

19  
283



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

VALIDACION PROSPECTIVA DEL SISTEMA DE  
PURIFICACION DE AGUA PARA INYECTABLES

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

RAUL CRUZ GONZALEZ



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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

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

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

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

# INDICE

	Pág.
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<b>I. FUNDAMENTACION DEL TEMA .....</b>	<b>2</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>4</b>
<b>A. CONCEPTOS DE VALIDACION .....</b>	<b>4</b>
1. Definición de validación .....	4
2. Objetivo de validación .....	9
3. Clasificación .....	6
4. Elementos de validación en proceso .....	7
5. Organización de la validación .....	9
6. Ventajas de la validación en proceso.....	10
7. Limitaciones de validación en proceso.....	10
8. El plan maestro de validación .....	11
<b>B. CONCEPTOS CLAVES PARA VALIDACION DE UN SISTEMA CRITICO.</b>	<b>14</b>
1. Consideraciones de diseño y operación .....	14
2. Calidad del producto .....	15
a. Inspección y prevención .....	16
3. Certificación .....	16
4. Plan de validación para sistemas criticos.....	17

5. Aseguramiento y programa moderno de calidad.....	18
6. Aseguramiento y control de calidad .....	19
7. Recursos .....	20
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>21</b>
<b>III. OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
A. OBJETIVO GENERAL .....	22
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	22
<b>VI. HIPOTESIS .....</b>	<b>23</b>
<b>V. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>24</b>
A. CALIFICACION DE LA INSTALACION .....	24
1. Características del protocolo .....	24
2. El formato del protocolo .....	26
a. Hoja de aprobación .....	30
b. Descripción del sistema .....	32
c. Calificar diseño y construcción .....	34
d. Declaración de propósito .....	35
e. Revisión del diseño .....	35
3. Tanque de almacenamiento (WFI) .....	36
4. Controlador e indicador de nivel (TAD) .....	41
5. Controlador e indicador de temperatura (TAD).....	41
6. Línea de tuberías .....	41
7. Válvulas .....	45
8. Destilador de agua para inyectables .....	46
9. Resistividad del agua .....	49
10. Panel de control .....	49
11. Lista de verificación de la instalación .....	49

12. Planos .....	50
13. Materiales de construcción .....	51
14. Reporte de pruebas hidrostáticas y pasivación ....	52
15. Certificación del fabricante .....	54
16. Calibración .....	55
17. Procedimientos estándar de operación .....	55
18. Entrenamiento .....	56
19. Servicios al destilador .....	57
20. Resumen y análisis de datos .....	58
21. Certificación de validación .....	59
<b>B. CALIFICACION DEL DESEMPEÑO .....</b>	<b>60</b>
1. Características .....	60
a. Tabla de contenido .....	61
2. Alarmas .....	62
3. Uniformidad de temperatura .....	64
4. Operación y capacidad .....	67
5. Flujo .....	69
6. Integridad del filtro de venteo .....	71
7. Sistema de desviación a drenaje .....	73
8. Muestreo .....	76
9. Procedimientos de pruebas químicas y Microbiológicas .....	77
10. Monitoreo intensivo .....	76
11. Resumen de criterios de aceptación .....	81
12. Análisis y evaluación de datos .....	82
13. Certificación .....	83

C. GUIA PARA SELECCIONAR UN DESTILADOR PARA INYECTABLES...	84
1. Selección de un destilador .....	84
a. Métodos de purificación de agua .....	84
2. Costos en producción de agua destilada .....	88
a. Diferentes destiladores .....	88
b. Costo total en producción del sistema de destilación.....	93
3. Costos de agua destilada para fabricación de inyectables.....	94
 VI. DISCUSION DE RESULTADOS	 95
VII. CONCLUSIONES	97
VIII. SUGERENCIAS	98
IX. BIBLIOGRAFIA	99

#### Apéndices

"A" Descripción del destilador de múltiple efecto	i
"B" Procedimientos	viii
"C" Aplicación de la Validación Prospectiva en el Proceso de lavado	xvii
"D" Bitacoras de operación y registros	xxvii

## INTRODUCCION

El presente trabajo muestra una validación para el sistema crítico de agua para fabricación de inyectables. Este sistema es nuevo, por ello se aplicó una validación prospectiva y ésta se aplica precisamente a un proceso de purificación de agua destilada, antes de que se fabriquen inyectables y salgan al mercado.

La validación de un sistema crítico se lleva a cabo como la calificación de la instalación y operación esto significa comprobar, a través de un procedimiento formal y documentado que, en condiciones preestablecidas y con todos los parámetros significativos bajo control se obtiene agua estéril con calidad para fabricación de inyectables.

Este tipo de validaciones que a primera instancia se enfrenta uno, es el saber hacer la validación en orden apropiado de un proceso total, que relaciona a: materias primas, procesos de manufactura, sistemas críticos, y un círculo completo en el análisis de producto terminado. Un proceso de manufactura para un inyectable está relacionado con los sistemas críticos como: agua de-ionizada, agua destilada, vapor y aire limpios interconectados con los servicios accesorios o auxiliares (aire comprimido, vapor de planta, electricidad, luz, etc.). Estos sistemas y servicios deben estar bajo control, pero el diseño, construcción, prueba, operación y mantenimiento de un sistema crítico en producción presenta complejidad en aspectos de precisión, repetibilidad, confiabilidad y variabilidad, no como un proceso de manufactura, si no como un proceso de purificación. (13)

Las conclusiones a las que se llegaron, fueron el establecimiento de una calificación a la instalación, desempeño y validación de los límites de operación de todo el sistema. Con ello se generaron datos suficientes para un estudio de optimización en el proceso de lavado y una guía para seleccionar un destilador de uso farmacéutico.

## I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

En la actualidad la industria farmacéutica ofrece un gran reto para diseñar eficientemente un área aséptica. Esto contempla acabados de los cuartos, un riguroso control del medio ambiente, adecuar el flujo del personal, mantenimiento, y todo lo relacionado a sistemas críticos en el módulo del área aséptica, como:

Agua de-ionizada, Agua destilada, Vapor y aire limpios, interconectados con servicios auxiliares (Servicio eléctrico, Vapor de caldera, aire comprimido, luz, etc). Todos estos sistemas de una u otra forma intervienen de manera directa en la manufactura de un determinado producto y deberán estar validados cuando sufren una modificación ó cuando es equipo nuevo, como en el caso particular del sistema de agua destilada.

El éxito de esta validación, se basa, en parte importante, al protocolo de validación, que posee la capacidad de guiar la validación prospectiva<sup>1</sup>, para dar decisiones de aceptación sobre los resultados. Por tal razón la validación prospectiva requiere del protocolo previo que sirva de guía, previendo todos los datos operativos para arranque y estabilidad de su producción.

Es muy deseable que el protocolo se desarrolle con una base multidisciplinaria, de tal manera que representen diferentes perspectivas, expectativas, y temores, todos enfocados hacia la realización del objetivo final, el cual es el de operar bajo control. El protocolo debe describir lo que el sistema hace, contener información específica cubriendo los procedimientos de operación normal, diseño, materiales de construcción y una serie completa de especificaciones o parámetros de operación, vinculados a los límites de operación normales, máximos y mínimos. Las especificaciones deben incluir los requerimientos de calidad del producto.

