanto resulta altamente corrosiva.

Las tuberías de plásticos como el PVC o polipropileno tienen el inconveniente que no las hay disponibles en uniones sanitarias, presentan ranuras, o se tienen que pegar con cementos que por lixiviación posteriormente afectan la calidad del agua. Adicionalmente la temperatura máxima de operación de estos materiales esta muy por debajo de las temperaturas usuales de sanitización.

A ultimas fechas existe un plástico de alto rendimiento llamado PVDF, el cual puede soportar temperaturas hasta de 120°C, es rastreable, y las uniones por termofusión son lisas al interior. La rugosidad de este material es del orden de 10 micro-pulgadas.

Un inconveniente de todos los plásticos es que con la luz ultravioleta envejecen, y que no son sólidos reales, sino líquidos de una elevada viscosidad, por lo que con el tiempo se deforman requiriéndose mayor cantidad de soportes para la tubería.

En México existen varias tuberías de distribución de agua farmacéutica en PVC, que datan de varios años, cuando la regulación y los recursos técnicos no eran tan extensos.

A la fecha no conozco ninguna instalación en PVDF.

De los aceros inoxidable disponibles en el mercado, se consiguen con facilidad los tipos 304, 304L, 316 y 316L, el grado L quiere decir bajo carbono.

El contenido de carbón en el acero inoxidable es de vital importancia, ya que, durante el proceso de soldadura a temperaturas mayores de 1,000°C favorecen la formación de granos de carburos, que posteriormente serán puntos de inicio de corrosión, de lo anterior surge la recomendación que el acero a emplear en instalaciones farmacéuticas y en general para alimentos sea preferentemente L.

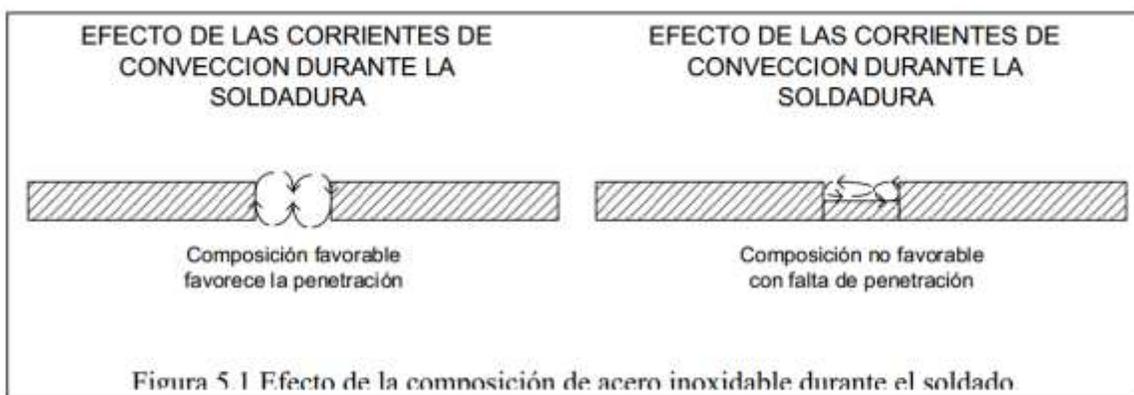
La diferencia entre el acero inoxidable 304 y el 316 es el Molibdeno, al que se le atribuye una mayor resistencia a la corrosión del acero inoxidable 316. La Tabla 5.1 muestra la composición de diferentes tipos de acero inoxidable.

Tabla 5.1				
Composición en porcentaje de los aceros inoxidable austeníticos más comunes				
Grado:	304	304L	316	316L
Carbón	0.08 Max.	0.035 Max.	0.08 Max.	0.035 Max.
Manganeso	2.00 Max.	2.00 Max.	2.00 Max.	2.00 Max.
Fósforo	0.040 Max.	0.040 Max.	0.40 Max.	0.40 Max.
Azufre	0.030 Max.	0.030 Max.	0.030 Max.	0.030 Max.
Silicio	0.75 Max.	0.75 Max.	0.75 Max.	0.75 Max.
Níquel	8.00-11.00	8.00-13.00	10.0-14.0	10.0-15.0
Cromo	18.0 – 20.0	18.0 – 20.0	16.0-18.0	16.0-18.0
Molibdeno	--	--	2.00-3.00	2.00-3.00
Titanio	--	--	--	---

La mejor resistencia a la corrosión frente al agua purificada la tiene el acero inoxidable 316, y si el sistema tendrá preferentemente uniones soldadas, la mejor elección será el acero 316L.

El azufre juega un papel especialmente importante en el proceso de soldadura, una elevada cantidad de azufre puede resultar en la formación de carburo de azufre, en la actualidad varios de los fabricantes de “tubing” pueden cumplir con una especificación máxima de 0.017% lo que resulta en un menor riesgo de soldaduras rechazadas.

Cuando se soldan dos piezas de acero inoxidable cuya composición es muy diferente el calor en el proceso de soldadura da por resultado una soldadura no uniforme. Fig. 5.1



No solo basta con cumplir una composición determinada, las diferentes estructuras cristalinas del acero inoxidable se relacionan con la resistencia a la corrosión, es por eso que se prefieren las piezas forjadas sobre las fundidas.

Los fabricantes de válvulas de diafragma pueden ofrecer piezas de forja y piezas de fundición. En el caso de bombas desafortunadamente no hay elección y solo se

consiguen equipos troquelados que son más resistentes a la corrosión, a pesar de que, no lo son tan robustos como los de fundición.

Con el fin de validar los sistemas y para reducir la probabilidad de soldaduras rechazadas, hoy en día se exigen certificados de materiales (MTR's), que incluyen el análisis de la colada del acero inoxidable.

Cuando se emplean aceros inoxidables en tuberías de procesos, es necesario antes de correr las primeras pruebas darles un tratamiento con un ácido que forme óxidos, llamado pasivación.

La pasivación consiste en la formación de una capa de óxido de cromo inerte al mismo tiempo que se remueve el hierro libre, este proceso le da al acero inoxidable la resistencia a la corrosión.

El método más común para pasivar consiste en recircular una solución de ácido nítrico con cierta temperatura.

La norma ASTM A 967-96 describe una técnica para pasivar con ácido cítrico el cual tiene la ventaja conseguirse en grado alimenticio, ser biodegradable y se puede verter después de neutralizarse directamente al drenaje.

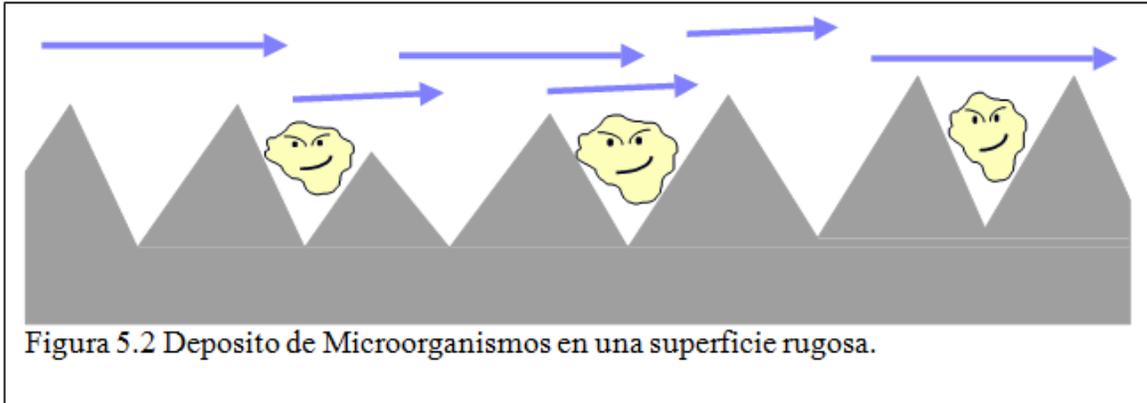
Una secuencia típica de pasivación consiste en:

1. Lavado con detergente alcalino, concentración y temperatura según recomendaciones del fabricante por 45 minutos.
2. Primer enjuague con agua purificada a temperatura ambiente por 15 minutos
3. Enjuague con agua purificada hasta que el pH del agua sea similar al del agua de alimentación.
4. Drenar el agua del sistema
5. Recircular una solución de ácido cítrico al 7% a 49°C por 60 minutos
6. Verificar formación de capa pasiva
7. Si la prueba de pasivación fue positiva, drenar el sistema recolectando la solución ácida
8. Neutralizar la solución ácida con hidróxido de amonio.

Siempre es de vital importancia tener una prueba cualitativa o cuantitativa de que se a formado la capa pasiva. Entre las pruebas cualitativas tenemos la cámara salina y el ferroxil. Entre las pruebas cuantitativas tenemos la medición de diferencia de potenciales de oxidación y la espectroscopia de Auger.

5.2 Acabado de superficie

Una superficie rugosa favorece un mayor depósito de bacterias, al mismo tiempo que su limpieza resulta más difícil, una superficie rugosa provoca una mayor caída de presión en un flujo de fluido, la corrosión siempre resulta más fácil en superficies rugosas que en lisas.



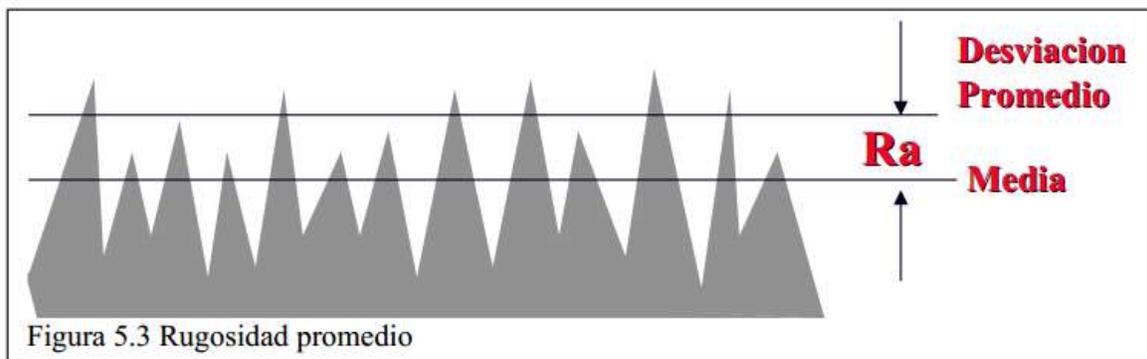
Hablando de acero inoxidable el término “grit” es común para referirse al acabado superficial.

Estrictamente “grit” es el número de malla que retiene las partículas de un abrasivo, así si la malla 180 retiene el abrasivo que será 180 “grit”.

Estos abrasivos medidos en “grit” se emplean para pulir el acero inoxidable; tanques, tubería, bombas etc. y dan una idea del acabado que se obtiene.

El resultado del pulido mecánico empleando abrasivos depende de el tiempo, presión y patrón de pulido, por lo que empleando un mismo abrasivo de un determinado “grit” no siempre se llega al mismo resultado.

Una manera más precisa de determinar el pulido es midiendo la rugosidad promedio de una pequeña línea en la superficie empleando un rugosímetro o perfilómetro. Esta rugosidad promedio se puede medir en micro pulgadas o micrómetros. La rugosidad promedio es el promedio aritmético de las desviaciones a partir de la media Fig. 5.3



Grit	Ra [μin]	Ra [μm]
150	32	0.8
180	20	0.5
180 + EP.	15	0.4
240	15	0.4
240 + EP	10	0.25

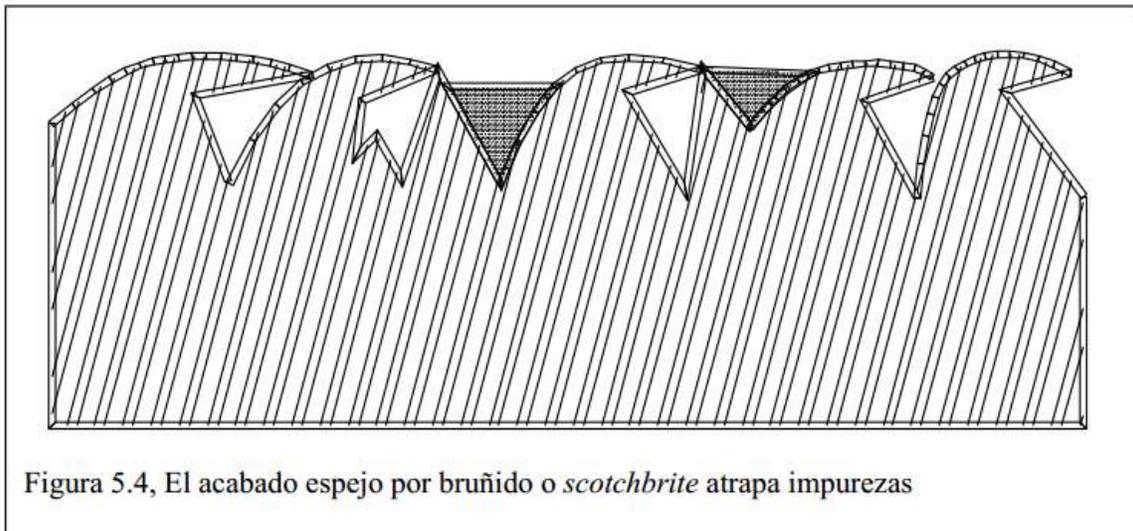
EP = Electropulido,

Datos pueden variar de según el proceso de pulido

$Ra[\mu\text{in}]/40 = Ra[\mu\text{m}]$

Como la rugosidad promedio se determina en una línea muy pequeña de la superficie, es necesario adicionalmente especificar si los valores serán máximos o promedio, con el inconveniente de los valores promedio pueden ser el resultado de zonas de baja calidad con zonas altamente pulidas.

Existe un término llamado acabado espejo que se refiere al acero inoxidable con una superficie altamente lustrosa que refleja la luz. Este acabado no es necesariamente sanitario, ya que una superficie brillante se puede conseguir por bruñido que consiste en frotar la superficie con paños o fibra *scotchbrite*, lo que provoca a nivel microscópico que las crestas de material se doblen atrapando impurezas Figura 5.4.



El electropulido es una técnica para remover metal de la superficie por inmersión en un baño ácido empleando electricidad.

Se puede conseguir una misma rugosidad empleando pulido mecánico o electropulido con la ventaja de que el electropulido produce crestas redondeadas, y aumenta la relación de Cr/Fe en la superficie metálica, el Cr se relaciona con la resistencia a la corrosión, mientras que el hierro es fácil de corroer.

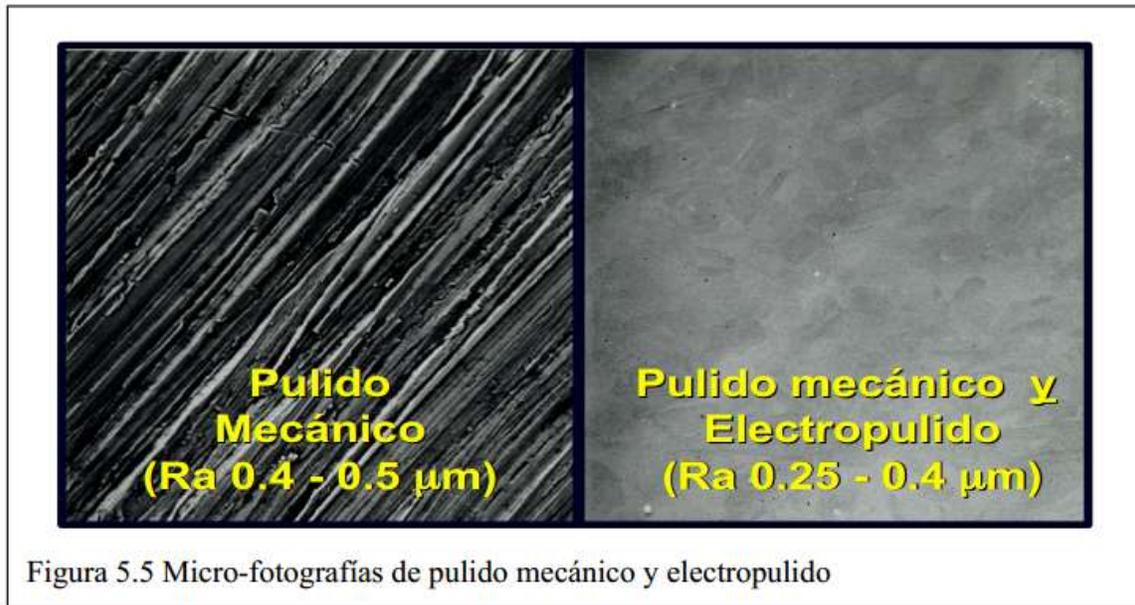


Figura 5.5 Micro-fotografías de pulido mecánico y electropulido

La norma 3A determina que para que una superficie se considere sanitaria el mínimo aceptable es un pulido 150 “grit” con una rugosidad máxima de 32 μm , en la industria farmacéutica suelen emplearse pulidos mayores según el criterio de que el diámetro promedio de una bacteria es de 30 μm , por que un pulido 180 “grit” con una rugosidad máxima de 20 μm brinda buenos resultados.

Para agua inyectable se acostumbra a emplear tubería electropulida con una rugosidad máxima de 15 μm . La mejor tubería disponible comercialmente es con una rugosidad de 10 μm máxima.

Es importante que se especifique la rugosidad en unidades de longitud y que este criterio aplique para cada componente del sistema en contacto con el producto.

El acabado en superficies exteriores se especifica cuando se lave a chorro de agua los equipos, sin embargo esta práctica no es común en sistemas de agua, y aun más comúnmente las tuberías de agua son aisladas por lo que el acabado exterior no importa. Si las tuberías no fuesen aisladas, una razón por la cual se pudieran especificar con pulido externo es la apariencia.

5.3 Tubería

En la industria química de proceso es común el uso de tubería cuyo espesor de pared se denomina por cédulas. Pero la tubería de cédula tiene tolerancias dimensionales muy amplias, lo que da por resultado soldaduras muy burdas. Adicionalmente no hay disponible en el mercado tubería de cédula con acabados pulidos.