Indudablemente, si un sistema va a ser validado, este aspecto de la validación debe revizarse por adelantado y debe ser decidido en la etapa de diseño del sistema. El protocolo de validación para sistemas críticos sobre pruebas a ser realizadas, demostrarán que el sistema funciona de manera satisfactoria y reproducible. El procedimiento debe conducirse a tiempo apropiado. Por ejemplo, sería impropio el calibrar los medidores de temperatura del agua recién destilada únicamente al final de la validación. Las calibraciones deberán haber sido hechas al principio de la validación y recomprobadas al final. Es muy claro que el procedimiento de validación es el corazón del protocolo. Si

---

<sup>1</sup> Definidas ampliamente en la parte experimental

#### *Fundamentación del Tema*

inadvertidamente se omite un parámetro, función o proceso el cual es crítico, este podría anular la validación entera.

La sección de ensayos del protocolo debe incluir cualquier procedimiento analítico, químico y microbiológico utilizado para coleccionar o manipular los resultados. Estos procedimientos de ensayos deben ser completos, o sea, deben ser suficientes de por sí mismos para hacer y repetir los ensayos sin referencias a otras fuentes. Esto no quiere decir que los métodos deben aparecer de manera escrita en el protocolo. Es suficiente incluir en el protocolo una referencia al procedimiento específico, el cual puede ser reproducido más tarde para ser incluido en la documentación de la validación.

La última sección del protocolo son los criterios de aceptación, y son las especificaciones que deben ser cumplidas si el sistema esta funcionando en la forma adecuada para producir la calidad del producto deseada. Las pruebas experimentales y el procedimiento de validación se usan para verificar las condiciones reales de operación del sistema. Si estas se encuentran dentro de especificaciones previamente establecidas, entonces el criterio de aceptación se ha cumplido y el sistema puede considerarse validado. En el caso de no cumplir los criterios de aceptación tendrán que ser minuciosamente revisadas las pruebas, los resultados y los mismos criterios de aceptación antes de tomar alguna decisión concerniente a acciones encaminadas a resolver el problema.

Todo lo relacionado con la validación deberá estar documentado, el protocolo de validación debe incluir, todos y cada uno de los procedimientos de operación estándar, y especificaciones, los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de los datos resultantes, todos los resultados reportados por control de calidad y microbiología, y finalmente una revisión y certificación firmada, por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables, de que todos y cada uno de los criterios de aceptación se han cumplido y la validación ha sido completa.

## ANTECEDENTES

### A. CONCEPTOS DE VALIDACION

#### 1. DEFINICION DE VALIDACION

Ninguna discusión sobre validación de proceso sería completa sin una definición. Las guías generales de validación de la S.S.A. de la dirección general de control de insumos para la salud. publicadas en Junio de 1989 (23), incluyen la siguiente definición:

" VALIDACION - Establecimiento de evidencia documentada la cual prevee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados".

La Asociación de fabricantes de productos farmacéuticos de los Estados Unidos (13) (DMA), define validación como:

" Establecimiento de evidencia documentada de que un proceso hace lo que implica que debe de hacer".

Es un programa documentado que da seguridad, de que un proceso dado, producirá en forma consistente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos. (16,23)

Es identificar los parámetros críticos y establecer un rango aceptable para estos parámetros y proporcionar un medio para controlarlos, demostrando que el proceso se encuentra bajo control.

#### 2. OBJETIVO DE LA VALIDACION

El objetivo primordial que requiere una planta farmacéutica, es fabricar productos con calidad a un bajo costo, y cumplir con normas oficiales.

Existen tres objetivos principales del porqué la industria farmacéutica, desea que sus procesos sean validados.

#### *Fundamentación del Tema*

El primer objetivo es cumplir con normas legales y reglamentaciones oficiales. La FDA a publicado una "Guía sobre Principios Generales de la Validación de Procesos". La finalidad de esta guía, es describir principios generales que la FDA considera partes aceptables de la validación de procesos, para la preparación de productos farmacéuticos de uso humano, veterinario y artefactos médicos. Esto es, para asegurar la calidad de todos los preparados farmacéuticos. (16,20)

El segundo objetivo es, no poner en riesgo la calidad del producto. Sin una validación de proceso, que implica que un proceso esta bien entendido y controlado (Sistemas críticos), no será posible confiar en la calidad de cualquier producto farmacéutico. Las "Buenas Prácticas de Manufactura" y las validaciones de proceso, son dos conceptos fundamentales para obtener la verdadera garantía de calidad.(16)

El tercer objetivo es, la reducción de costos. Un proceso validado es un proceso más eficiente, que produce menos reprocesos, rechazos, pérdidas, etc. Una validación en proceso es, asegurar la calidad a un bajo costo. Debido al énfasis puesto por la industria sobre la garantía de calidad y las mejoras de la productividad, la validación de proceso es una parte esencial de un programa de garantía de calidad y fundamental para conseguir una eficiente operación de producción. La realización de prueba de esterilidad, la inspección de 100% para partículas, el ensayo del principio activo, etc., no pueden garantizar que todas y cada una de las unidades del producto cumplan con las especificaciones. De aquí el marcado énfasis puesto en la garantía de calidad , cGMP's, control de calidad, control de proceso y sistemas críticos, etc., todos implican y requieren que los procesos sean validados.(16)

### 3. CLASIFICACION

Ningún método de validación de procesos es apropiado para todas las situaciones. Sin embargo, dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, estas se clasifican en:

#### VALIDACION PROSPECTIVA

Establece evidencia documentada de que el equipo, proceso o sistema bajo estudio se comporta como se espera que lo haga fundamentándose principalmente en un protocolo diseñado específicamente para cada caso en particular. Debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto como, identidad o uniformidad.

VALIDACION CONCURRENTE Esta es basada en información en productos y procesos que se hacen esporádicamente en los que se dice que está bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

VALIDACION RETROSPECTIVA Basada en revisión y análisis de información histórica de producción, análisis y control, para establecer evidencia documentada de que el proceso, equipo o sistema está bajo control.

La validación requiere de una determinación de las variables críticas del proceso o sistema, del establecimiento del rango aceptable y de un control continuo de éstas (temperatura, presión, resistividad).

REVALIDACION Es una validación prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados donde se ha efectuado una modificación.

#### 4. ELEMENTOS DE VALIDACION EN PROCESO

La importancia de cada elemento varía de un proceso a otro y los componentes más comunes en un estudio de validación de procesos y sistemas son: (16)

-Diseño del producto. Es la formulación, sistema contenedor, y cierre, procedimiento básico de fabricación y especificaciones de control de calidad y metodología. Un producto mal diseñado puede hacer el control de un proceso o la validación imposible.

-Materias primas y material de empaque. Calificación de proveedores y de materiales que implica el establecimiento de especificaciones.

-Instalaciones. Se encarga de verificar que todas las partes de la instalación cumplan con las recomendaciones del fabricante, con las normas y códigos internacionales, locales y normas de seguridad, y con las buenas prácticas de manufactura.

-Equipo. Se inicia con el diseño o proceso de selección seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. La calificación requiere de procedimientos escritos que describan el correcto uso del equipo. La validación de los procedimientos de limpieza, desinfección y esterilización del mismo y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo.

-Calibración de instrumentos. Un proceso y sistema de fabricación de un producto farmacéutico necesita de instrumentos de medición para poder controlarlo.

La calibración se define como la comparación de una medida estándar de un instrumento de exactitud conocida, con el instrumento del equipo que está interviniendo en el proceso o sistema, para confirmar, detectar, correlacionar, reportar o eliminar mediante un ajuste cualquier variación del instrumento.

-Sistemas de apoyo críticos. Son los de servicio como agua purificada, agua destilada, vapor limpio, aire limpio, servicios auxiliares de desagüe, electricidad, aire comprimido, luz, etc.

La calificación de un sistema de apoyo crítico se divide en tres etapas.