La tubería formada a partir de lámina de calibre se le llama “tubing”, existen diferentes normas para “tubing” entre las que podemos nombrar: SWG; ISO y DIN, cada una de estos con sus propias dimensiones y acabados.

En México es más sencillo conseguir “tubing” norma SWG, la medida corresponde al diámetro externo.

El “tubing” se puede fabricar con costura o sin costura, pero esto no implica que a simple vista se aprecie la costura.

“tubing” con costura fabricado a partir de una lámina tiene mejor geometría y composición química, la costura es desaparecida por planchado y pulido.

Para medidas menores a 1/2” resulta más barato fabricar el “tubing” por proceso de extrusión, a pesar de que, la geometría y composición química puede no ser la adecuada.

Las normas para “tubing” SWG en cuanto a dimensiones están contenidas en el ASTM A270 y A269.

**TABLA 5.3
MEDIDAS DE “TUBING” SWG**

Medida Nominal	Diámetro Externo		Espesor de pared		Tamaño de unión clamp
	Pulgadas	Mm	Pulgadas	Mm	
1/4”	0.250	6.35	0.035	0.89	3/4”
3/8”	0.375	9.52	0.035	0.89	3/4”
1/2”	0.500	12.70	0.065	1.65	3/4”
3/4”	0.750	19.05	0.065	1.65	3/4”
1”	1.000	25.40	0.065	1.65	1 1/2”
1 1/2”	1.500	38.10	0.065	1.65	1 1/2”
2”	2.000	50.80	0.065	1.65	2”
2 1/2”	2.500	63.50	0.065	1.65	2 1/2”
3”	3.000	76.20	0.065	1.65	3”
4”	4.000	101.60	0.083	2.11	4”
6”	6.000	152.40	0.109	2.77	6”

Para garantizar que el “tubing” tenga las características de limpieza requeridas este deberá ser enjuagado con los químicos necesarios para remover impurezas del proceso de fabricación y, finalmente, con agua desionizada y secado.

Cada tramo de tubería deberá estar tapado en los extremos en bolsa individual de plástico, grabado en su exterior con el nombre del fabricante, la norma ASTM correspondiente y el número de colada y en un empaque que garantice su integridad en almacén.

El “tubing” es considerado comúnmente para los sistemas de baja presión bajo la norma ANSI/ASTM A403-78 clase CR bajo la norma de MSS (manufacturer standardization society) SPP 43 para cédula 5S. Con presiones nominales (nominal pressure rating) de 225 psi @ 100 °F y 150 psi @ 440°F, lo que cubre la inmensa mayoría de los procesos sanitarios incluyendo sistemas farmacéuticos.

5.4 Método de unión

Existen varias uniones higiénicas entre ellas tenemos los de rosca y tuerca diseñadas en Europa entre las que destacan las SMS y DIN.

En general las uniones roscadas fabricadas de acero inoxidable pueden sufrir un fenómeno que no tiene traducción al español, en inglés es “galling” y le llaman empiojamiento. Este fenómeno consiste en que parte del metal se pasa de una pieza a otra, mezclándose entre sí dañando la pieza y dependiendo de la severidad puede resultar imposible la separación de las roscas.

La unión DIN tiene la ventaja de que la parte macho al ser cónica se alinea fácilmente

La selección más común es la férula clamp, que son dos piezas idénticas con un empaque y unidas por una abrazadera

Las uniones clamp son más económicas que las uniones DIN o SMS, no tienen hembras ni machos, pero por otro lado no son tan fáciles de alinear, ni tan robustas. Además, los empaques dependiendo del troqué en la abrazadera pueden no sellar al ras del diámetro interior de la tubería o bien extenderse al interior del tubo.

Los empaques tienen el inconveniente que con el tiempo se hacen viejos o pueden fugar por gran variedad de razones.

Las soldaduras nunca fugan razón por la que es preferible este tipo de unión, además, de ser más baratas, pues una unión clamp requiere de dos soldaduras, dos férulas, un empaque y una abrazadera.

El método para soldar el “tubing” es llamado GTAW (Gas Tungsteng Arc Welding)³, ó comúnmente TIG (Tungsten Inert Gas)⁴. En el proceso manual el soldador mueve el “torch” de soldado sobre la tubería. En el método de soldadura orbital el “torch” es instalado en una máquina que lo hace girar y que a la vez abraza los dos extremos de tubería. La tubería permanece fija mientras que la máquina gira alrededor en órbitas soldando.

El proceso ocurre de manera autógena, es decir, sin material de aporte, simplemente el material se funde mezclándose entre sí. La soldadura se realiza en una atmósfera inerte para proteger el metal de la oxidación debido a la alta temperatura que se alcanza.

Los requerimientos sanitarios requieren que las soldaduras sean limpiables por proceso CIP, esta tecnología demanda no existan grietas donde las bacterias pudieran crecer o el producto pudiera quedar atrapado haciendo la limpieza imposible.

En el caso de agua de alta pureza la soldadura debe afectar lo menos posible la estructura química del acero inoxidable, con el fin de conservar la resistencia a la corrosión.

Cuando los cordones de soldadura son accesibles se pueden pulir con abrasivos, consiguiéndose buenos acabados, pero la mayoría de las soldaduras son inaccesibles, por lo que es necesario un buen control del proceso de soldadura.

La soldadura manual es muy dependiente del operador y sujeto a errores, para evitar estas peculiaridades se prefieren las máquinas orbitales automáticas, que son controladas por microprocesadores que una vez programadas se consigue una gran reproducibilidad.

³ Soldadura de arco con electrodo de tungsteno en gas

⁴ Soldadura con electrodo de tungsteno en gas inerte

5.5 Elastómeros

Los elastómeros son todos aquellos materiales sintéticos similares al caucho. Su principal característica consiste en poder deformarse dentro de ciertos límites recuperando su forma original. Los elastómeros son ampliamente utilizados en la construcción para amortiguar vibraciones, para sellar, como material de empaque, para construir piezas resistentes a la abrasión, corrosión, etc. En los equipos para manejo de líquidos biológicos tienen su principal aplicación como juntas o empaques que evitan fugas.

De los elastómeros disponibles, prácticamente todos ellos son inertes al agua pero cada uno tiene sus limitaciones de temperatura. (Ver tabla 5.4)

El ozono es un fuerte agente oxidante, que ataca al buna, en el caso del EPDM y vitón la resistencia depende de cada fabricante, teflón y silicón son perfectamente resistentes.

Un inconveniente de los elastómeros negros, (NBR, EPDM y vitón) es que se confunden fácilmente, lo que hace difícil su control, es muy recomendable que se marquen los empaques con un código de color y número de parte. Adicionalmente por erosión, envejecimiento u ozono, estos materiales desprenden partículas negras.

El silicón es muy suave, fácilmente se puede pellizcar.

El teflón no es un elastómero, las juntas de teflón sellan hasta una presión menor, pero es el más inerte.

Con el fin de dar una mayor vida a los sellos de teflón, hay empaques con alma de elastómero, lo que mejora sus características de sellado.

Para aplicaciones de alta temperatura con vapor, existe un nuevo material que es una mezcla de teflón con acero inoxidable que excelentes características mecánicas y de resistencia a la temperatura.

No hay que olvidar que los elastómeros no solo se usan para empaques clamp, los sellos de las bombas, las juntas en los tanques, diafragmas de las válvulas etc. están hechos de los mismos materiales y la selección deberá ser con los mismos criterios.

Producto	NBR	EPDM	silicón	Vitón	Teflón
Agua y soluciones acuosas < 70°C	3	4	3	2-4	3-4
Agua caliente y vapor < 130°C	1	4	2	--	3-4
Ozono a condiciones atmosféricas	1-2	4	4	3-4	3-4
ácidos no oxidantes < 80°C	1-2	3	1-2	2	3-4
Sosa diluida < 100°C	2	4	2	2	3-4
Productos lácteos	3	3-4	3-4	--	3-4

1 Mala elección

2 Muy limitado

3 viabilidad normal

4 La mejor elección

-- No recomendado por otras razones

Es importante remarcar que para la misma denominación de un material, por ejemplo, EPDM existen diferentes versiones, como la industrial y la aprobada por FDA que regula básicamente la composición del material, CFR 177.1550, 177.26000 artículos de hule en contacto con alimentos.

La USP 23 define una serie de pruebas para determinar las respuestas biológicas a diferentes elastómeros y plásticos que se emplean en implantes y otros dispositivos médicos.

Es recomendable que todos los elastómeros empleados cumplan con la sección 88 prueba de reactividad en vivo para plásticos clases I a IV, pero, pocos son los fabricantes que pueden otorgar este certificado.

El fabricante de válvulas de diafragma Saunders puede otorgar diafragmas rastreables y certificados USP, y FDA.

5.6 Accesorios

Los accesorios como codos, tes, reducciones etc., además, de cumplir con la misma composición del material y acabado que el “tubing”, también, deberán tener tolerancias de fabricación y dimensiones sean según ASME BPE, incluyendo número de colada marcado permanentemente.

Cada accesorio deberá ser desengrasado de los lubricantes de fabricación, enjuagado con agua desionizada, con tapones en ambos extremos y en un empaque que lo resguarde del medio ambiente.

Para reducir la pierna muerta (sección de tubería con líquido estancado) se prefiere el uso de tes de rama corta para instrumentos.

5.7 Diseño CIP y SIP

Por motivos legales, ventajas de proceso y moralmente las tuberías de proceso se tienen que lavar, y para evitar el desarmar tuberías, estas se pueden diseñar para proceso de limpieza insitu CIP.

Para los casos de procesos estériles existe el proceso de esterilización con vapor in situ SIP, el cual es muy similar al diseño CIP, pero adicionalmente habrá que considerar la dilatación térmica de las tuberías, trampas de vapor a lo largo de la línea, venteos de aire y drenes de condensados.

Para esterilizaciones in situ, ASME BPE recomienda vapor a 130°C por 100 minutos.

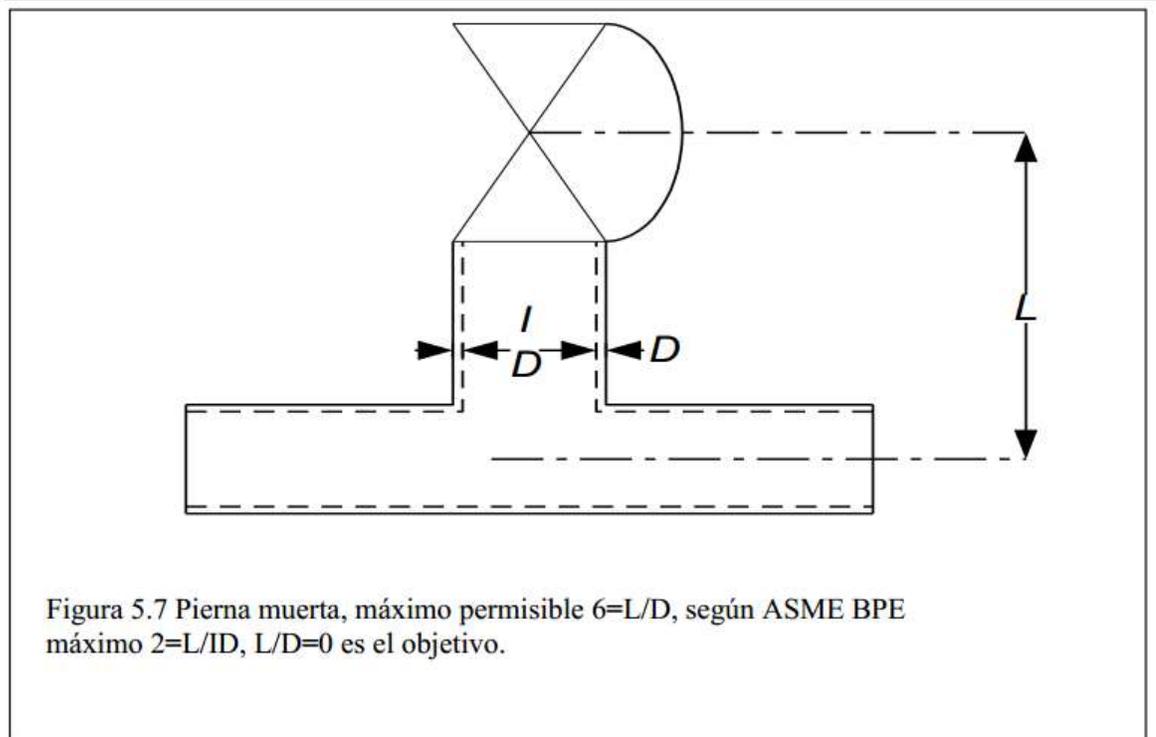
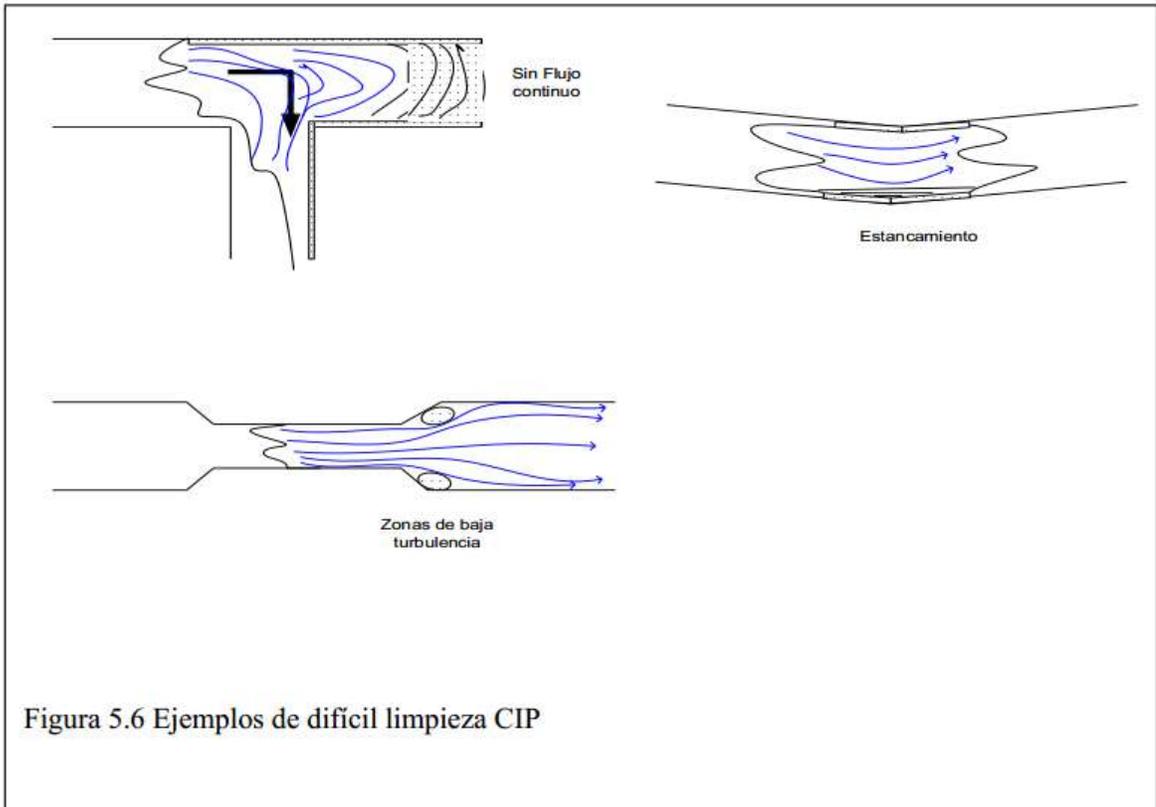
Cuando se esta desarrollando una ingeniería de proceso, se deberá tener en cuenta que los materiales y equipos deben de cumplir con las condiciones de proceso, y con los requerimientos de limpieza o esterilización.

Estos son algunos de los criterios de diseño para tuberías aptas para proceso CIP:

- Sin recorridos horizontales y superficies internas horizontales
- Con un 1/8" de inclinación hacia los puntos bajos por cada pie de recorrido.
- Los equipos deberán ser capaces de drenar por si solos, y deberán existir salidas para drenar en todos los puntos bajos del sistema.
- Los equipos y arreglos de tuberías no deberán tener bolsas o zonas de poco flujo donde las impurezas se puedan acumular. Figura 5.6
- Las superficies de los equipos deben estar diseñadas de tal manera que todas las partes húmedas sean accesibles a las soluciones de limpieza.
- No deberán existir roscas expuestas a los líquidos en proceso.
- Para que las soluciones de limpieza tengan un buen efecto, deberán circular a una velocidad entre 1.5 y 3 m/s.
- En la medida de lo posible los ángulos internos de los equipos deberán ser redondeados a un radio de 1/8 mínimo.
- Los equipos que pudieran fugar lubricantes como rodamientos, motorreductores sobre el producto, deberán ser equipados para prevenir la posibilidad de contaminación.
- Los lubricantes que incidentalmente puedan estar en contacto con el producto como lubricantes de o-rings deberán tener aprobación FDA para lubricantes con contacto incidental con alimentos.
- Los empaques no se deberán deformar en condiciones de operación o limpieza.

- Cualquier rama de tubería con agua estancada es una pierna muerta, que es un arreglo de tuberías no deseable, pues el agua estancada promueve el crecimiento bacteriano, y no es posible limpiarlo durante los ciclos de sanitización.
- Muchas veces resulta imposible eliminar las piernas muertas, razón por la cual al iniciar un proyecto es necesario definir la máxima pierna muerta que aceptaremos. 6 veces el diámetro es el máximo aceptado comúnmente, según ASME BPE 2 veces el diámetro interno es el máximo validable, pero con los elementos disponibles en el mercado es posible llegar a cero en la mayoría de los casos.
- Las tuberías deberán de contener la menor cantidad posible de producto, lo que se consigue simplificando el recorrido y reduciendo diámetros.
- Los puntos de unión en un sistema de tubería de dos productos incompatibles como vapor y agua, sanitizante y producto etc. deberán estar separados por un sistema a prueba de mezcla como puede ser: a) Una pieza removible, b) Una placa diversora, c) Una doble válvula y venteo y d) Una válvula a prueba de mezcla.
- No es recomendable el uso de “by-pass” (tuberías que rodean) en válvulas de control, trampas de vapor etc.
- Debido a que no son drenables no es recomendable el uso de válvula de no retorno.
- En todos los recorridos horizontales se deberán emplear reducciones excéntricas.
- Los dobleces de “tubing” deberán ser a un mínimo de 2.5 veces el diámetro nominal para evitar deterioros de la superficie interna.
- En caso de instrumentos rellenos con líquidos, el diseño deberá evitar la contaminación de los fluidos de proceso.
- Esta prohibido el uso de colas de cochino (conexión de tubería que da un pequeño círculo y que se emplea para conectar manómetros) y en la medida de lo posible se deberán evitar las válvulas de aislamiento para los instrumentos.

El anexo 2 muestra una serie de arreglos recomendables para diseño CIP.



Capítulo 6 Equipos

6.1 Bombas

Al ser el agua un fluido poco viscoso, la primera selección es una bomba centrífuga.

La organización 3A, ha evaluado constantemente las bombas y basados con criterios de limpieza autorizan a los diferentes fabricantes a emplear su emblema 3A, así una buena especificación es que el equipo a utilizar sea estampado 3A.

Bombas sanitarias las hay en versión motobomba, que son aquellas que el motor va directamente acoplado a la bomba sin necesidad de cople. Estos equipos son económicos, pero tienen el inconveniente que el cambio de motor a una potencia mayor está limitado.

Para el agua purificada un sello mecánico sencillo da buenos resultados, pero al ser el sello una parte de desgaste, la elección de materiales duros como carburo de silicio o tungsteno limitará las partículas que se van al líquido.

Los sellos mecánicos sencillos de uso sanitario pueden permitir ocasionalmente el ingreso de aire, por lo que en el uso para productos estériles se emplea un sello doble lubricado con el mismo producto, lo que crea una barrera estéril.

Las bombas farmacéuticas requieren de una salida para drenar en la parte baja, y en caso de ser esterilizadas con vapor la descarga deberá estar a 45° para impedir la formación de bolsas de aire.

6.2 Intercambiadores de calor

Al no ser totalmente drenables los equipos de placas tienen un uso limitado.

Para equipos de tubo y coraza, estos deberán llevar el fluido limpio del lado de tubos y siempre a una presión mayor que el fluido de servicio para que en caso de una fuga esta siempre ocurra hacia el lado sucio. Para eliminar la posibilidad de que por falla en los empaques el líquido de servicio contamine el producto se emplea un doble espejo.

Para adicionar pequeñas cantidades de calor al sistema, como es el caso de conservar la temperatura, resultan muy prácticos, de fácil instalación y control los intercambiadores eléctricos.

Cuando se especifican los intercambiadores de calor, con el fin de reducir la inversión en el equipo, se acostumbra que la temperatura a alcanzar se consiga en varios pasos, así, por ejemplo, un equipo pequeño después de algunas horas podría alcanzar la temperatura de sanitización.

6.3 Tanques

Los tanques pueden ser horizontales o verticales.

Detalles de construcción de tanques se pueden encontrar en el anexo 2.

Cuando el venteo de un tanque está restringido por un filtro esterilizante, es necesario diseñarlos para un vacío total, evitando así el riesgo de que se colapsen.

Con el fin de confirmar que las paredes internas del tanque se bañen perfectamente con las esferas de limpieza existe una prueba llamada de riboflavina.

6.4 Válvulas

De la gran variedad de válvulas, las de diafragma de vertedero presentan ventajas, ya que, el diafragma aísla el interior de cuerpo conservando la esterilidad, son drenables y lavables por proceso CIP.

6.5 Instrumentación y Control

La instrumentación y control cumple con las siguientes funciones:

- 1) Regular la operación de los equipos y componentes
- 2) Medir y registrar el funcionamiento de los equipos
- 3) Medir y registrar la calidad del producto

La filosofía que rige la instrumentación consiste en definir lo que son variables críticas, que son aquellas variables que están directamente relacionadas con la calidad del producto o proceso. Todos los instrumentos críticos deberán ser validados.

La documentación incluye; calibración, procedimientos de mantenimiento, registros, procedimientos para muestreo y análisis, así como interpretación de los resultados y tendencias.

Una vez definidas las variables críticas, hay que definir cuales serán las condiciones de operación, que servirán para especificar los equipos e instrumentos (sin olvidar las condiciones de limpieza o esterilización) y saber que nuestro sistema opera correctamente.

Por arriba del intervalo de operación existe un nivel de alerta, el cual nos permite realizar acciones correctivas.

Finalmente, está el límite de aceptación después del cual el agua tiene que ser rechazada.

En la versión XXIII revisión 2 de la USP, se especifica que la medición de TOC debe ser en línea, la farmacopea en nuestro país no presenta ninguna observación si las

mediciones se deben realizar en línea, por lo que durante la definición del proyecto se debe determinar que mediciones serán en línea, cuales en laboratorio y cuales por ambos métodos.

Los instrumentos seleccionados deben ser sanitarios, soportar las condiciones de sanitización, esterilización y pasivación, en caso contrario simplemente se remueven durante estos tratamientos.

6.5.1 Conductividad

La conductividad está directamente relacionada con la concentración de los iones, y es una medida de la calidad del agua especificada en la farmacopea, el uso de una celda de conductividad en línea puede evitar esta determinación en laboratorio, y para el caso de la USP XXIII revisión 2 la medición de conductividad substituye la determinación de varios iones individualmente.

En caso de que se supere el límite de conductividad establecido por la farmacopea, es necesario desechar el agua, en sistemas automáticos, resulta sencillo establecer una alarma a un nivel previo que permita realizar una corrección, y otra para desechar el agua cuando esta no es de la calidad requerida.

Las celdas de conductividad requieren estar siempre inundadas para su correcto funcionamiento.

6.5.2 Carbono orgánico total (TOC)

Es una medida de las impurezas orgánicas en el agua, existe una prueba alternativa que es la de sustancias oxidables.

En los casos en los que el TOC se mida en línea este debe estar colocado en la tubería al retorno al tanque, así aseguramos que ni el tanque de almacenamiento ni en la tubería de distribución hay problemas relacionados con esta variable.

6.5.3 pH

Es una variable que tiene límites establecidos en la farmacopea.

Los electrodos para medir pH en línea presentan el problema de que una porción de agua queda estancada en el electrodo, que requieren recalibración frecuente o se pueden romper con facilidad, razones por las que generalmente esta variable se mide en laboratorio.

6.5.4 Ozono

Cuando se emplea ozono para sanitizar, es necesario medir la concentración de ozono en un punto representativo, y después de la lámpara ultra violeta para asegurar que esta cumple con la función de destruirlo.

Se recomienda confirmar frecuentemente la confiabilidad de las mediciones en línea con pruebas de laboratorio.

6.5.5 Flujo

Un medidor de flujo volumétrico sanitario por excelencia es el electromagnético, desafortunadamente debido a la baja conductividad del agua este no se puede emplear.

La selección más común para medir flujo es el medidor másico de coriolis.

Una alternativa más cara es un medidor de flujo ultrasónico.

Dado que la velocidad en las tuberías es de vital importancia para evitar la formación de la biocapa, al menos durante las pruebas de arranque se deberá medir el flujo en las tuberías en las diferentes condiciones de consumo de agua, con el fin de corroborar que siempre se está trabajando a un flujo turbulento.

6.5.6 Temperatura

Esta variable se relaciona directamente con la facilidad o dificultad para crecimiento de los microorganismos. Es una de las condiciones de operación en los ciclos de sanitización (aun en sanitizaciones con ozono la temperatura juega un papel importante), o esterilización.

Generalmente la temperatura se mide en varios puntos.

6.5.7 Presión

Por lo general no es una variable crítica, pero resulta útil para tener una idea del funcionamiento de la bomba centrífuga, ciertos equipo como lavadoras requieren una presión alta y constante para su funcionamiento, en estos casos hay que medir la presión y controlarla.

6.5.8 Control

Se puede tener alguno de los siguientes niveles de control:

- a) Manual, en este las mediciones pueden ser en línea con indicación en campo o en laboratorio, un operador debe llevar una bitácora y las operaciones a realizar dependiendo del valor de la variable serán realizadas únicamente por el operador. Este tipo de sistemas son de bajo costo pero requieren una intensa labor cotidiana, y de depender totalmente de la naturaleza humana.
- b) Semiautomático Este arreglo incluye tableros de control, lógica de relevadores, indicación local con registro, puede combinar mediciones en línea o no. En estos sistemas sigue siendo importante la supervisión de un operador, pero, con menos trabajo que en un sistema manual.

- c) Automático emplea computadoras (controladores lógicos o distribuidos), que colectan datos, realizan las acciones correctivas, generan registros, reportes de alarmas, de funcionamientos del sistema, es posible en pantallas verificar la operación de los equipos etc. Este arreglo requiere poca intervención del operador durante la operación, pero demanda más mantenimiento y personal capacitado.
- d) Sistema integrado a una red de control, este arreglo permite una supervisión y operación desde una locación donde se controlan varias partes de la planta.

En la selección del sistema de control debemos tomar en cuenta el número y tipo de entradas y salidas requeridas, expansión en un futuro, funciones estadísticas y matemáticas, reportes, y funciones de control.

La programación empleada, se puede dividir en bloques que involucren solo variables críticas para efecto de validación, de lo contrario todo el programa tendrá que ser validado.

6.6 Filtros

Los filtros empleados en los venteos deberán ser absolutos de 0.22 micras y que no desprendan fibras. Debido a la alta humedad se prefieren hidrofobicos, como doble medida de seguridad se pueden equipar con una carcasa calentada por vapor o electricidad para evitar que se bloqueen por condensación de agua en su superficie.

6.7 Discos de ruptura

Se prefieren los discos de ruptura sobre las válvulas de alivio, debido a la pierna muerta que esta pueden tener. El disco y porta disco deberán ser sanitarios y estar lo más posible al ras de la pared interna del tanque.

El uso de discos de ruptura puede evitar el uso de tanques diseñados para presión o vacío.

Capítulo 7

Opciones de Almacenamiento y Distribución

En este capítulo discutiremos las generalidades sobre los diferentes arreglos de almacenamiento y distribución. Una selección de las alternativas tomadas de “Pharmaceutical baseline” constituye el anexo 3 con breves comentarios.

Un sistema óptimo mantiene la calidad del agua en los límites establecidos, (que no necesariamente es la misma calidad con la que se generó), entrega el líquido a los puntos de uso en la temperatura y presión requeridos, minimiza los costos de inversión y operación.

En los arreglos se debe procurar que los volúmenes de agua a calentar o enfriar sean lo mínimos, y sobre todo reducir el riesgo de contaminación microbiológica. Para reducir dicho riesgo el agua se mantiene a una temperatura diferente a la óptima de crecimiento microbiológico y en recirculación continua, a lo que en inglés se denomina “loop”.

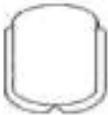
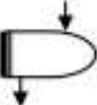
Estos son los factores que se toman en cuenta durante la etapa de diseño, una discusión adicional esta en la sección de requerimientos de información.

- Horario de operación de la planta
- Consumo promedio
- Consumo pico
- Volumen de almacenamiento
- Crecimiento a futuro
- Servicios disponibles
- Espacio disponible
- Seguridad
- Punto de mayor consumo
- Consumo simultaneo
- Requerimientos de temperatura y presión
- Redundancia
- Refacciones
- Sistema de generación.

La evaluación de la inversión inicial y los costos de operación son propios de cada instalación, pero de manera general podemos decir que calentar o enfriar toda la masa de agua resulta en costos elevados, siempre es más caro enfriar que calentar y que la sanitización con ozono tiene menores costos de operación que con calor.

Un análisis de costos involucrando la inversión inicial, costos de operación, inflación y depreciación de los equipos permite concluir que arreglo es el óptimo.

Tabla 7 Los siguientes símbolos se emplearán en los diagramas que muestran las diferentes opciones de almacenamiento y distribución.

	Tanque enchaquetado		Esfera de limpieza
	Tanque		Dren
	Bomba centrífuga		Placa oradada
	Válvula de diafragma		Analizador, transmisor
	Válvula modulante		Señal eléctrica
	Control de velocidad		
	Medidor de flujo		
	Trampa de vapor		
	Filtro hidrofóbico		
	Intercambiador de tubo y coraza de doble espejo		

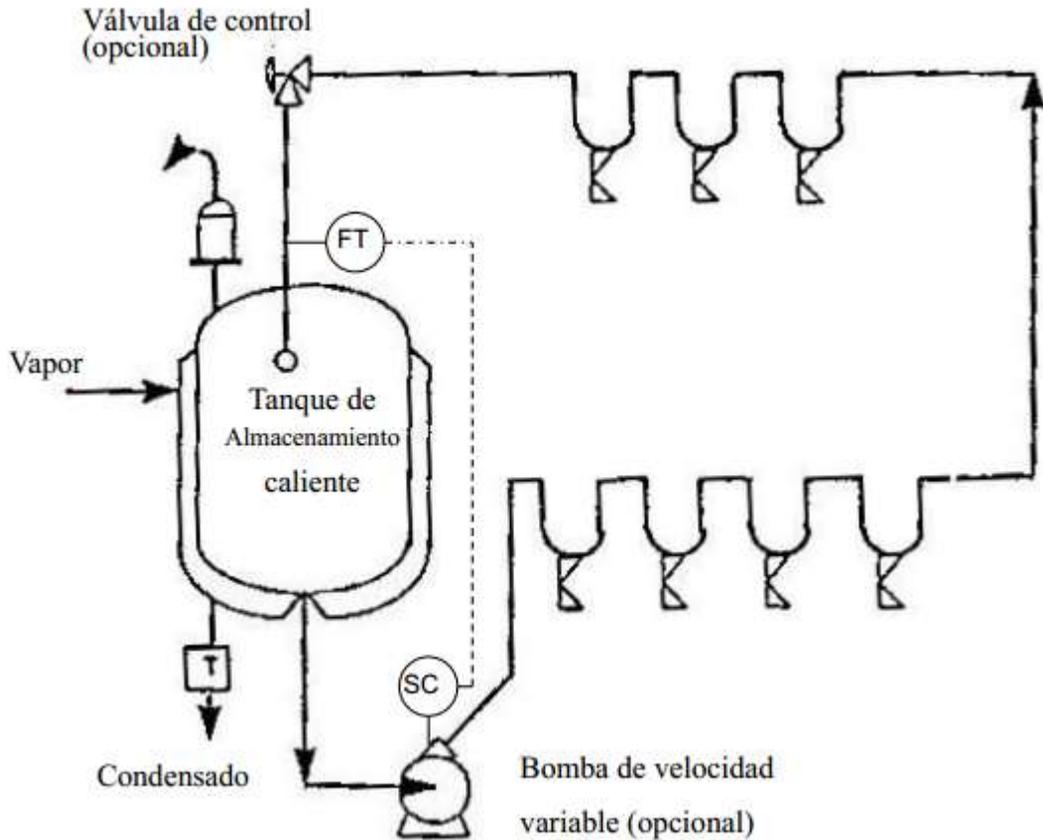


Figura 7.1 Almacenamiento y distribución caliente, recomendable para WFI, excelente control microbiano, no es recomendable cuando se requiere agua a una temperatura menor.

Las pérdidas de calor por radiación en el recorrido pueden inducir a necesidad de un calentador adicional.

El flujo puede permanecer en régimen turbulento gracias a una válvula de control o regulando la velocidad de la bomba, este último hace un mejor uso de la energía.

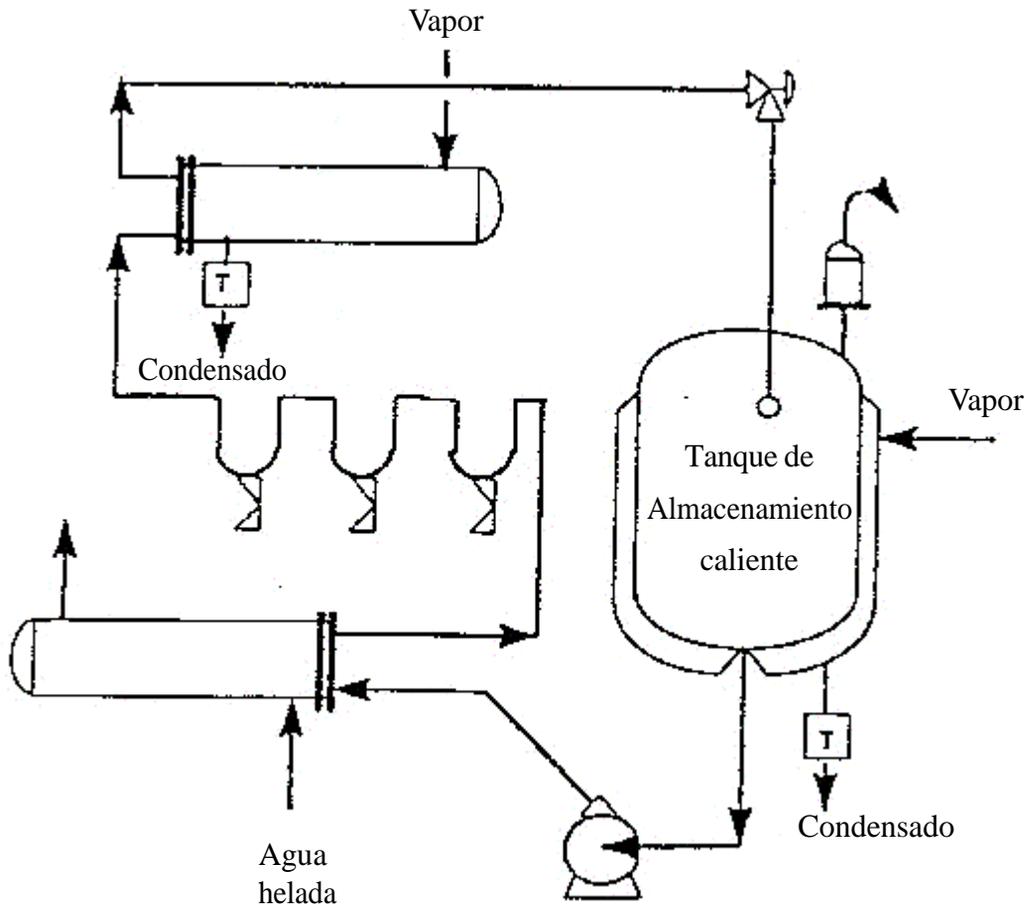


Figura 7.2 Almacenamiento caliente; distribución fría, recomendable cuando se genera en caliente pero no se puede emplear el agua a esa temperatura, este arreglo demanda mucha energía.