- 1) Diseño
- 2) Instalación y desaffio
- 3) Comprobación o revisión periódica

*Fundamentación del Tema*

-Sistemas analíticos. Son procedimientos metodológicos utilizados para determinar el principio activo, trazas y productos de degradación, así como controles de análisis. Todos estos procedimientos o métodos analíticos deben ser validados como métodos analíticos e instrumentales y equipos que se utilicen o estén involucrados de alguna forma en el método de análisis.

-Calificación del personal. El entrenamiento y la experiencia es esencial para el éxito total de la validación. El operador calificado esta entrenado en todos los aspectos de su trabajo, técnica, supervisión, productividad y "Buenas Prácticas de Manufactura".

## 5. ORGANIZACION DE LA VALIDACION

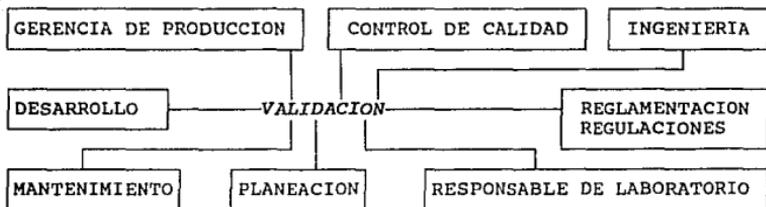
La validación prospectiva, requiere de una adecuada organización donde se definan responsabilidades. Dicha organización normalmente corresponde al departamento de desarrollo farmacéutico, el cual preparará el "Protocolo de Validación" para los procesos, y operaciones e ingeniería los sistemas críticos.

Para programar un proyecto de validación es necesario del apoyo de la alta dirección. La organización de la validación dependerá de la formación técnica del personal y áreas involucradas en su propia estructura. Los departamentos comúnmente involucrados en una validación de procesos y sistemas son:

- a. Control de calidad
- b. Microbiología
- c. Operaciones
- d. Ingeniería
- e. Desarrollo farmacéutico
- f. Mantenimiento
- g. Seguridad e higiene industrial
- h. Planeación

La Validación es operación de toda la planta, independientemente de la organización que tenga la compañía, el programa es responsabilidad de los departamentos que resulten involucrados.

Otro ejemplo de organización para validación se ejemplifica así:



Todos estos departamentos tendrán su responsabilidad con respecto a la validación, y definirán la ESTRATEGIA más conveniente en cuanto a prioridades y secuencia del trabajo.

## 6. VENTAJAS DE LA VALIDACION EN PROCESO

La validación del proceso total prevee ventajas en costos, calidad, y cumplimiento de regulaciones. Las ventajas que da un validación de proceso total son:

Optimiza el proceso, para conseguir la máxima eficiencia manteniendo la calidad.

Determina las variables particulares del mismo, marca límites para estas variables y establece los controles de proceso adecuados.

Es un programa documentado que da una alta seguridad, de que un proceso dado, producirá en forma consistente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

El valor de la validación, es el beneficio que se obtiene en costos de calidad, en prevención de fallas, y evaluación. Para mejorar el proceso y que la validación sea efectiva, éste deberá estudiarse muy a fondo para encontrar la optimización y que sea tan útil como sea posible, al mínimo costo.

La experiencia ha demostrado que la validación del proceso hace posible, por ejemplo: La reducción de tiempos en lavado de ampollitas y esterilización, como consecuencia de estudios de la carga biológica con validación y control del autoclave, de tiempos de mezcla, sobrellenado de líquidos conociendo los límites y posibilidades del equipo de llenado.

Hace también posible procedimientos analíticos más rápidos y más exactos.

Mejora en las especificaciones para producto y componentes como resultado de cuestionar y desafiar las especificaciones mismas.

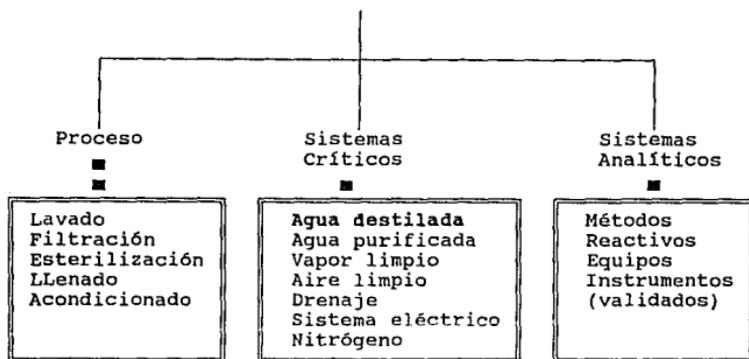
## 7. LIMITACIONES DE VALIDACION EN PROCESO

Existen desventajas que limitan una validación en proceso y que son significativas si no se toman en cuenta, algunas de éstas son: El personal/operador debe estar entrenado y capacitado para que siga las instrucciones de los procedimientos, tal cual, y haga su trabajo sin errores. La tecnología inadecuada, costos, imposibilidad de instalaciones y equipos así como las deficiencias de los supervisores y jefes, son las más significativas.

## 8. EL PLAN MAESTRO DE VALIDACION

La validación comienza cuando se decide qué es exactamente un proceso dado?, para qué es?, qué se supone que hará, ?y de hecho qué es lo que realmente hace un proceso, para fabricar un determinado medicamento. Una vez que esto se ha formulado y respondido de manera razonable, entonces se puede preparar un plan maestro para validación. El siguiente ejemplo, es para un proceso de fabricación de inyectables, situando el agua destilada como parte de sistemas críticos ligados a los procesos y sistemas analíticos.

### PLAN MAESTRO DE VALIDACION



El plan maestro para la validación del sistema de agua destilada mostrado arriba, inicia con la estrategia que todos los departamentos tienen bajo responsabilidad, de la forma que resulten involucrados, para definir más convenientemente la prioridad y la secuencia del trabajo. Es decir, el plan maestro de validación muestra cómo un proceso para un inyectable inicia desde la preparación de los materiales para su lavado y termina con su acondicionamiento. Por ello es muy importante hacer la validación de sistemas críticos en el orden apropiado y que esté relacionado con los sistemas analíticos.

#### **Fundamentación del Tema**

El plan maestro de validación contiene en forma general los siguientes puntos característicos para la validación prospectiva de un sistema crítico (véase la figura No.1).

### **Planear <sup>2</sup>**

El departamento de validación, establece junto con el grupo de trabajo mantenimiento, seguridad e higiene, compras, planeación, el plan de validación específico el cual incluirá:

Protocolos de validación a realizar  
Documentación de validación a elaborar  
Pruebas de calificación que se van a llevar a cabo  
SOP que se requieran (Procedimientos Estándar de Operación)  
Recursos económicos y humanos que se requieran

### **Aprobar**

El departamento de validación debe someter el plan de validación específico a todos los demás dptos. o grupo de trabajo a su aprobación.

### **Calificar**

El personal de validación debe revisar la documentación para demostrar que la instalación se apega a las normas y códigos apropiados, y recomendaciones del fabricante poniendo especial atención a los sistemas de control y servicios críticos.

### **Experimentar**

El personal de validación y demás departamentos involucrados realiza las pruebas de reto indicadas en el protocolo de validación.

### **Evaluación**

Se evalúan los resultados, poniendo atención que el equipo, procesos o sistemas responda como se espera que lo hagan, que sean confiables y reproducibles y que se puedan tener bajo control.

---

<sup>2</sup> Siempre interviene el personal de Validación

## Reportar

Validación junta los resultados de las pruebas y experimentos resumiendo y organizandolos para que puedan ser revisados en forma ágil por cualquier autoridad regulatoria.

## Aprobar

El departamento de validación debe someter a revisión y aprobación el plan de validación específico de los demás departamentos y grupo de trabajo.