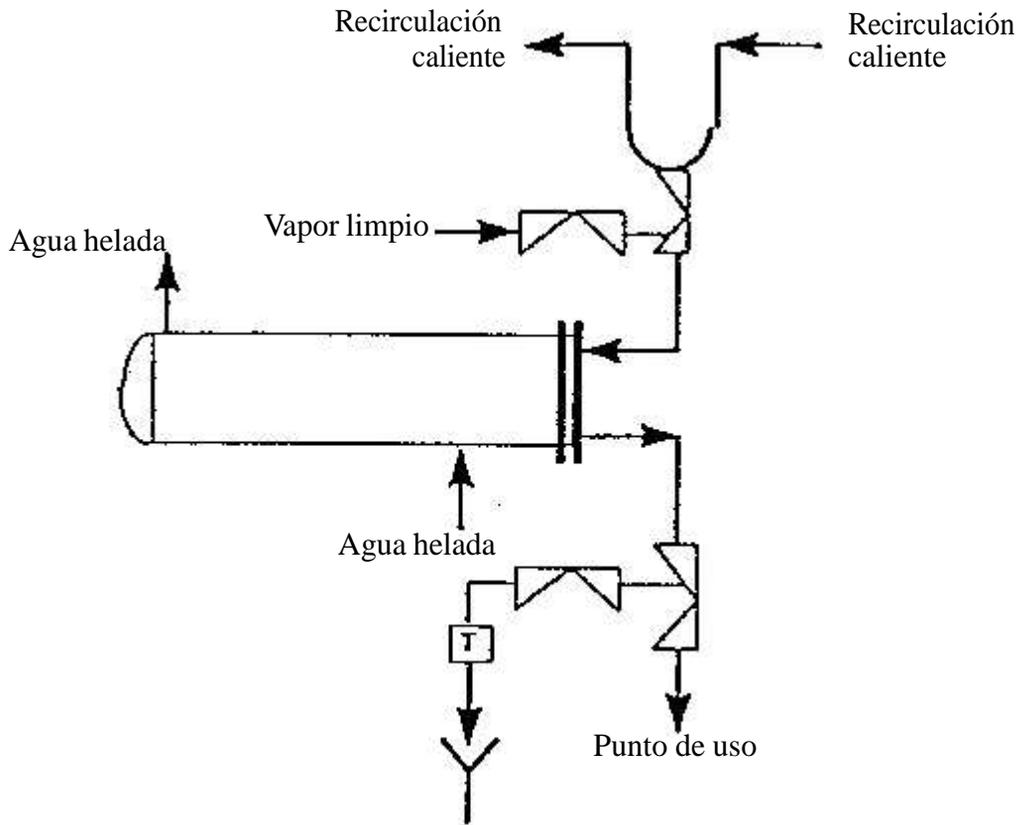


Figura 7.3 Enfriamiento en punto de uso, útil cuando se demanda agua fría y caliente; el arreglo tendrá que ser sanitizado con vapor antes de obtener agua.

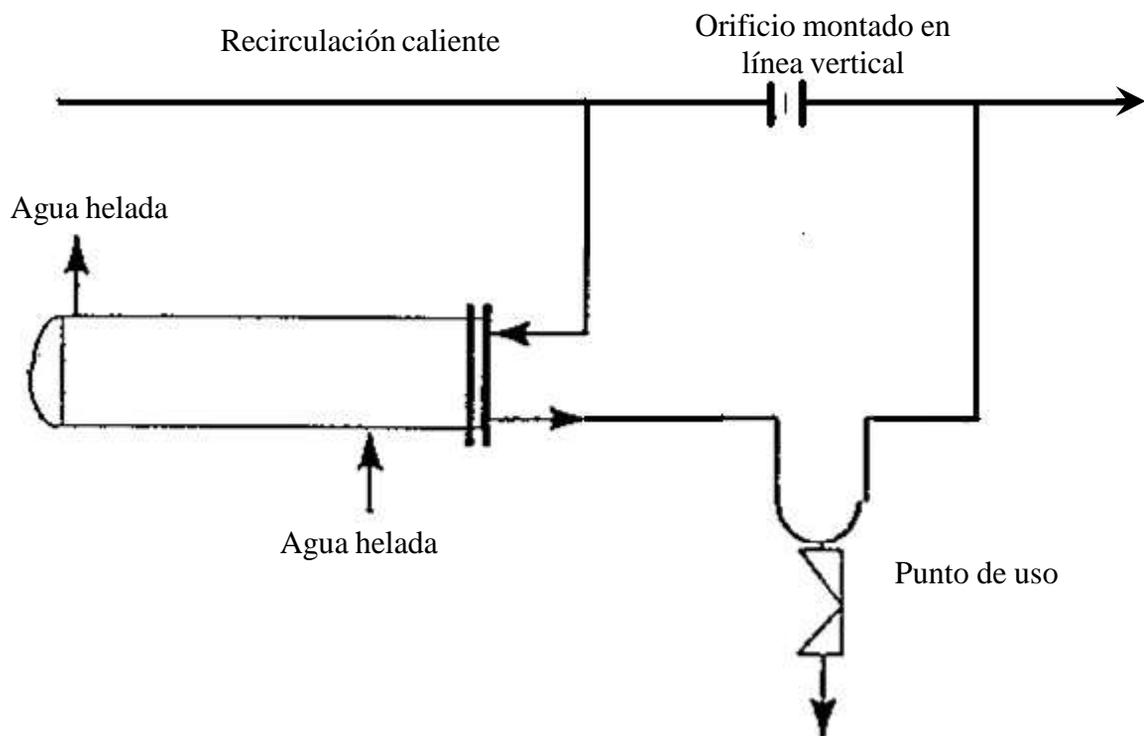


Figura 7.4 Un loop menor que se une al principal, útil cuando hay puntos que requieren agua fría cercanos, demanda mucha energía, para sanitizarlo basta con detener el suministro de agua helada.

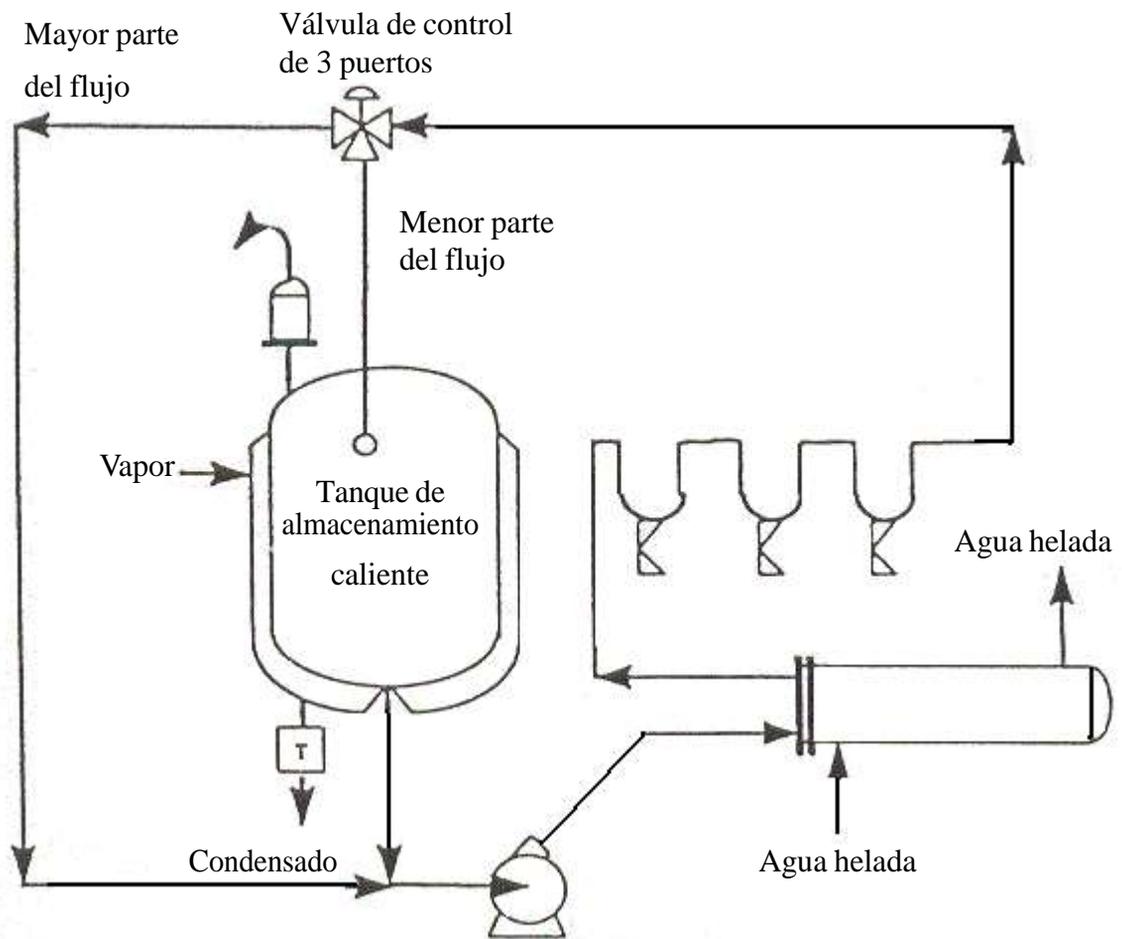


Figura 7.5 Almacenamiento caliente; distribución fría, no muy recomendable si el tiempo de residencia en el tanque es alto.

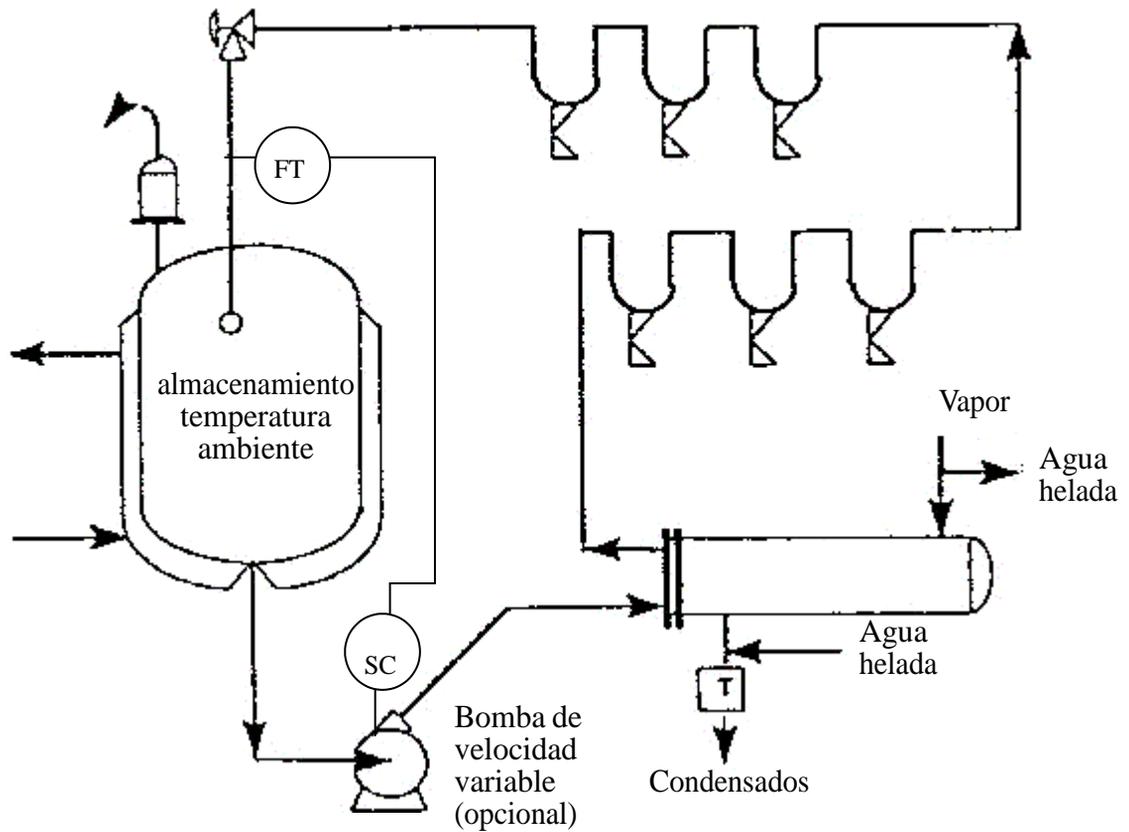


Figura 7.6 Almacenamiento y distribución ambiente, común en agua purificada, se requiere de un enfriamiento continuo para evitar que la bomba caliente el sistema, requiere de sanitización diaria.

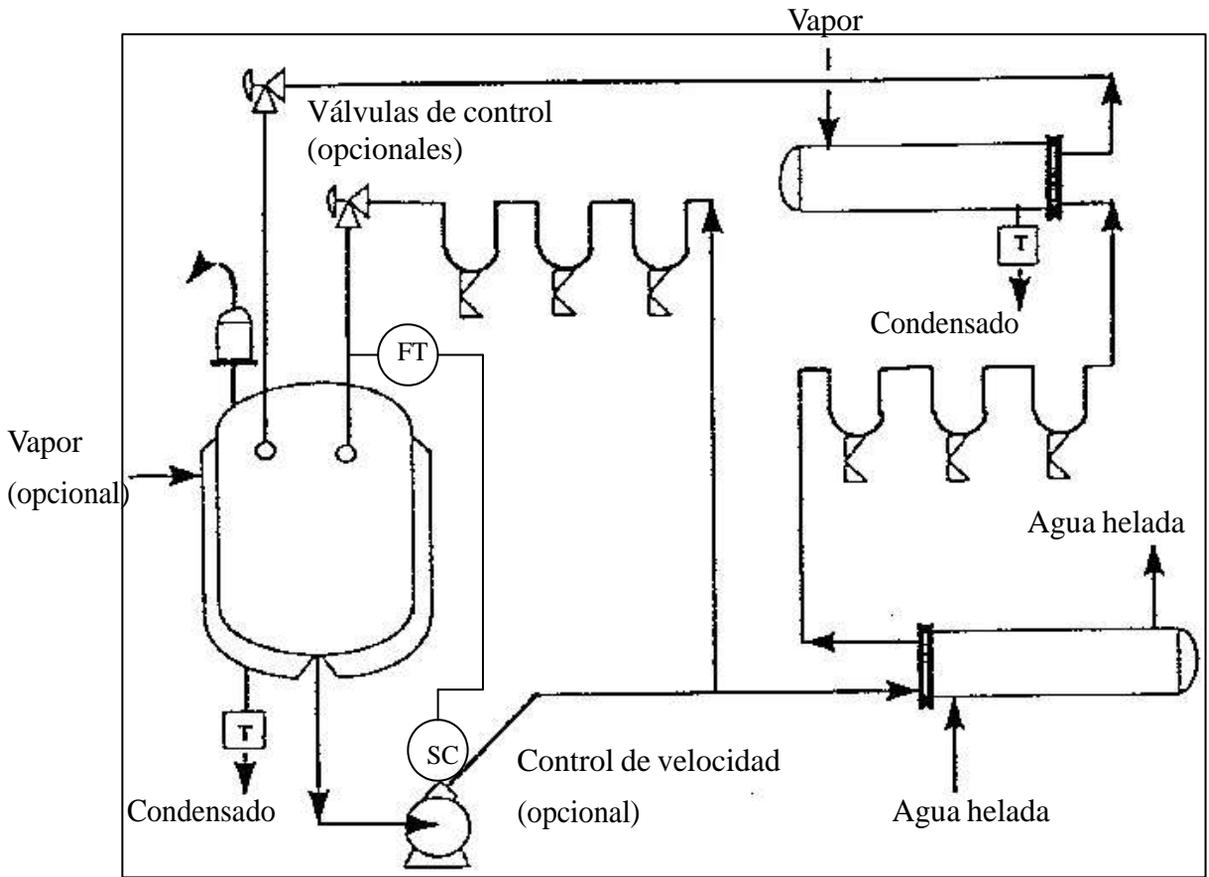


Figura 7.7 Un solo tanque con dos tuberías de distribución, el balance hidráulico es crítico para mantener la turbulencia, gran consumo energético al calentar y enfriar.

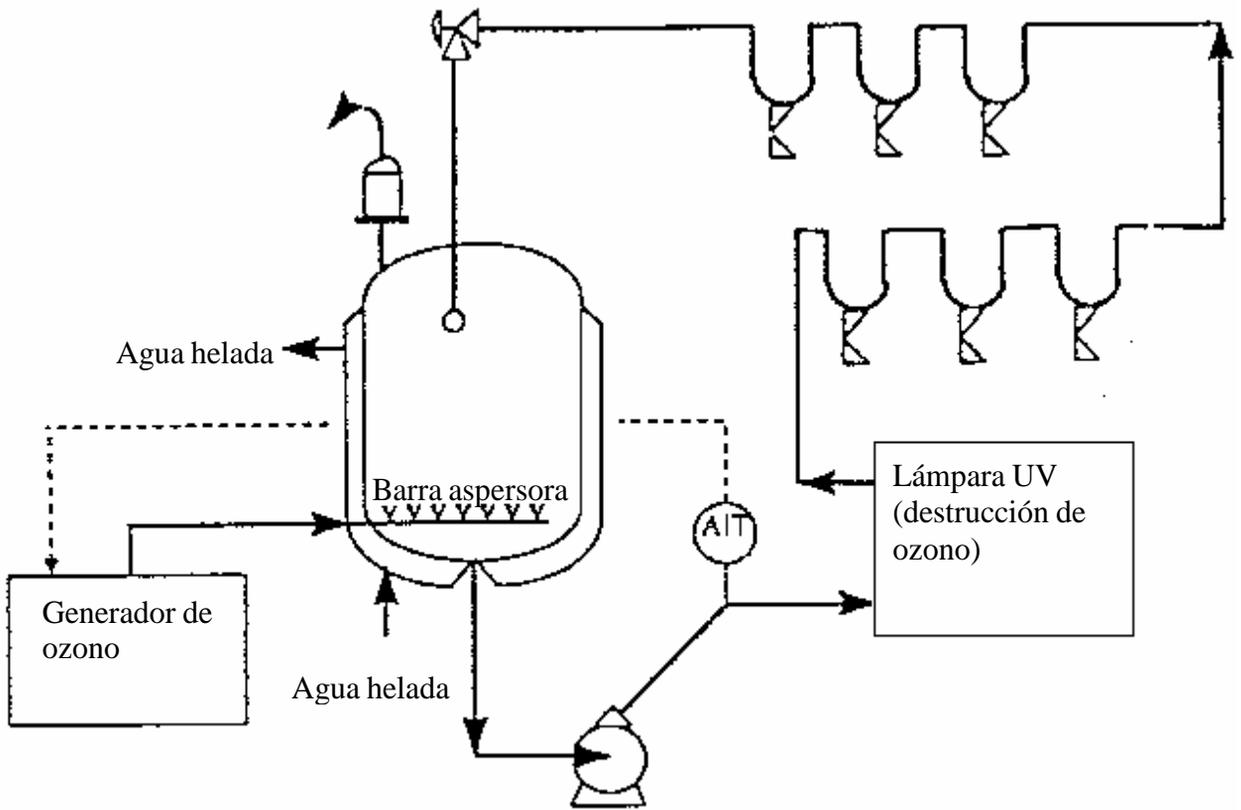


Figura 7.8 La sanitización con ozono, una excelente opción pero requiere una inversión mayor. El nivel del tanque de almacenamiento no puede variar mucho con el fin de garantizar el tiempo de contacto entre el ozono y el agua.

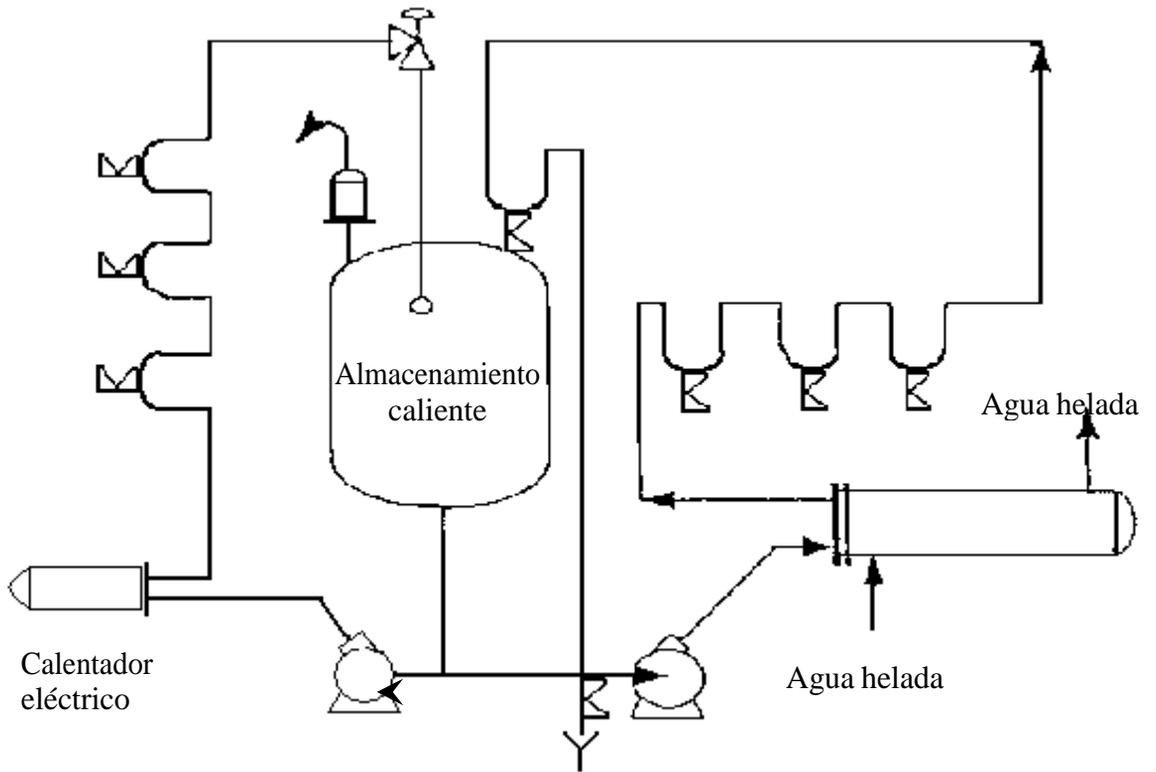


Figura 7.9 Un arreglo con bajos costos de operación, una línea de distribución caliente y otra a temperatura ambiente, las diferentes temperaturas en las tuberías se mantienen gracias a sus respectivos intercambiadores de calor.

Capítulo 8 Validación

La validación es la evidencia documental de que el sistema opera consistentemente y de manera confiable, la validación abarca desde la fase de diseño hasta la operación y cambios, e incluye las siguientes partes:

- Calificación de diseño
- Calificación de instalación
- Calificación de operación
- Calificación del proceso
- Procedimientos normalizados de operación
- Procedimientos de mantenimiento
- Calibración de instrumentos
- Control de cambios

La validación comienza con un plan maestro en el que se define los documentos que se requerirán, un plan general, que equipos, variables etc., serán críticas y los criterios de aceptación y rechazo.

En esta parte solo trataremos de la documentación relativa al proceso de calificación de diseño e instalación hasta la etapa de arranque.

8.1 Documentación

Para la integración de los paquetes de calificación de la ingeniería y calificación de la instalación se recomiendan los siguientes documentos, los que nos garantizan una inspección aprobatoria de FDA u otras autoridades locales. Una documentación menor implica riesgos, una mayor costos adicionales.

8.1.1 Paquete de diseño de proceso e instalación mecánica

Criterios de desempeño

Que son los requerimientos del proceso, y contra lo que se evaluará el funcionamiento del sistema. Ejemplo: Temperatura, presión etc.

Descripción funcional del sistema

Dibujo de tubería e instrumentación

(DTI)

Listado de equipos

Requerimientos de servicios

Eléctrico, vapor, agua helada, aire para instrumentos, drenaje, etc.

Hoja de especificaciones para cada

Registros de cupones de soldaduras
Reportes de inspección de soldaduras que incluye
inspección visual y boroscopia

8.1.5 Documentación de puesta en marcha y entrega (commissioning)

Manuales de operación y mantenimiento
Pruebas funcionales de operación
Lista de refacciones
Plan de entrega del sistema al usuario final

Capítulo 9

Conclusiones

Este trabajo pretende ser una guía en el diseño de sistemas de almacenamiento y distribución de agua en la industria farmacéutica, aunque la cambiante tecnología y la interpretación de las normas tienen como consecuencia que seguramente en unos años existirán otros criterios.

Debido a la imposibilidad de determinar de manera rápida los análisis microbiológico, se hace necesario tomar una serie de medidas con el fin de prevenir que el agua empleada en la elaboración de medicamentos este fuera de norma, el balance adecuado entre costo y riesgo será una de las respuestas a encontrar en la etapa de ingeniería.

De igual importancia resulta toda la documentación que garantice y compruebe que el agua empleada es de la calidad adecuada, por lo que la definición del plan de validación será tan importante como la construcción y operación adecuada de los equipos.

La formación interdisciplinaria del ingeniero bioquímico le brinda buenas bases para el diseño de procesos y equipos para la industria de alimentos, biotecnología o farmacéuticos, el programa de estudio que curse me ha aportado los conocimientos elementales en mi actividad profesional.

Desafortunadamente no existe la tradición laboral del ingeniero bioquímico en el área de proyectos, diseño o ingeniería. Es idea común entre los estudiantes que las operaciones unitarias son difíciles esto alentado por un énfasis a los cálculos, prefiriéndose elaborados métodos, quizás por que se ignore la existencia de concepciones más sencillas, sacrificando tiempo en otros aspectos del tema que son igualmente importantes.

Los conocimientos del ingeniero deberán ser amplios, profundos pero siempre prácticos, pocos profesionales tenemos la oportunidad de trabajar diseñando y calculando equipos, la parte de los cálculos la realizan las computadoras, dejando la parte del profesional en la interpretación de resultados y consideraciones que habrá que tener.

Quizás el primer problema de flujo de fluidos al que nos enfrentemos en la vida profesional sea tan sencillo como el saber para que lado gira una bomba, y de nada serviría un buen calculo de un intercambiador de calor para pasteurizar leche si se ignora que esta se puede quemar.

El Instituto Politécnico Nacional es muy noble, me ha brindado todas las bases técnicas para conseguir casi todo lo que he querido de mi vida profesional a un costo de dinero y esfuerzo mínimo.

En las universidades se transmiten gran cantidad de conocimientos, desafortunadamente cuando se es joven pocas veces se sabe porque se quieren y para

que se quieren, se piensa que se vive la vida cuando se le derrocha, y a poco tiempo de dejar la escuela se olvida de la necesidad de aprender cada día más.

Esta desorientación lleva a las personas a inquietudes insatisfechas de una vida profesional mediocre o al extremo de depositar la vida en el trabajo, con las consecuencias que esto tiene.

La vida esta formada de varias partes, la universidad, la vida profesional son solo una parte de ellas, “la educación no es un asunto puramente instrumental, la elección de técnicas o de herramientas que permitan un adiestramiento eficaz, sino también de terrenos y procesos vinculados con disposiciones y actitudes humanas”⁵

Muchas veces se olvida o se ignora que solo se prepara a los profesionales para un mercado laboral, dejando de lado las inquietudes personales, o aspiraciones de una vida.

La educación debe ser integral, para que los conocimientos técnicos se puedan complementar al fin de una vida mejor, que es ya un tema que escapa a las intenciones de este texto.

⁵ Texto original: Georgina Pulín Pérez “Mentalidad y Plagio Intelectual” , Revista de la Universidad Autónoma de México No. 538, UNAM, Coordinación de Humanidades, México Noviembre 1995

Anexo 1

Resumen de la sección propuesta 212 del “Code of Federal Regulations” (CFR)

Traducido de Pharmaceutical water systems, Meltser H. Theodore 1997.

Los números se refieren a sección, sub-sección, párrafo y parte del CFR.

En los siguientes párrafos están basados los criterios más específicos para diseño, construcción y operación de sistemas de agua para aplicación farmacéutica, aunque no forman parte oficial de ese reglamento.

212.13 Definiciones

- (11) *“Línea estática” significa cualquier tubería que contiene líquido y que no se vacía o circula al menos una vez cada 24 horas.*

Subparte B Organización y personal

212.22 Responsable de la unidad de control de calidad

- (a) *La unidad de control de calidad deberá tener un responsable con autoridad para probar, y aceptar o rechazar el diseño, la ingeniería, las instalaciones de la planta, el equipo, el proceso de fabricación, el proceso de control para la fabricación, proceso, envasado y almacenamiento de productos parenterales de gran volumen. La unidad de control de calidad deberá rechazar a su criterio cualquier equipo, proceso, o procedimiento si este no cumple con lo previsto en esta parte para asegurar que el medicamento tenga las características que se pretendan que posea.*
- (c) *La unidad de control de calidad tendrá la responsabilidad y la autoridad para probar y aceptar o rechazar cualquier cambio a la planta, equipo, proceso, procedimientos, sello de los recipientes, sistemas de manejo en la fabricación, proceso, empaque o almacenamiento de medicamentos parenterales de gran volumen.*

Subparte C Edificios e Instalaciones

212.42 Características de diseño y construcción

- (c) *No deberá haber tuberías horizontales sobre productos expuestos, materiales en proceso, medicamentos, superficies en contacto con el producto incluyendo recipientes.*
- (d) *En cada área física separada, las tuberías o conductos de aire o líquidos deberán ser identificadas según su contenido. Dicha identificación puede ser por el nombre, código de colores o cualquier otro medio viable.*

212.49 Agua y otros sistemas de manejo de líquidos

- (a) *Preferentemente no se deberán utilizar filtros en cualquier etapa de fabricación o en el enjuague final del sistema de tuberías.*
- (b) *Deberá evitarse el flujo en dirección inversa en los puntos de interconexión de los diferentes sistemas.*
- (c) *Tuberías para la transferencia de agua para fabricación o enjuague final y otros componentes líquidos deberán:*
 - (1) *Ser construidas de acero inoxidable, adecuadas para esterilización con vapor, excepto las líneas de acero inoxidable sanitario con accesorios para desensamble rápido adyacentes a equipos o válvulas que se tengan que remover para servicio o reemplazo.*
 - (2) *Inclinadas para ser totalmente drenables*
 - (3) *No deberán tener una porción sin utilizar mayor a seis veces el diámetro de la tubería sin uso, medida a partir de la tubería en uso.*

212.67 Limpieza de equipo y mantenimiento

Los siguientes procedimientos se deberán incluir en protocolos y en programas de limpieza

- (a) *Todos los equipos y superficies de los componentes o recipientes , en contacto con el producto, materias de proceso deberán limpiarse y enjuagarse con agua que cumpla con la calidad estipulada en 212.224*
- (b) *Inmediatamente después de dicho contacto, equipo y superficies del párrafo (a) de esta sección deberán tener un enjuague final con agua de la calidad estipulada en 212.225*
- (c) *El vapor empleado para esterilizar sistemas de manejo de líquidos deberá estar libre de aditivos para control de la caldera.*

212.68 Calibración de equipo

- (a) *Se deberán escribir procedimientos designando programas y asignando responsabilidades para prueba, evaluación del funcionamiento y precisión de los equipos que operan de manera automática o continua. Dispositivos, aparatos no limitados a los siguientes:*
 - (1) *Alarmas y controles de esterilización del equipo.*
 - (2) *Dispositivos de registro de temperatura de esterilización.*
 - (3) *Manómetros*
 - (4) *Mecanismos para mantener un medio estéril uniforme.*
 - (5) *Registradores de velocidad de cadena*
 - (6) *Registradores de presión diferencial en intercambiadores de calor*
 - (7) *Termómetros de mercurio*
- (b) *Los registros de calibración e inspecciones se deberán guardar según lo establecido en 212.183*

212.72 Filtros

- (a) *La integridad de todos los filtros de aire deberá verificarse durante la instalación y uso de los mismos. Se deberá escribir un programa para probar y evaluar los filtros. Los resultados deberán permanecer registrados según la especificación 212.183*

212.76 Intercambiadores de calor

Intercambiadores de calor diferentes a doble tubo concéntrico y doble espejo deberán emplear una presión diferencial y un medio para registro de esa presión diferencial. La presión diferencial debe ser tal que siempre el fluido de más alta calidad microbiológica tenga la presión mayor. Los registros escritos de la presión diferencial se deberán mantener según los requerimientos de 212.183

212.78 Venteos de aire

Todos los destiladores y tanques que contengan un líquido que requiera un control microbiológico deberán tener un filtro que no desprenda fibras esterilizable capaz de prevenir la contaminación del contenido. Dicho filtro deberá ser instalado de manera tal que se prevenga la formación de humedad en el. Los filtros se deberán esterilizarse e instalar de manera separada. Requieren filtros en el venteo los tanques de almacenamiento de agua para fabricación o enjuague final, agua para enfriamiento del producto después de la esterilización o soluciones de proceso.

212.79 Bombas

Las bombas para mover agua de fabricación o para enjuague final, para enfriamiento después de esterilización, soluciones de proceso o medicamentos deberán ser diseñadas para emplear agua inyectable como lubricante en los sellos.

212.100 Procedimientos escritos, desviaciones

- (b) Se deberán establecer y seguir procedimientos escritos tales como:
 - (1) Asegurarse que todas las líneas estáticas se enjuaguen antes de su uso. Dicho procedimiento requiere que se produzca un flujo turbulento por 5 minutos abriendo y cerrando las válvulas repetidamente para enjuagar su interior.**

212.82 Limpieza de equipo y uso de bitácora

- (a) Se deberá tener registros escritos de que se han tomado las acciones relativas a 212.224(a) y 212.225 (a) y (b), incluyendo la validación de la eficiencia.*
- (b) Se deberá tener registros escritos del uso y periodo de tiempo que se emplearon los equipos según 212.111*
- (c) Registros escritos de que se ha mantenido una presión diferencial positiva según 212.76*
- (e) Registros escritos documentando la instalación, reemplazo y esterilización de filtros según 212.72, 212.77 (b) y (c) 212.78 y 212.222*

212.183 Calibración de equipos y registros de inspección

Los registros escritos de calibración e inspección y lecturas se deberán mantener por al menos 2 años después de la fecha de caducidad del producto manufacturado por el equipo.