## Archivar

Toda la documentación relacionada con el proyecto debe ser archivada y controlada por la jefatura de validación, de forma, que la información sea fácil de consultar y se tenga bajo control.

## Control de la Validación

El departamento de validación debe tener un programa de revalidación de equipos, procesos y sistemas, así como programas regulares de auditorias de validación, para mantener un control constante cuando existan modificaciones.

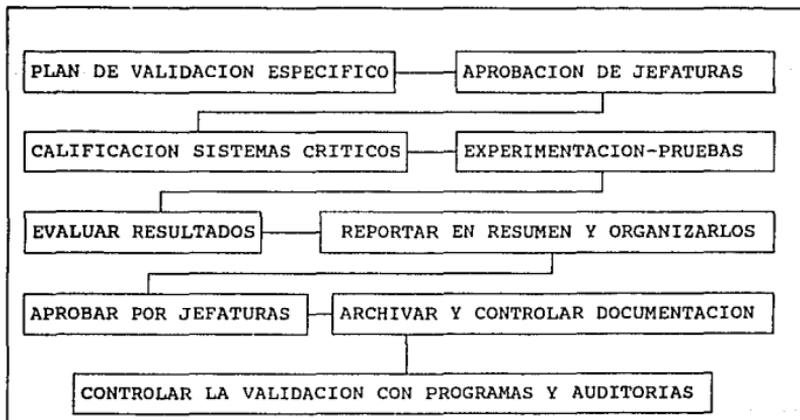


Fig. No. 1 Diagrama General del Plan Maestro de Validación.

## **B. CONCEPTOS CLAVES PARA VALIDACION DE SISTEMA CRITICO**

### **1. Consideraciones de diseño y operación**

Cualquier validación de proceso, requiere de un control de sistemas críticos como: agua de-ionizada, agua destilada, aire y vapor limpios, además de los servicios auxiliares (aire comprimido, drenaje, electricidad, luz, etc.).

Antes de entrar de lleno a lo que es propiamente dicho "Las bases de diseño de un sistema crítico". Se dará el enfoque de, qué es un sistema de agua?: Es el proceso que consiste en tratar el agua municipal, de tal modo que se controlen simultáneamente el cloro, sulfatos, calcio, sílice, metales, partículas, su temperatura, pH, carga microbiana, y distribución, aplicando dicho sistema de agua en el uso de lavado y fabricación de productos farmacéuticos (medicamentos).

En este caso y específicamente el sistema de agua para inyectables (sistema de destilación) requiere previamente agua deionizada.

Inicialmente el sistema de agua de-ionizada deberá estar bajo control. Por lo que se describen las siguientes unidades de tratamiento de agua de-ionizada para obtener agua inyectable (Figura No. 2).

Agua Municipal-->Filtro de Arena-->Filtro de Carbón Activado--> Intercambiadores de catión y anión-->Lecho Mixto-->Destilación--> Almacenaje-->Distribución-->Uso
---

Figura No. 2 Tratamiento de agua de-ionizada.

Para poder conservar la economía de una empresa es necesario que en el diseño y operación de sistemas se tomen en cuenta varios conceptos claves, como son:

- A. Diseñar la calidad en un proceso significa producir sistemas que sean estables y capaces, antes de su implementación.

**Fundamentación del Tema**

- B. Conocer el uso final del producto y sus necesidades.
- C. El disminuir la variabilidad de los sistemas y mediciones aumenta la eficacia de los procesos.
- D. El retar los sistemas es mejor que permitir las variaciones al azar.
- E. Los sistemas no siempre se comportarán como se espera que lo harán.

El beneficio que recibe de esto la empresa será:

Mejorar la calidad, reducir los rechazos, reprocesos, destrucciones, y costos inherentes.

- F. Para producción de rutina es importante registrar adecuadamente los detalles del sistema de tratamiento de agua para inyectables (por ejemplo, tiempo, temperatura, equipo usado) e identificar cualquier modificación que se haya llevado a cabo. Una bitácora puede ser muy útil al llevar a cabo investigaciones de fallas de producción del producto. (Ver apéndice "D") (23,30)

Mejorar la productividad y minimizar los costos de manufactura para así captar mercado con calidad y menor costo.

Esto es muy importante para cualquier empresa farmacéutica que desea siempre permanecer en el mercado, porque los costos producidos por procesos no controlables, inestables, variables, no predecibles, son más caros.

## **2. Calidad de producto**

### **a. Inspección y prevención**

La inspección final es un mecanismo utilizado para evitar que salgan al mercado productos defectuosos, pero posee desventajas como: Aumenta el costo y es ineficiente. Porque la inspección no es capaz de detectar el 100% de los defectos presentes.

La prevención en cambio, disminuye los costos inicialmente al evitar la presencia de defectos en el producto final. La prevención exige:

- Requerimientos claros.
- Procesos bien definidos.
- Procesos capaces.
- Procesos controlables.

Por ello, la validación es una acción sistemática para confirmar que todos los sistemas y subsistemas realmente hacen lo que tienen que hacer. (13)

### 3. Certificación de validación

Al hablar de validación aparece el término de certificación. La certificación representa la aceptación por escrito y firmada por el nivel gerencial adecuado, de que los componentes del plan de validación han sido cumplidos.

El sistema que existe, cumple satisfactoriamente con los requerimientos mínimos establecidos por normas oficiales y del fabricante, que garantiza la reproducibilidad y efectividad de la operación.

El objetivo de una certificación a un sistema, es el asegurar la obtención de un producto aceptable en base continua.

Una certificación debe construir un nivel de confiabilidad en el sistema certificado, tal que en la inspección final no sea necesaria para asegurar la calidad del producto.

Así, una certificación no debe incluir únicamente, aquellos requerimientos específicos asociados con un proceso o equipo en particular, sino todos los sistemas y controles, incluyendo la auditoría, que aseguran la continuidad de la calidad del producto. (16)

Según lo anterior, existen tres aspectos principales que se relacionan con la certificación.

**I. Calificación**

- a) Equipo adecuado.
- b) Instalación.
- c) Operación.

**II. Validación**

- a) Protocolo desarrollado y cumplido.

**III. Sistemas continuos.**

Programa de:

- a) Calibración.
- b) Mantenimiento.
- c) Entrenamiento.
- d) Auditoría.
- e) Documentación.

**4. Plan de validación de sistemas críticos**

Un plan de validación bien implementado, empezará con la etapa de diseño y desarrollo, y jugará un papel importante en la selección del equipo de sistema e instrumentos de medición. Además, incluirá los aspectos de inspección necesarios que aseguran que existen tiempo, mano de obra especializada y recursos suficientes para implementar exitosamente un plan de validación.

Lo más económico es utilizar más recursos en el diseño para obtener sólo producto adecuado, en lugar de hacer una inspección final del producto no aceptable, así mismo: lo apropiado es utilizar la filosofía orientada a la prevención, en la compra inicial de calidad en los instrumentos de medición, lo que redundará en la exactitud continua de las mediciones mientras que el instrumento esté en uso.

La selección del instrumento se hace en base a la confiabilidad, exactitud, y consistencia en respuesta de uso. Para asegurar la confiabilidad de los datos dados por el instrumento de medición, es necesario un programa de calibración.

Para lograr la finalidad de la validación de sistemas críticos y el máximo rendimiento del costo, es necesaria la consistencia de propósito, es decir, el cumplir con el compromiso de mantener los sistemas continuos de calibración, mantenimiento, entrenamiento, auditoría, documentación, cumplimiento de procedimientos, monitoreo de sistemas y toma de acciones correctivas, en forma que aseguren

#### Fundamentación del Tema

la diaria operación para cumplir con las especificaciones definidas durante la validación. Esto se logra con la definición de un procedimiento estándar de operación, que son las instrucciones comprobadas de pasos secuenciales para llevar a cabo una operación específica.

Ello debe asegurar que sea lo más simple posible utilizando diagramas y dibujos en la versión escrita final, el documento se colocará en el lugar de uso, se exigirá que sea usado, se modificará cuando sea necesario y se auditará su cumplimiento. (17)

#### 5. Aseguramiento y programa moderno de calidad

La participación de aseguramiento de calidad en la validación, juega un papel importante, para un programa moderno de control de calidad que dirija la mayor parte de sus esfuerzos a la prevención. Este deberá dedicar sus recursos a la prevención y resolución de problemas de calidad, más que enfatizar la inspección de productos y crear controles finales.

La función de control de calidad, garantía de calidad llegados a este punto, es el que tanto el gerente de producción como el gerente de control de calidad, acepten que es más económico "el hacerlo bien la primera vez". La función de garantía de calidad debe extender su alcance para incluir la prevención de problemas y la toma de decisiones en el proceso.

La base del programa preventivo de calidad, será que todo aquello que pueda afectar adversamente la calidad del producto, procesos o servicios, será el interés del programa.

Las acciones necesarias para un programa de calidad exitoso deben de incluir:

- Objetivos significativos y realistas.
- Esfuerzos programados para la solución de problemas.
- Acciones correctivas.
- Seguimiento.
- Control y auditoría de la operación.
- Análisis de costo.

El programa de calidad, debe envolver todas las funciones gerenciales de la línea y de soporte técnico, en un esfuerzo de resolver e implementar soluciones para los problemas de alta prioridad.

#### Fundamentación del Tema

Existe la imperiosa necesidad de que los gerentes de todos los niveles, entiendan la importancia e interpretación de datos, la lógica de tomar decisiones a partir de información significativa y con la información estructurada puedan ayudar a resolver problemas.

Debe haber un serio e intenso programa de educación e implementación de los equipos gerenciales, incluyendo la alta gerencia, para el entendimiento de los conceptos fundamentales que llevan al éxito el programa. (29)

#### 6. Aseguramiento y control de calidad

La gerencia de calidad (Aseguramiento y Control de Calidad), debe atender la necesidades de las validación de procesos y sistemas en la planta, para enfocarse a:

- Que la evaluación y aprobación del "Protocolo de Validación", procedimientos de apoyo y resultados se lleve a cabo.
- El diseño de especificaciones, programa del muestreo, puntos de monitoreo, métodos de evaluación y auditoría de sistemas continuos se analice.
- Para dar soporte a los esfuerzos de validación y también garantía de calidad debe conocer los procesos y saber cuál es el impacto en ellos, de los controles definitivos para la validación y el impacto del producto en el mercado.
- Hay que entender el manejo de cartas de control, diagramas de flujo del proceso, importancia del diseño experimental y el entendimiento del diseño de sistemas, así como especificaciones y requerimientos en la calidad final de un proceso.
- Ser capaces de planear un enfoque de calidad a través del diseño de un proceso o producto.
- Entender el efecto en el diseño experimental de las variaciones inherentes a muestreos y mediciones.
- Ser capaces de manipular y analizar datos numéricos.
- Conocer las formas de manejar la variación y sus implicaciones en calidad y costo.
- Conocer los sistemas de ingeniería y sus efectos en la calidad del producto.

## 7. Recursos

Son herramientas básicas para el desarrollo de las características de validación:

Diagramas de flujo, cartas de evaluación de calidad, gráficas histogramas, cartas de control, análisis de Pareto, procedimientos estándar de operación (SOP), estudios y capacidad de procesos en sistemas críticos.<sup>3</sup>

Finalmente, garantía de calidad debe conocer y entender su responsabilidad organizacional, en la integración del sistema o proceso de validación como un todo. Debe de intervenir en la selección del equipo e instalaciones que tienen impacto en la calidad del producto.

---

<sup>3</sup> En la parte experimental se aplican algunas de estas características

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El agua que se utiliza para la fabricación de inyectables se obtiene en dos formas:

- a) Por compra, al proveedor, de frasco vial de 1000 y de 500 ml
- b) Por destilación simple, de baja velocidad de producción.

Esto aumenta el costo no sólo para la compra, sino que también por la operación de destapado y vaciado, provocando además un riesgo de contaminación microbiológica y por partículas.

Para evitar todo ésto, se adquirió un sistema de agua para inyectables que elimina todos los riesgos de contaminación microbiana y de partículas, además de reducir el costo por fabricación de inyectables.

Este sistema, como es nuevo, se tiene que calificar inspeccionado la instalación y su operación, antes de fabricar por primera vez un determinado producto para venta.

La validación prospectiva se encarga precisamente, de revisar que la instalación y el desempeño de la operación, del sistema de agua para inyección cumple con las especificaciones establecidas por normas, códigos oficiales CFR (Código Oficial de Regulaciones) y de acuerdo con los GMP's. (20,23,24)

Este proyecto de tesis puede ayudar para validar sistemas de agua para inyección no sólo para la industria farmacéutica, si no también para el área docente.

De alguna manera, este trabajo puede ofrecer una guía, para orientar la adecuada selección de un destilador, que ofrezca la mínima probabilidad de contaminación física, química y microbiológica, considerando los costos para consumo de agua destilada.

### **III. OBJETIVOS**

#### **A. OBJETIVO GENERAL**

Establecer la validación llevando a cabo calificación de la instalación, arranque, y operación del sistema de agua destilada para inyectables, que demuestre que cumplirá, con la calidad de agua especificada por normas autorizadas y de acuerdo a "Buenas Prácticas de Manufactura" así como las especificadas por el fabricante.

#### **B. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Se establecerá que de acuerdo a especificaciones del fabricante el diseño y construcción del sistema de agua para fabricación de inyectables cumple satisfactoriamente.
2. Se establecerá que de acuerdo a especificaciones del fabricante y " Buenas Prácticas de Manufactura" que la función del diseño en el sistema de agua destilada para fabricación de inyectables cumplen con lo establecido.
3. Se estableceran los parámetros de validación del diseño del sistema de agua para inyectables.
4. Establecer una guía que de alguna manera oriente, para seleccionar un destilador de agua para inyectables, que ofrezca mínima probabilidad de contaminación física, química y microbiológica considerando así un costo bajo en su producción.

#### **IV. HIPOTESIS**

**Al calificar la instalación y desempeño, del sistema de agua para inyectables, se podrá demostrar que este sistema cumple con la calidad especificada por normas oficiales. Además de poder generar una guía para seleccionar un destilador de uso farmacéutico.**

## **V. PARTE EXPERIMENTAL**

### **A. CALIFICACION DE LA INSTALACION**

#### **1. Características del protocolo**

El protocolo de validación, para el sistema de agua inyectable es el plan de cómo la validación será conducida (reporte de validación), incluyendo, parámetros de prueba, características del producto, equipos de producción y puntos de decisión, sobre los cuales, los resultados de las pruebas son aceptados (el criterio de aceptación), y la autoridad responsable de aprobación.

Las características que tiene un protocolo de validación prospectiva para el sistema de agua, para fabricación de inyectables, son las siguientes:

- a) Se definen los objetivos de la validación.
- b) Se especifican cómo se llevan a cabo los objetivos.
- d) Debe ser un documento interdisciplinario.
- e) Deben ser específicos.
- f) Deben ser formalmente aprobados por las gerencias o áreas involucradas antes de la validación.
- g) Condiciones de operación críticas.
- h) Antecedentes y referencias.