- (a) La calibración debe incluir:
 - (1) Una descripción del equipo*
 - (2) Fecha de adquisición del equipo*
 - (3) Límites de operación del equipo**

- (4) *Fecha, hora y tipo de cada prueba.*
- (5) *Resultado de cada prueba*
- (6) *Firma de la persona que practico la prueba*
- (7) *La fecha en la que el equipo fue instalado*
- (b) *Los registros de inspección deben incluir:*
 - (1) *Una descripción del equipo*
 - (2) *Fecha de instalación del equipo*
 - (3) *La fecha de la última calibración del equipo si aplica.*
 - (4) *Limites de operación del equipo*
 - (5) *Fecha y hora del registro*
 - (6) *La lectura*
 - (7) *La firma de cada persona que practique la inspección*
- (c) *Las medidas correctivas para que el equipo cumpla con las especificaciones de operación deberán:*
 - (1) *Registrarse en la bitácora del equipo*
 - (2) *Anotarse en el registro de calibración e inspección*
 - (3) *Probarse inmediatamente que las medidas correctivas fueron adecuadas para restablecer las condiciones de operación*

212.188 Producción por lotes y los registros de control

Estos registros deberán incluir la siguiente información donde aplique:

- (1) *Verificación que las líneas estáticas sean adecuadamente enjuagadas conforme a los procedimientos escritos en 212.100 (b)*

212.192 Revisión de los registros de producción

La revisión y aprobación de los registros de producción y control por la unidad de control de calidad se deberán extender a aquellos registros no relacionados directamente a la fabricación como: proceso de empaque o almacenamiento de un lote de un parenteral de gran volumen. Esos registros indirectamente relacionados deberán incluir:

- (a) *Aquellos relacionados con calibración o estandarización de equipo*
- (c) *Aquellos que demuestren la calidad del agua producida por varios equipos*
- (d) *Aquellos que demuestren la calidad del aire producida por varios equipos*

212.90 Registros de inspección agua y aire

Los registros escritos de los resultados de inspecciones, lecturas y medidas de corrección de agua y aire se deberán conservar por 2 años después de la fecha de caducidad del lote producido en el área donde el agua se empleo como componente.

Los registros deberán incluir al menos la siguiente información:

- (a) *Identidad del material que se inspecciona*
- (b) *Cada característica que se inspecciona*
- (c) *Cada uno de los límites de la especificación*
- (d) *Cada método de análisis empleado*
- (e) *Sitio muestreado o inspeccionado*
- (f) *La fecha y la hora de cada inspección o prueba*
- (g) *El resultado de cada prueba y lecturas de inspección*

- (h) *Número de lote y fecha de caducidad del producto que esta siendo procesado en el área o equipo, o a al cual se le adiciona el componente que se muestrea o inspecciona.*
- (i) *Medidas correctivas empleadas en el área o equipo para cumplir con las especificaciones.*
- (j) *Resultados de la verificación que las medidas correctivas fueron correctas.*

Subparte L – Calidad de agua y aire

212.220 Requerimientos generales

- (a) *El agua y el aire producidos podrían no ser empleados en los procesos de la planta, hasta que los procedimientos de producción y distribución hayan sido inspeccionados y aprobados por la unidad de control de calidad demostrando que se cumple consistentemente con las normas requeridas establecidas en esta subparte.*
- (b) *En adición a los requerimientos de esta subparte el agua y el aire deberán cumplir con lo especificado en la subparte J*
- (c) *Los resultados de las pruebas y los datos generados deberán registrarse y mantenerse según lo requerido en 212.180*
- (d) *Se deberán escribir procedimientos para determinar programas, asignar responsabilidades y descripción detallada de las medidas a tomar para asegurarse que los sistemas producen y entregan aire y agua de una calidad constante. Dichos procedimientos, también, deberán especificar los pasos a seguir cuando las pruebas revelen que no se están cumpliendo las normas. Los registros de las acciones correctivas se deberán mantener según 212.190*

212.223 Aire comprimido

El aire comprimido utilizado para la fabricación y operaciones de proceso, incluyendo el proceso de esterilización deberá:

- (b) *Ser generado por un compresor libre de aceite y no tener aceite no vapores de aceite a menos que sea venteado a un área no controlada.*
- (c) *Seco para prevenir la condensación de vapores de agua en las tuberías.*

212.224 Agua para limpieza o enjuague inicial.

El agua empleada para un enjuague inicial de las superficies en contacto con el producto como recipientes o equipo deberá:

- (a) *Cumplir con las normas del servicio de salud pública para agua potable, Subparte J de 42 CFR parte 72*
- (b) *Sujeta a procesos como cloración para control de la población microbiológica*
- (c) *No contener más de 50 microorganismos por 100 ml en tres muestras consecutivas según lo especificado en 212.225 (b) después de haber neutralizado los agentes bactericidas presentes.*

212.225 Agua para fabricación o enjuague final

El agua empleada como componente o para enjuague final de los equipos o las superficies en contacto con el producto deberá:

- (a) Ser conforme a las especificaciones de la USP “agua para inyección”*
- (b) No contener más de 10 microorganismos por cada 100 ml. en tres muestras consecutivas de 250 ml. en la prueba de plato aeróbico según la técnica de la USP vigente. Se puede emplear un método alternativo con la demostración de que es equivalente al método oficial. Cuando el agua no cumpla con esta norma su uso deberá cesar y el sistema se deberá limpiar y esterilizar hasta que el agua este dentro límites.*
- (c) Estar almacenada en un recipiente adecuado incluyendo una red de tuberías de distribución a los puntos de uso.*
 - (1) Estar a una temperatura mínima de 80°C en recirculación continua, o*
 - (2) Estar a temperatura ambiente o temperaturas inferiores por no más de 24 horas, después de lo cual se deberá enviar al drenaje.*

212.226 Agua para enfriamiento de producto

El agua empleada como medio de enfriamiento durante la esterilización deberá:

- (a) Ser tratada para eliminar los microorganismos*
- (b) No contener más de un microorganismo en 100 ml. en tres muestras consecutivas del mismo sitio de muestreo cuando un litro o más son probados por la técnica de cuenta de aeróbicos totales por filtración en membrana, colocando cada membrana en un medio nutritivo adecuado después de haber neutralizado todos los agentes bactericidas presentes en la muestra.*

212.227 Agua de alimentación a la caldera

El agua de alimentación a las calderas para producir vapor que estará en contacto con los componentes, materiales de proceso, medicamentos y superficies en contacto con el producto no deberá tener aditivos volátiles como aminas o hidracina.

212.233 Diseño del programa de calidad del agua.

- (a) El monitoreo de la calidad del agua deberá incluir:*
 - (1) Muestreo y pruebas del agua para manufactura o enjuague final al menos una vez al día. Todos los puntos de uso o puertos de muestreo en el sistema de distribución deberán muestrearse al menos semanalmente.*
 - (2) Muestrearse el agua para enfriamiento del producto en el punto de uso justo antes de entrar al esterilizador al menos cada ciclo de esterilización y probarse según 212.226*
 - (3) Muestreo y pruebas de agua para limpieza o enjuague inicial al menos una vez por semana. Todos los puertos de muestreo o puntos de uso en el sistema de distribución deberán ser muestreados al menos una vez al mes.*
- (b) El agua de alimentación a calderas deberá ser muestreada y probada periódicamente por la presencia de aditivos volátiles.*

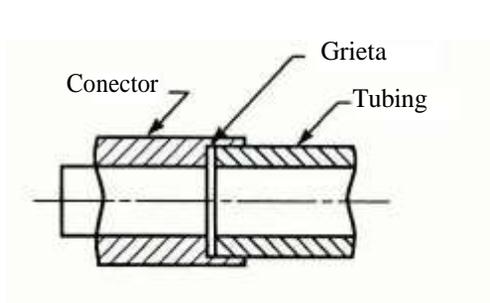
- (c) *Si tres muestras consecutivas de agua para enfriamiento de un medicamento exceden los límites microbiológicos, la carga del esterilizador deberá ser rechazada y no ser reprocesada.*

212.231 Monitoreo del aire y calidad del agua.

- (a) *Después de que la planta, equipos, procesos de fabricación y procedimientos de control han sido probados y aprobados por la unidad de control de calidad, se deberán practicar conforme a los procedimientos escritos un programa de muestreo diseñado para monitorear la flora microbiológica de la planta y su ambiente. El diseño del programa de muestreo y pruebas deberá incluir monitoreo del aire y la calidad del agua conforme a los requerimientos esta subparte. y tomar acciones correctivas cuando los requerimientos no se cumplan.*
- (b) *Si los resultados de cualquier muestra de aire o agua exceden los límites establecidos en esta subparte, se requerirá un muestreo más frecuente para determinar las acciones correctivas necesarias.*
- (c) *Las colonias de microorganismos encontradas durante el monitoreo deberán ser identificadas por genero. Las colonias deberán ser cuantificadas.*
- (d) *Se deberán mantener los registros escritos de los resultados de las pruebas y cualquier acción correctiva según los especificado en 212.190*

ANEXO 2

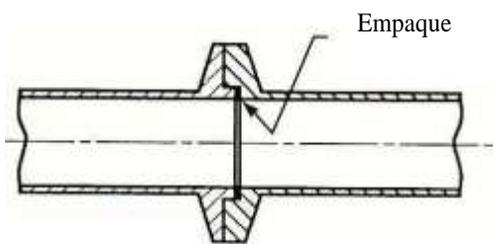
Recomendaciones de ASME BPE para diseño sanitario



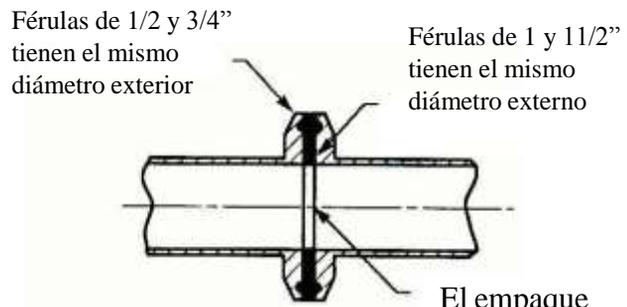
(a) Union socket, no es sanitaria por la grieta potencial



(b) Unión clamp

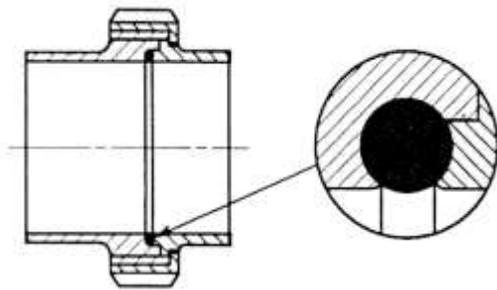


(c) En cualquier unión sanitaria, el empaque sella al ras

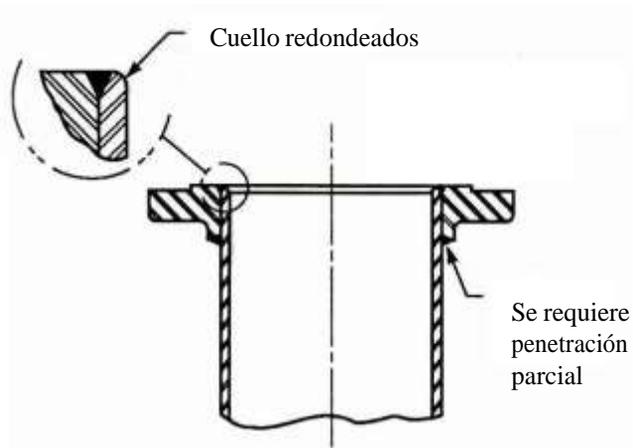


(d)

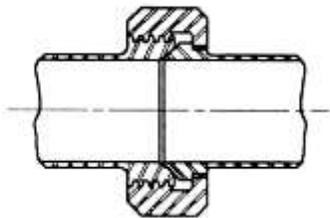
El empaque en la unión clamp es autoalineable



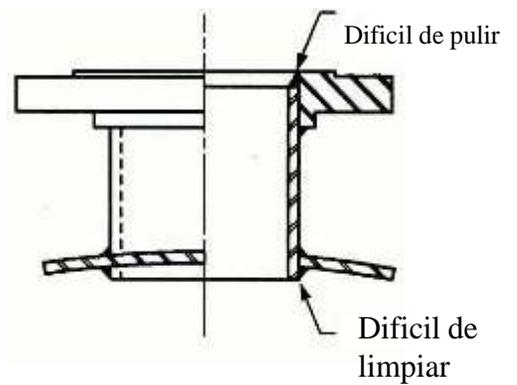
(a) En Europa hay disponibles uniones roscadas sanitarias



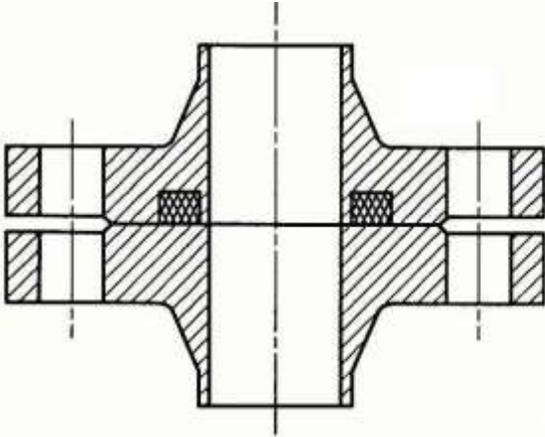
(b) Boquilla recomendable



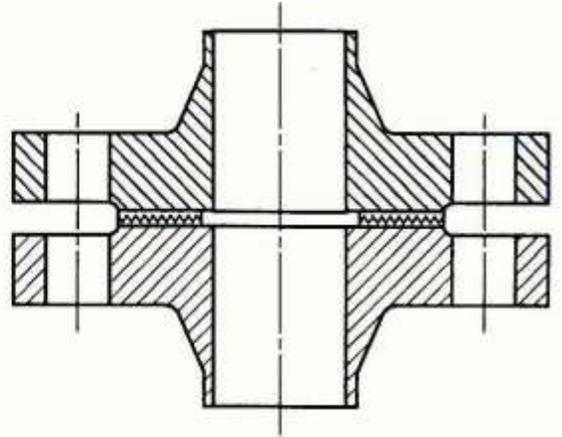
(c) Unión Bevel Seat no es sanitaria



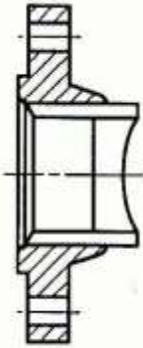
(d) Un diseño de boquilla no recomendable



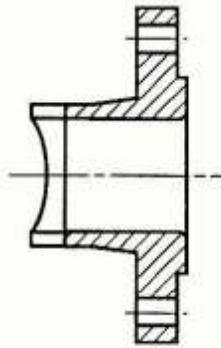
(a) Bridas con "O-ring" aceptadas en cerveceria



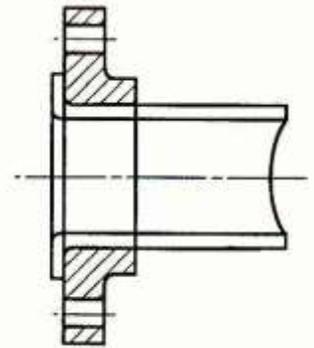
(b) Brida típicas no recomendables



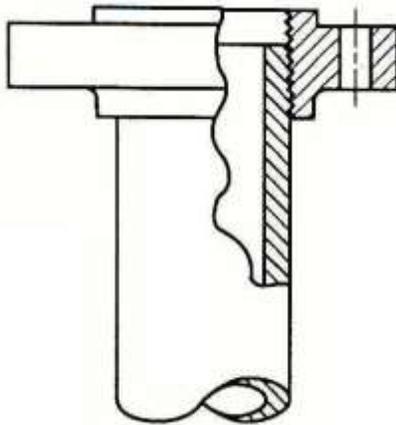
(c) Brida Lap Joint no recomendable



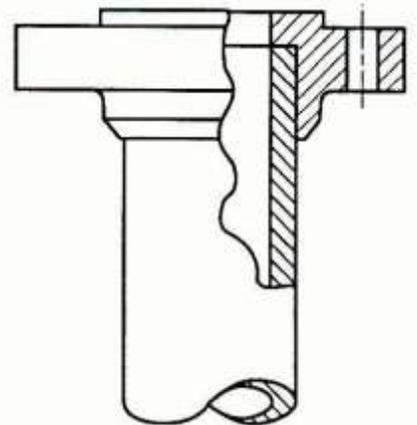
(d) Brida cuello soldable no recomendable



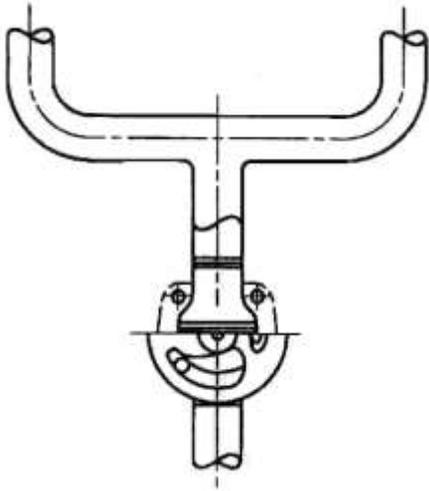
(e) Brida Slip on no recomendable



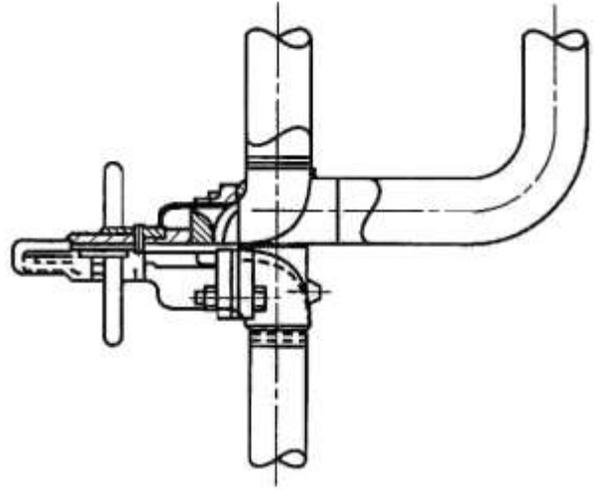
(f) Brida roscada no recomendable



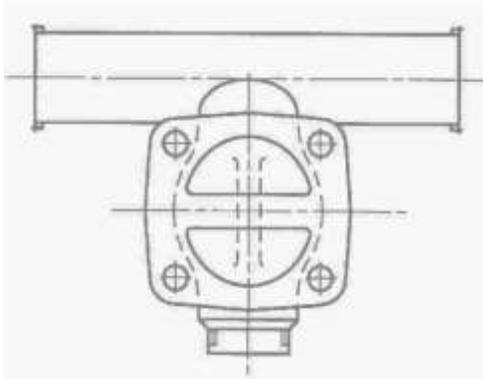
(g) Brida socket weld no recomendable



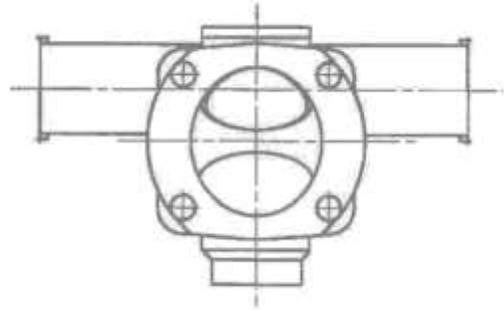
(a) Arreglo con una pierna muerta muerta larga