#### **-REQUISITOS:**

Un registro total de la validación prospectiva debe contener la siguiente información:

- a) Identificación de procesos, equipo o instalaciones.
- b) Técnica de manufactura.
- c) Lista de equipo utilizado.
- d) Diagrama de flujo del sistema y descripción escrita.
- e) Especificaciones del producto.
- f) Métodos analíticos.
- g) Especificaciones de agua de-ionizada y destilada.
- h) Procedimientos de muestreo.
- i) Copia del protocolo para agua de-ionizada.
- j) Documentación de cualquier cambio del protocolo.
- k) Certificados de instrumentos utilizados en la calificación.
- l) Una copia del registro de cualquier cambio que afecte al sistema.

-CRITERIOS DE ESPECIFICACIONES

- a) Las pruebas de los análisis químicos y microbiológicos de resultados, se realizan con métodos analíticos actuales y aprobados (validados).
- b) Los resultados obtenidos son de los registros de liberación del producto por parte de control de calidad.

La comparación de resultados son de éstos, contra las especificaciones aprobadas.

-REPORTE

El reporte en forma general, es un resumen de los resultados del protocolo de validación.

Existen reportes de operación. Es el documento de informe que reúne las actividades de pruebas aplicadas a un equipo o instalaciones, dando un dictamen final.

El reporte de operación debe contener como mínimo la siguiente información:

- a) Datos generales (Lugar, fecha, equipo, instalación, trabajo a realizar, objetivo y criterio de evaluación)
- b) Desarrollo de las actividades.
- c) Resultados obtenidos.
- d) Conclusiones, dictamen final y responsabilidades.
- f) Recomendaciones.

El informe es realizado por quien aplica el exámen de prueba a la instalación, sistema y equipo.

El departamento responsable, programa, diseña, coordina y dirige los estudios de validación prospectiva. Los departamentos de desarrollo, producción, control de calidad, ingeniería, mantenimiento, trabajan en equipo y son responsables en forma solidaria para la ejecución de los estudios de validación.

Se revisan los certificados del fabricante de los equipos antes de la validación prospectiva.

### **Parte Experimental**

La certificación de validación será la conclusión resumida y preparada por una persona informada y aprobada por el departamento de validación de que un proceso y sistema cumplen con los requisitos especificados.

La validación prospectiva requiere de un muestreo y un número de análisis intenso, para obtener suficiente información, posteriormente el muestreo y análisis se reducen a niveles normales, es decir, el muestreo se aplica de manera rutinaria, cada vez que se emplea el sistema. (17)

## **2. El formato del protocolo**

La elaboración del formato del "Protocolo de Validación" para el sistema de agua para inyectables WFI (Water For Injection) se divide en dos partes.

La primera parte es la calificación de la instalación. Esta se hace por inspección de: materiales, reportes, certificados y revizando físicamente (en campo), que todas las partes del sistema cumplan con las especificaciones del fabricante y "Buenas Prácticas de Manufactura".

La segunda parte es la calificación del desempeño (ver capítulo 4). Este se hace por pruebas en operación de todo el sistema que cumplan con las especificaciones del fabricante y las Buenas Prácticas de Manufactura actuales.

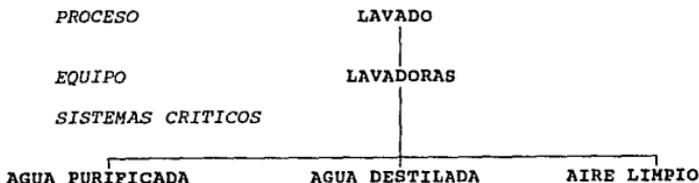
Siguiendo el plan maestro de Validación, se define por parte de operaciones y servicios técnicos, los procesos equipos y sistemas, que deben validarse. Esta definición se hizo para un parenteral típico de pequeño y gran volumen requerido, de acuerdo con el cuadro No.1

<b>I N Y E C T A B L E S</b>	
<b>SISTEMAS CRITICOS</b>	AGUA PURIFICADA AGUA DESTILADA VAPOR LIMPIO AIRE COMPRIMIDO Y LIMPIO NITROGENO SISTEMA ELECTRICO VENTILACION Y EXTRACCION
<b>EQUIPO</b>	HORNOS LAVADORAS AUTOCLAVES LLENADORAS
<b>PROCESO</b>	FABRICACION LAVADO FILTRADO ESTERILIZADO LLENADO

CUADRO No. 1 Manufactura general de inyectables

Ahora, notemos en el cuadro No. 1 que para validar un proceso, antes se tiene que calificar un equipo y primeramente los sistemas críticos, por ejemplo:

Seleccionamos el proceso de lavado de frasco vial, ampolleta, y tapón. Las lavadoras necesitan de servicios críticos como: agua purificada, agua destilada y aire limpio. Independientemente del tipo de lavadora, todas requieren de estos servicios que deberán estar absolutamente calificados (prerequisitos). El siguiente esquema muestra lo mencionado anteriormente.



*Parte Experimental*

Conjuntamente con la jefatura de validación, producción, ingeniería, mantenimiento, aseguramiento de la calidad, control de calidad, desarrollo farmacéutico y el responsable del laboratorio definen la estrategia más conveniente en cuanto a prioridades y secuencia del trabajo a realizar, como se muestra en el cuadro No.2

DEPARTAMENTO	CONSIDERACIONES
VALIDACION	EQUIPOS, PERSONAL Y RECURSOS
PRODUCCION	PROCESOS CONTINUOS
INGENIERIA	DISEÑO, INSTALACION Y EQUIPO
MANTENIMIENTO	PROGRAMAS PREVENTIVOS
ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	CONTROL DE PROCESO
CONTROL DE CALIDAD	CONTROL DE ANALISIS
DESARROLLO FARMACEUTICO	FORMULAS Y OPTIMIZACION
RESPONSABLE DEL LABORATORIO	NORMAS LEGALES Y OFICIALES

CUADRO No. 2 Consideraciones de los departamentos

Se mencionan en forma esencial para cada departamento, algunas consideraciones de prioridad para seleccionar el proceso, equipo y sistema crítico a validar, que en este caso fué el sistema de agua destilada, porque además el sistema de agua purificada tiene que estar bajo control (validado).

El sistema de agua de-ionizada o cualquiera de los sistemas críticos, puede sufrir modificaciones y como consecuencia, tendrá que validarse.

EL PLAN ESPECIFICO (Sistema de Agua Inyectable)

Los departamentos responsables de la validación del sistema junto con los departamentos involucrados establecen el protocolo de calificación de la instalación y desempeño, recursos económicos, recursos humanos y costos de la validación del sistema.

El protocolo de calificación de la instalación inicia con el contenido de todos los exámenes aplicados al sistema, ésto se muestra en el cuadro No. 3

CALIFICACION DE LA INSTALACION DE AGUA PARA INYECTABLES	
TABLA DE CONTENIDO	
	PÁG
HOJA DE APROBACION.....	30
Descripción del sistema.....	32
Propósito .....	35
Revisión del diseño .....	35
Tanque de almacenamiento de agua destilada (T.A.D.) .....	46
Indicador/controlador de nivel y temperatura en el T.A.D.....	41
Válvulas .....	45
Destilador de múltiple efecto .....	47
Resistividad .....	49
Filtro de venteo y lista de verificación .....	49
Planos .....	50
Materiales .....	51
Reportes de pruebas .....	52
Certificación del fabricante .....	54
Calibración .....	55
Procedimientos de operación estándar .....	55
Entrenamiento .....	59
Servicios auxiliares .....	57
Resumen, Análisis y Certificación .....	58,59
Documentos de referencia	

CUADRO No. 3 Contenido de la verificación de la instalación del sistema de agua para inyectables

a. Hoja de aprobación

El protocolo de validación del sistema de agua para inyectables, inicia con la hoja de aprobación

Aquí se incluyen únicamente las gerencias involucradas en el desarrollo del plan de validación.<sup>4</sup> Cada gerencia tiene sus departamentos, donde somete a revisión y aprobación el protocolo.

Todas las hojas de este protocolo se encabezan a la derecha, con el nombre principal de: CALIFICACION DE LA INSTALACION DE AGUA PARA INYECTABLES. Con el lugar y el nombre de la compañía<sup>5</sup>:

La hoja de aprobación se divide en dos secciones. PRE-APROBACION y APROBACION.

La Pre-Aprobación (A): Se hace con la finalidad de que todos los departamentos involucrados, revicen el protocolo para que sugieran o hagan las correcciones pertinentes y firmen con su nombre y fecha.

La Aprobación (B): Es la revisión y aprobación final de todos los departamentos involucrados.

El cuadro No. 4, muestra en este caso como está estructurada la hoja de aprobación.

---

<sup>4</sup> Las gerencias se organizan según la estructura de la compañía.

<sup>5</sup> El Protocolo se elabora como la compañía así lo desee pero, deberá tenerse una misma estructura.

CALIFICACION DE LA INSTALACION DE AGUA PARA INYECTABLES			
<b>HOJA DE APROBACION</b>			
Sistema de Agua para Inyectables Calificación de la Instalación			
A. La pre-aprobación de este Protocolo de Validación reúne las responsabilidades de las siguientes áreas en Syntex, Inc. Pasco de la Reforma No. 2822 K 13.5 México Toluca CA.			
	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Ingeniería	_____	_____	_____
Fabricación	_____	_____	_____
Aseguramiento de la calidad	_____	_____	_____
Control de calidad	_____	_____	_____
Infatura de validación	_____	_____	_____
B. Los datos revisados y aprobación final de este Protocolo de Validación están bajo responsabilidad de las siguientes áreas en los laboratorios Syntex, Inc. Pasco de la Reforma No. 2822 K 13.5 México Toluca.			
	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Ingeniería	_____	_____	_____
Fabricación	_____	_____	_____
Aseguramiento de la calidad	_____	_____	_____
Control de calidad	_____	_____	_____
Infatura de validación	_____	_____	_____

CUADRO No. 4 Hoja de aprobación del protocolo para el sistema de agua inyectable

## **b. Descripción del sistema**

Cada componente del sistema de agua para inyectables (WFI), necesita estar definida con la aceptación de calidad para los criterios de operación. Comenzando por el agua de alimentación y cada tratamiento sucesivo que mejora la calidad de agua inyectable.

El diseño total del sistema, especificaciones y procedimientos de operación para cada subsistema, debe ser desarrollado. Los subsistemas están incluidos en la planta como: Pre-tratamiento, Unidad de destilación, Sistema de calentamiento del agua y distribución de WFI (2,5).

Para la obtención del agua destilada para la fabricación de inyectables, es necesario un sistema de tratamiento de agua de deionizada y especificada de acuerdo a la USP XXII y Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos (1,2,6,7).

La problemática para obtener agua de-ionizada, proviene del agua que se obtiene desde la red municipal por la presencia de sólidos, metales, sílice, partículas, componentes químicos y orgánicos, requiriéndose de un monitoreo continuo para este sistema.

El sistema de agua para inyectables consiste en: equipo de destilación, controles eléctricos, tubería, válvulas, sensores, y bombas.

Los componentes del sistema son los siguientes:

- I. Unidad de destilación de múltiple efecto.
- II. Tanque de almacenamiento. Es un tanque de acero inoxidable 316L y 304 con una capacidad de 500 litros.
- III. Agua de alimentación y bombas de distribución. Es agua purificada, grado farmacéutico que es tratada por un tren desmineralizador (de-ionizada), por un filtro de arena, columna de carbón activado, luz UV., torre catiónica, torre aniónica, lecho mixto y filtros 0.22 micras.<sup>6</sup>
- IV. Distribución de tubería de Retorno. Diseñada y especificada por el fabricante utilizando material de acero inoxidable tipo 316L.
- V. El control automático del destilador, está dado por válvulas

---

<sup>6</sup> Para mayor información, consulte la bibliografía (4-7,17)

**Parte Experimental**

de distribución, tanque de almacenamiento de agua destilada, que se une a un sistema electrónico de nivel de agua.

- VI. Filtros de venteo. Filtros grado farmacéutico, colocados en el tanque de almacenamiento de agua destilada, condensador del destilador y tanque de alimentación de agua purificada unido al destilador.
- VII. Puntos de válvulas de uso. Son estaciones de agua destilada, distribuidas por el módulo del área aséptica.
- VIII. Controles e Indicadores. Todo el sistema de agua destilada, posee controles e indicadores (solamente existe un registrador de la resistividad de la salida de agua destilada), que inicia con: manómetros, reguladores, indicadores de temperatura digitales, resistividad para el agua de alimentación y salida de agua destilada), registrador y controlador de temperatura de nivel de agua, para el tanque de almacenamiento de agua destilada. (ver cuadro No.5)

<b>EQUIPO</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>INDICADORES</b>
<b>DESTILADOR</b>	REGULADORES, SWITCHS, ALARMAS, INTERRUPTORES RESISTIVIDAD	-RESISTIVIDAD (agua purificada y destilada) -DE TEMPERATURA -MANOMETROS
<b>PARTE DEL SISTEMA</b>		
<b>TANQUE ALMACENAMIENTO</b>	-DE NIVEL -DE TEMPERATURA	-DE NIVEL -DE TEMPERATURA

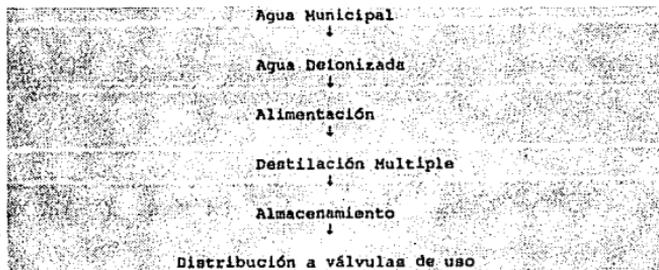
CUADRO No. 5 Controles e indicadores del sistema de agua inyectable.

**c. Calificar diseño y construcción**

La validación se aplica calificando el diseño y construcción de este sistema, y es referirse únicamente a verificar por inspección y comparación de acuerdo a las especificaciones del fabricante, Código Federal de Regulaciones (CFR) y Buenas Prácticas de Manufactura actuales (GMP's) <sup>7</sup> (ver el siguiente esquema).



Una inspección física se hace siguiendo los planos y dibujos, desde la entrada de agua de-ionizada, hasta la de agua destilada con los puntos de uso dentro del área aséptica. (ver el cuadro No.6)



CUADRO No. 6 Diagrama de seguimiento para calificación de diseño y construcción.

<sup>7</sup> El Código Federal de Regulaciones es un documento oficial de alimentos y medicamentos, en el cual se aseguran las Buenas Prácticas de Manufactura actuales (GMP'S).

**d. Declaración de propósito**

La declaración de propósito, es especificar lo que se pretende con la intención y objetivo que el protocolo posee.

El propósito de este protocolo, es establecer que el sistema de agua para inyectables ha sido instalado de acuerdo con las especificaciones de diseño y con las recomendaciones del fabricante.

El propósito de este protocolo, es proveer una guía de inspección del sistema de agua para inyectables en condiciones no operativas de almacenaje y distribución, que cumplan con las actuales prácticas de manufactura.