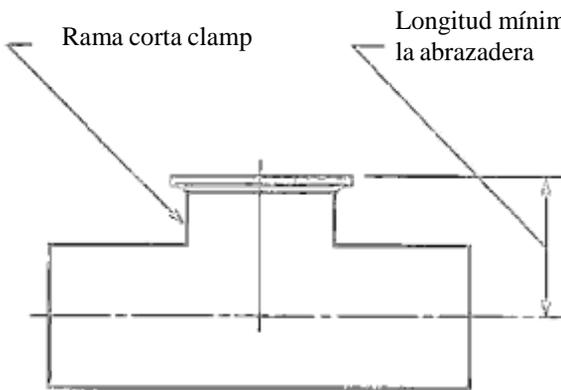
(b) Cero pierna muerta



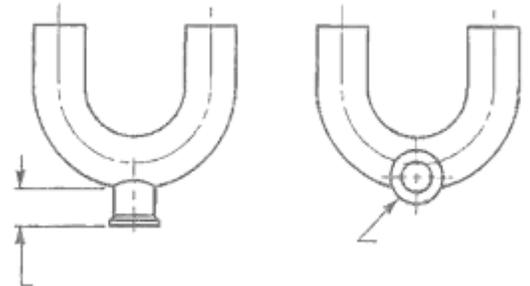
(c) Pierna muerta pequeña



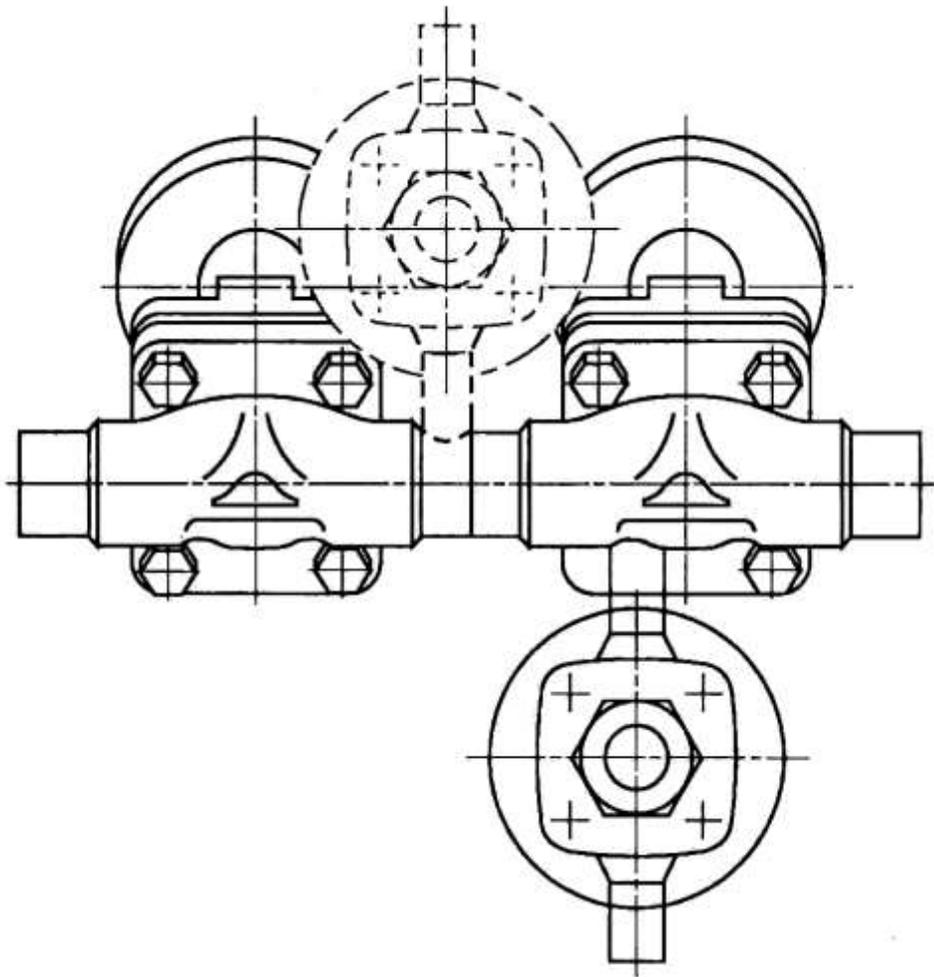
(d) Cero pierna muerta



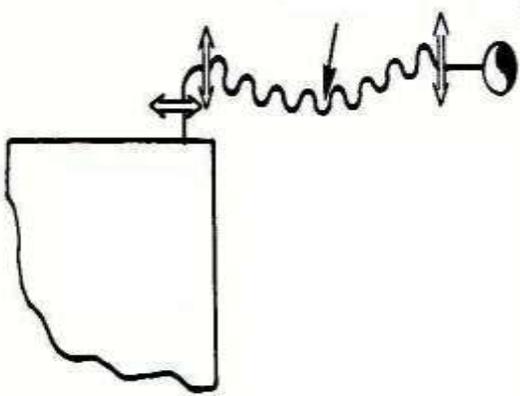
(d) Tes de rama corta recomendables



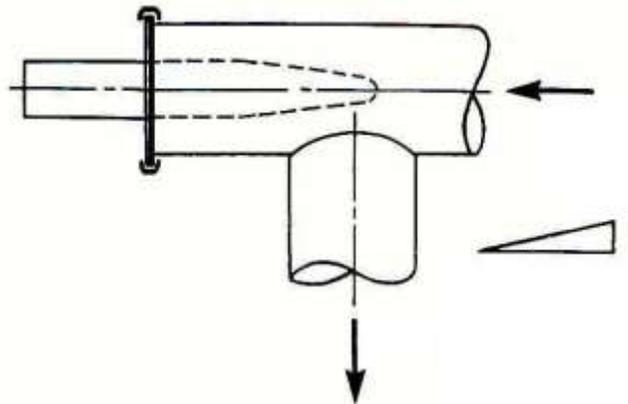
(e) Salidas cortas recomendables



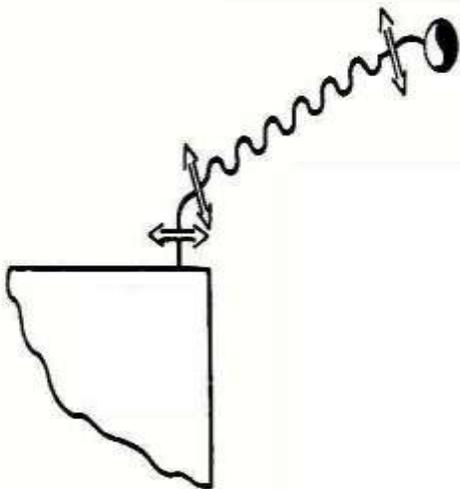
Arreglo de doble válvula y venteo, para aislar dos líquidos no compatibles



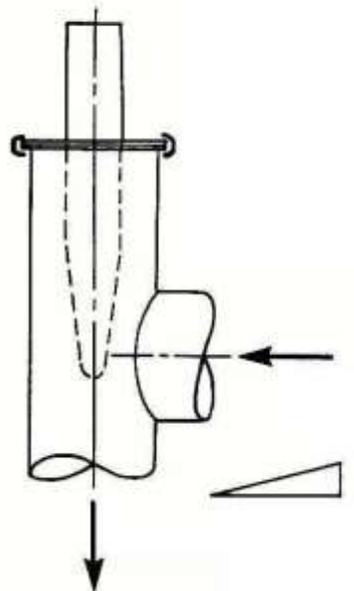
(a) Mangueras con puntos bajos no drenables



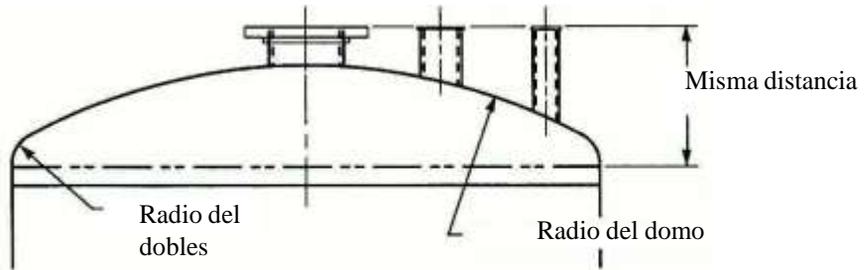
(a) Un arreglo de termopozo no drenable



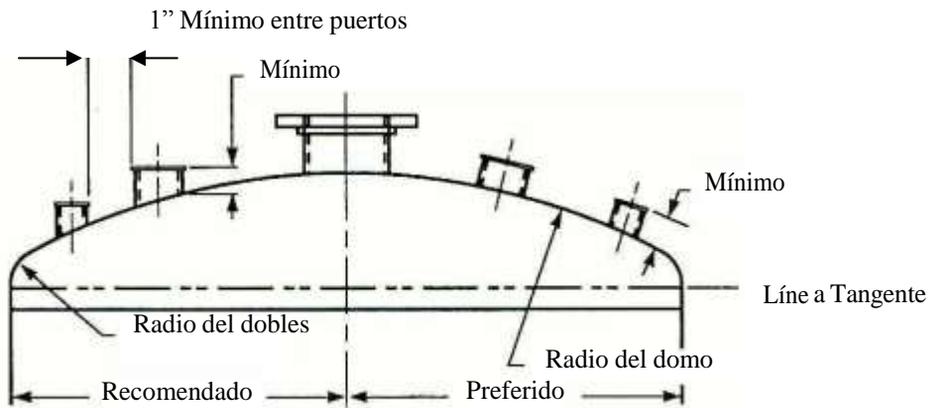
(b) Las mangueras deben drenar



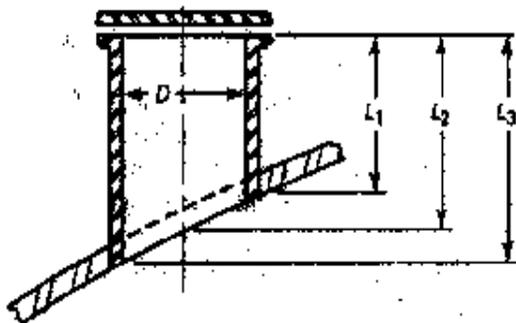
(b) Recomendable



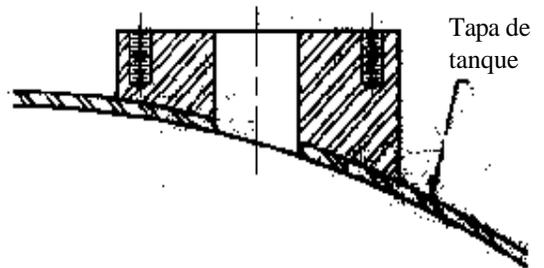
(a) No recomendable, boquillas pequeñas difícil de pulir,
 $L/D > 6$ problemas en CIP y SIP



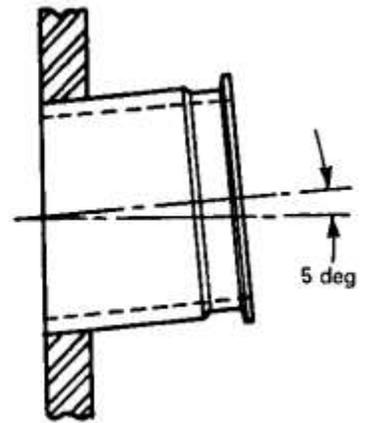
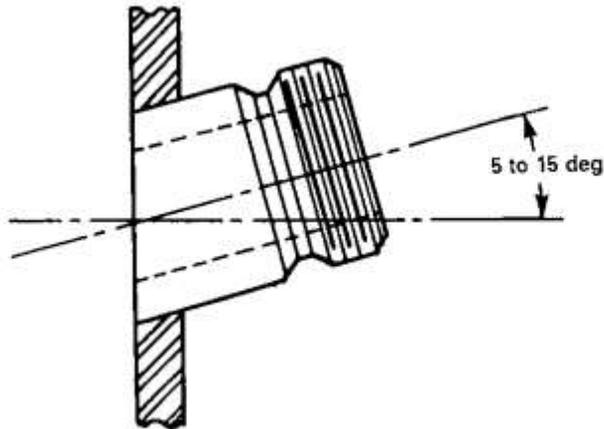
(b) En boquillas objetivo $L/D < 2$



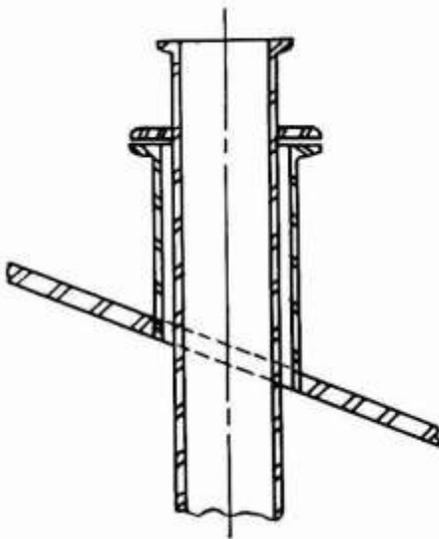
Objetivo $L2/D = 2$



No recomendable, esquinas en
 angulos rectos

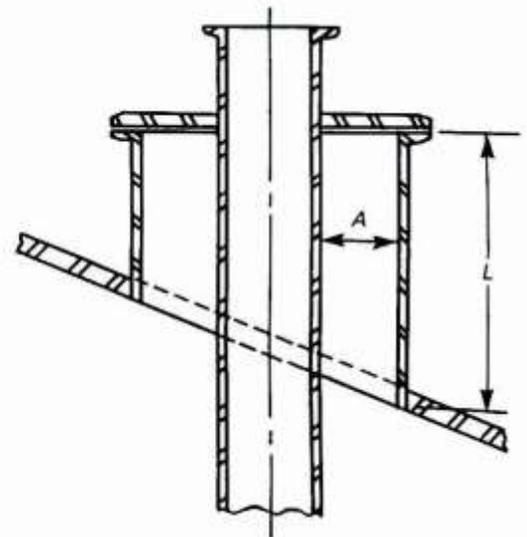


Boquillas con inclinación para instrumentos



(a) En boquillas removibles no se recomienda:

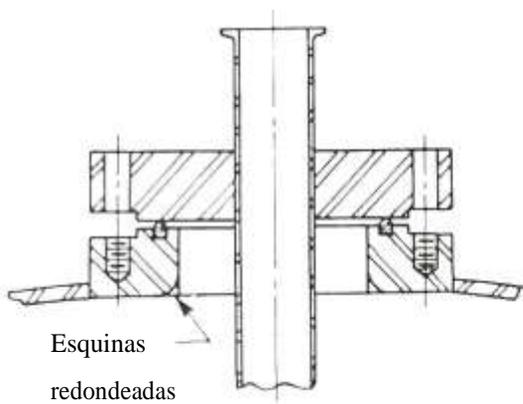
Diámetros pequeños difíciles de pulir y lavar, además de que pueden tener estancamientos



(b) Mejor diseño incluye:

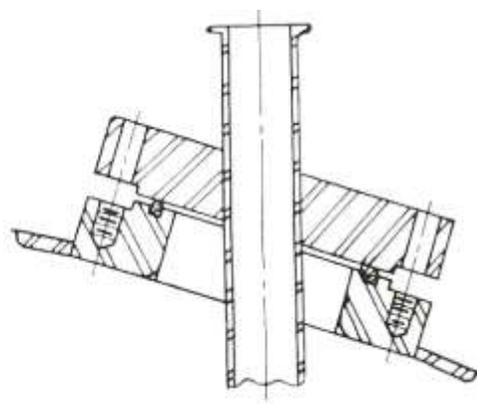
Mayor espacio para pulido y limpieza

$L/D=2$

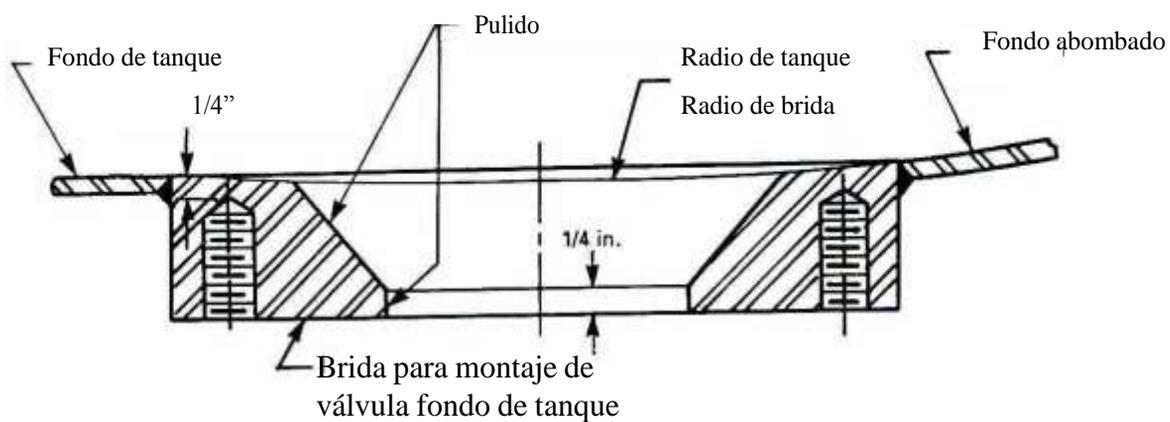


Esquinas redondeadas

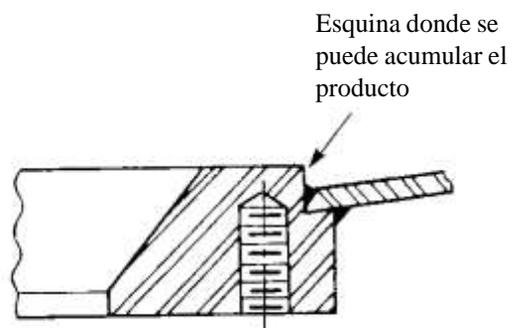
(a) Preferible



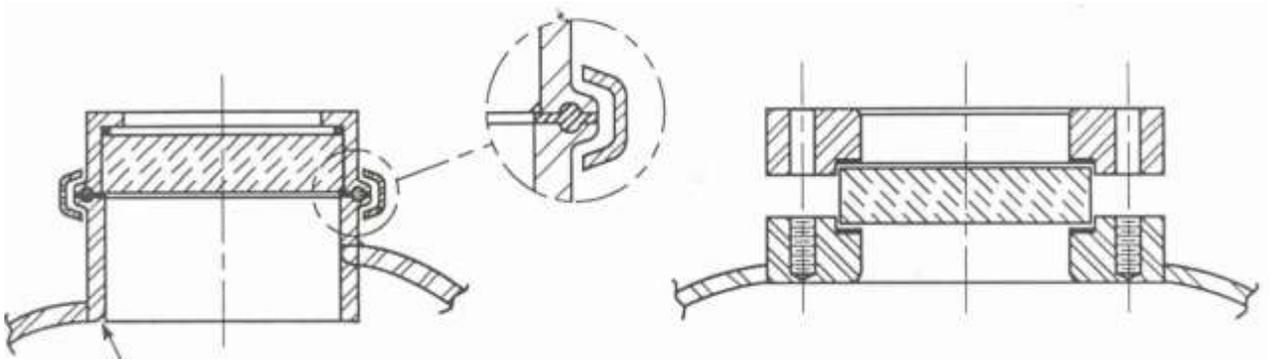
(b) Recomendable



(a) Recomendable



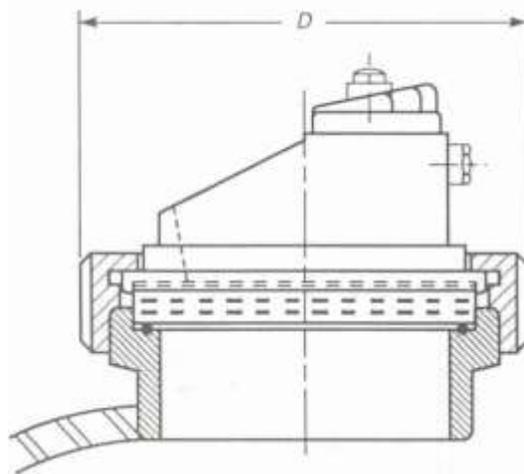
(b) No recomendable



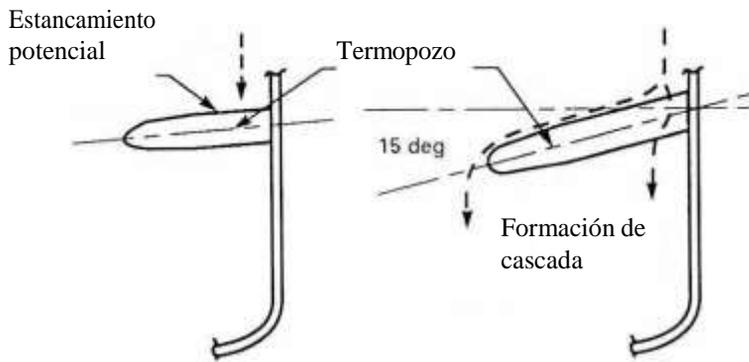
Borde redondeado

(a) Recomendable

(b) No recomendable

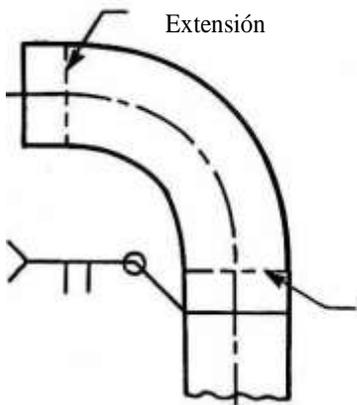


(c) Otro diseño de mirilla recomendable

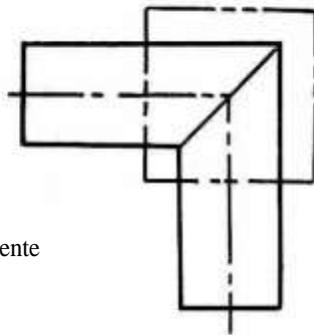


(a) Inclinación en una dirección recomendable

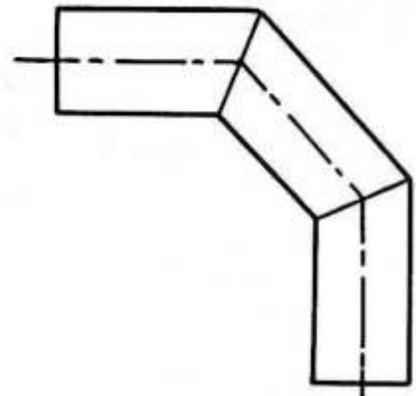
(b) Inclinación en dos direcciones preferible



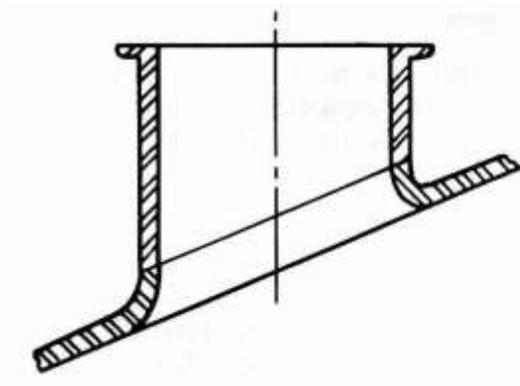
(a) Preferible accesorios para soldadura orbital



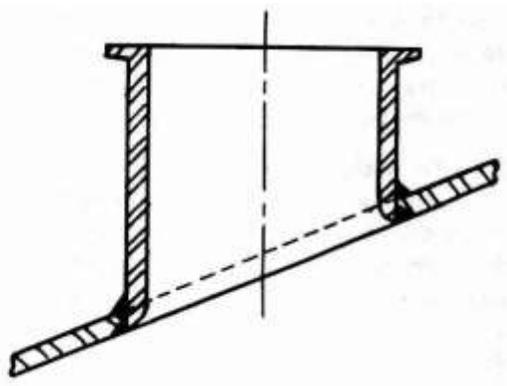
(b) No recomendable



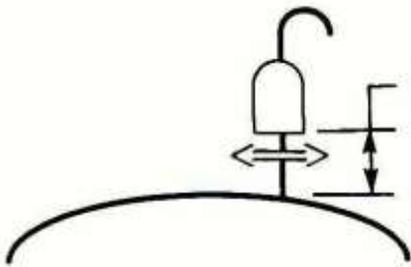
(c) Aceptable solo si se confirma penetración total



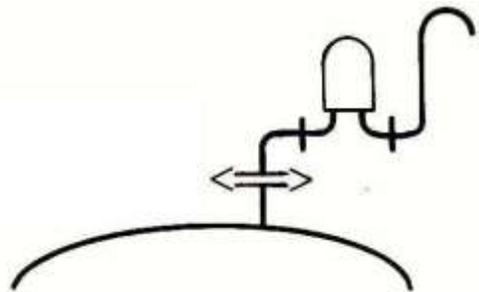
(a) Diseño preferible, dobles, corte y soldado



(b) Recomendable con penetración total



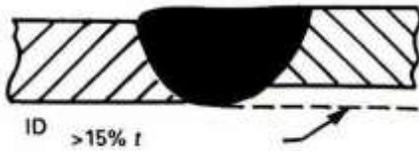
(a) Preferible



(b) Recomendable



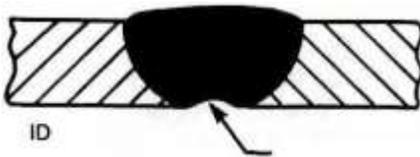
(a) Aceptable



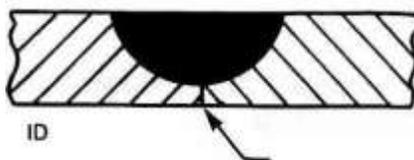
(b) Desalineado



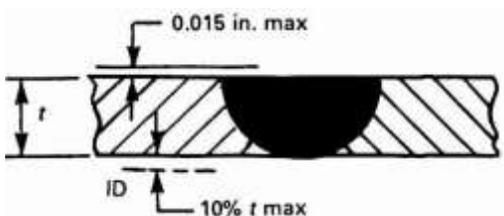
(c) Concavidad



(d) Concavidad en el interior



(e) Falta de penetración



(f) Convexo



Un buen cordón de soldadura recto



La parte angosta es aceptable si menos de 50% esta fuera del centro



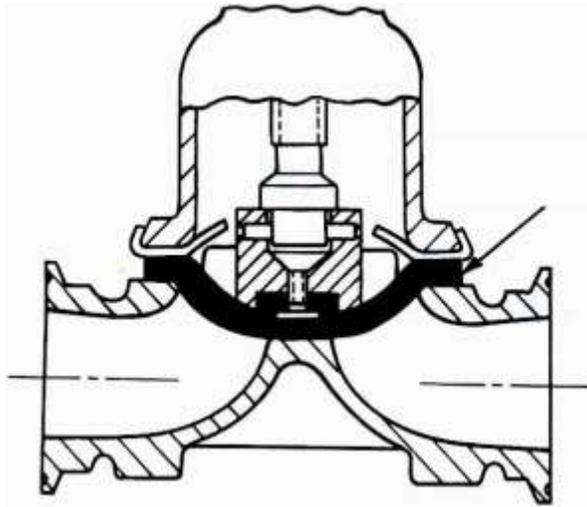
Rechazo si más del 50% de la parte angosta esta fuera del centro



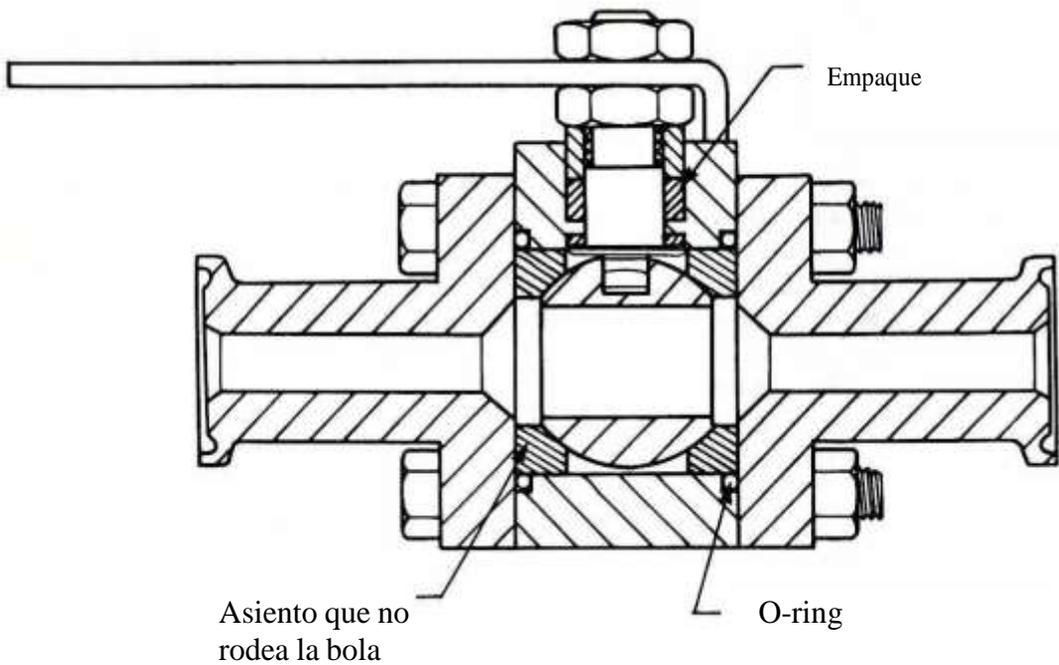
Aceptable 50%



No aceptable más del 75% de un lado



La válvula de diafragma de vertedero considerada para aplicaciones estériles en industria farmacéutica



La válvula de bola solo se acepta en aplicaciones de vapor

Bibliografía

1. 3A organización, consulta en línea enero 2001. www.3-a.org
2. Arc machines Inc., Fabrication techniques for successful orbital welding examining high-purity requirements for various industries. www.arcmachines.com
3. Arc machines Inc., Orbital welding in compliance with th new ASME bioprocessing equipment (BPE) 1997 standard, www.arcmachines.com
4. ASTM, Standard specification for chemical treatments for stainless steel parts A967-96
5. ASME, Bioprocessing equipment ASME BPE-1997
6. Calderon M. Cesar *Factores principales que intervienen en la desinfección a través del sistema de luz ultravioleta*, Memorias del X congreso internacional de tratamiento y servicios para el agua, México, CANACINTRA, 1991
7. Crits George, El papel del carbón activado granulado en el tratamiento de agua, Memorias del IX congreso internacional de tratamiento y servicios para el agua, México, CANACINTRA, 1990
8. Crits George, Sánchez, *Pretreatment methods fo ion Exchange and reverse osmosis*, Memorias del VIII congreso internacional de tratamiento y servicios para el agua, México, CANACINTRA, 1988
9. Codeo of federal regulations, 21 parts 211, 212 y 810, consulta en línea diciembre 2000 www.access.gpo.gov
10. Dickson T.R. *Química enfoque ecológico*, México, Trillas 1980.
11. EPA, *Current drinking water standards*, consulta en línea diciembre 2000, www.epa.gov
12. FDA, *Current good manufacturing practice regulations subpart C 211.48*, consulta en línea diciembre 2000 www.fda.gov
13. FDA, *Water for farmaceutical use*, consulta en línea diciembre 2000 www.fda.gov
14. FDA, *Guide to inspections of high purity water systems*, consulta en línea diciembre 2000 www.fda.gov
15. FDA, *Proposed roules for cGMP in manufacture, processing, packing or holding f large volume parenterals*, USA, June 1976
16. FDA, *Inspection technical guide No. 34 heat exchanger to avoid contamination*, consulta en línea agosto 2000, www.fda.gov
17. Finlay M. John, Hango t. John, Hango P.E., *A novel approach to a pharmaceutical R&D high purity water system*, pharmaceutical engineering may/june 1995 pag. 188
18. Inernational society of pharmaceutical engineering (ISPE), *Baseline Pharmaceutical engineering guide for the water and steam systems*, USA, ISPE 2000
19. Kern Q. Donald, *Procesos de transferencia de calor*, México, Continental, 1965.
20. Little D. W., Lefevre L. F. *Advances in changing cost in reverse osmosisi and ion exchange systems*, Solid state technology, Mar. 1984
21. Mahesh Talwar, *Bombas, selección, uso y mantenimiento, análisis de circuitos de bombas centrifugas*, México, Mc. Graw-Hill, 1992
22. Marks M. David *An integrated approach to CIP/SIP design for bioprocess equipment*, pharmaceutical engineering, march/april 1999 pag. 34

23. Mc.Garvey F.X., Moldofsky M., Avila joseph, *Operation of the mixed bed deionization process*, Memorias del X congreso internacional de tratamiento y servicios para el agua, México, CANACINTRA, 1991
24. McWilliam J. Alan, *The design of high purity water distribution system*, pharmaceutical engineering, September/October 1995, pag. 54
25. Meltzer H. Theodore, *High-purity water preparation for the semiconductor, pharmaceutical and power industries*. USA, Tall oaks publishing Inc. 1997
26. Meltzer H. Theodore, *Pharmaceutical water systems*, USA, Tall oaks publishing Inc. 1997
27. Osmonics, consulta en línea diciembre 2000, www.osmonics.com
28. Osmonics, *Pure water hand book*, consulta en línea diciembre 2000, www.osmonics.com
29. Secretaría de salud, *Norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*, México, SSA 1993
30. Secretaría de salud, *Norma oficial mexicana NOM-001-SSA1-93, que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, México, SSA 1993
31. Secretaría de salud, *Norma oficial mexicana NOM-127-SSA1-1994, salud ambiental, agua para usos y consumo humano límites permisibles de calidad y tratamientos a los que debe someterse el agua para su potabilización*, México, SSA 1994
32. Secretaría de salud, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, México, SSA 1998
33. Secretaría de salud, *Ley general de salud*, México, SSA 2001
34. Tverberg John C., *Considering chemistry effects in welding stainless steel piping systems*, Flow control magazine, April 1997, sin número de página.
35. United States Pharmacopeia, *USP 23-NF U.S. USA*, Cartoné 2003