**e. Revisión del diseño**

La revisión de diseño, inicia anexando una copia de referencia de localización de datos del equipo, con una hoja de especificaciones y una copia de la orden de compra. En la hoja de datos, se sigue un registro de atributos especificados de observaciones del equipo recibido, para verificar criterios de diseño. También se registra cuando el equipo no cumple con los criterios de diseño indicados. Finalmente se resume, los resultados en el documento presentado como prueba, usando las siguientes guías:

A.- Se verifica por inspección, que el diseño del equipo, cumpla con los GMP's para el cual, en la planta fue diseñado (10).

B.- Se verifica por inspección que los planos y la hoja de datos especificados del equipo, corresponde con los criterios de diseño.

C.- Se inspecciona cada unidad para que el diseño obedezca adecuadamente a la hoja de datos especificados.

D.- Se inspecciona la unidad de instalaciones físicamente (en campo), las líneas sanitarias.

E.- Se inspecciona que la unidad, no tenga modificaciones no autorizadas.

F.- Se inspecciona que la unidad tenga las características de seguridad requeridas.

### 3. Tanque de almacenamiento (Destilado)

Para el tanque de almacenamiento de agua destilada, se tienen las siguientes características (Ver cuadros No. 7,8,9).

**DESCRIPCION.** Se revisa por inspección documental, para describir e identificar, las especificaciones y lo instalado de:

Fabricante, No. de Modelo, No. de Serie, Capacidad y Clasificación.

Esto tiene el propósito de demostrar que lo que se instaló es lo que está especificado, además para saber en un momento dado y en forma rápida cuando se requiere que el material instalado, equipo y partes del equipo, necesiten de una corrección, mantenimiento o servicio y calibración por parte de quien lo fabricó.

**MATERIAL.** Se debe justificar el material instalado.

El tipo de construcción para el sistema de agua para inyectable, debe ser de acero inoxidable 316L, porque es necesario que el agua para inyectables cuando se almacena esté en contacto con el recipiente que la contiene, sea de alta pureza. Este acero se clasifica en cuanto al contenido mínimo de carbono (1).

La parte interior refiriéndose al acabado, debe ser de 180 grit<sup>8</sup> y el exterior con un acero tipo 304.

**SOLDADURA.** De completa penetración, libre de espigas, secuelas, grietas, manchas o componentes adheridos a la soldadura.

**CONEXIONES.** Todas las conexiones deben estar unidas por un Tri-Clamp (Abrazadera), especificada por limpieza y sanidad de las tuberías.

Los filtros de venteo, deben estar localizados arriba del condensador.

**INSTALACION.** Es importante revisar las especificaciones del fabricante, porque el tanque de almacenamiento de agua destilada, debe poseer un sistema de calentamiento, para mantenerla esteril a 80 °C con recirculación y conexiones sanitarias clamp (1).

---

<sup>8</sup> El grit se refiere exclusivamente al tipo de acabado de alta calidad de pulido

*Parte Experimental*

Los tanques de almacenamiento, requieren filtros de venteo para prevenir el colapso, de tamaño de 0.22 micras de retención de bacterias y de entrada de aire al tanque. El filtro esta integrado al tanque con calentamiento en la chaqueta. Esto es favorable por dos razones:

1. Previene que el condensado entre al filtro.
2. Previene el crecimiento microbiológico en el filtro.

Las características que incluye su instalación son: Instalado con un sistema de vapor propio y soporte de aislamiento que no sea de material de asbesto en los lados y fondo del tanque. El vapor debe estar ensamblado e instalado en la chaqueta. El diseño del tanque debe ser vertical y de forma cóncava en la parte superior e inferior. <sup>9</sup> (Ver cuadro No.8)

DOCUMENTACION. La documentación en validación, debe incluirse como evidencia de pruebas que se le hayan aplicado al sistema. (11)

Reporte de pruebas hidrostáticas. Cuando el fabricante de la instalación, realiza un examen a la tubería y conexiones del equipo, sometiéndolo a un 30% extra de las condiciones normales de presión, para observar si existe alguna fuga.

Por ejemplo, la presión de trabajo normal es de 10 Kg/cm<sup>2</sup> y la presión de prueba fue de 7 Kg/cm<sup>2</sup>. La prueba de fugas, deberá ser sostenida por un mínimo de 10 minutos y revizando todas las conexiones que no se encuentren fugas.

El fabricante da el reporte completo, describiendo las condiciones, los materiales, procedimientos, equipos e instrumentos, así como el personal, con fecha, debidamente firmados y corroborados por duplicado.

Otra entidad oficial para instalaciones es la Sociedad Americana de Ingeniería Mecánica (ASME), donde se emite un estampado de que se cumple con sus especificaciones (estampado visible).

Finalmente se elaborarán dos columnas donde se coloca el dictamen de revisado y como se verificó (en campo), inspección física o documental.

Al final, se hace una pregunta para explicar cualquier cambio que se haya tenido (en el caso que la tenga), y por GMP's se coloca las firmas del inspector y del especialista de validación con fecha. (Ver cuadro No. 9)

---

<sup>9</sup> Esto esta especificado para el tanque de almacenamiento de agua destilada en el diseño del equipo bibliografata 1 pagina 21.

Parte Experimental

Los cuadros No. 7,8 y 9 muestran un formato para la calificación de la instalación del tanque de almacenamiento de agua destilada, el cual, debe ser llenado a mano por el validador especialista, esto es, porque así se le dá la legalidad de que el especialista de validación certifica que realmente lo hizo.

CALIFICACION DE LA INSTALACION DE AGUA PARA INYECTABLES		
TANQUE DE ALMACENAMIENTO		
Descripción	Especificado	Instalado
Fabricante	<u>Mueller</u>	<u>Mueller</u>
No. de Modelo	<u>00001</u>	<u>00001</u>
No. de Serie	<u>II-65</u>	<u>II-65</u>
Capacidad	<u>La especificada</u>	<u>La especificada</u>
Clasificación	<u>ASME</u>	<u>ASME</u>

CUADRO No. 7 Calificación de la instalación para el tanque de almacenamiento de agua destilada.

Parte Experimental

MATERIAL	SI/NO	COMO SE VERIFICO
Construcción de acero tipo inoxidable 316L.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
El interior de superficie es de acabado mecánico 180 grit.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
El exterior es compatible con el medio ambiente.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
El exterior es tipo 304	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
El interior con un acabado de 320 grit con un electro pulido finisimo.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
La chaqueta exterior debe ser de acero inoxidable 304 y acabado 120 grit.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
<b>Soldadura</b>		
Debe ser de completa penetración y libre de espigas, secuelas, espigas, manchas grietas y componentes adheridos.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
Se utilizó gas Tungsteno Arc de alta pureza para soldar.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
<b>Conexiones</b>		
La conexión está unida por un Tri-Clamp.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
La entrada de vapor debe estar a la opuesta del drenaje.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
El filtro de venteo debe estar localizado arriba.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
<b>Instalación</b>		
Instalado una entrada de vapor debidamente empotrado.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>
El aislamiento es de teflón en los lados, fondo y libre de cloro.	<u>SI</u>	<u>En campo</u>

Cuadro No.8 Formato para calificación de la instalación del tanque de almacenamiento de agua destilada.

Parte Experimental

Diseño	SI/NO	COMO SE VERIFICO
El modelo del tanque debe ser arriba y abajo de forma cóncava.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
El vapor debe estar ensamblado e instalado en la chaqueta.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
<b>Documentación</b>		
Reporte de pruebas hidrostáticas.	<u>Si</u>	<u>Manual</u>
Código de ASME estampado visible.	<u>Si</u>	<u>Manual</u>
Reporte en campo de soldadura.	<u>Si</u>	<u>Manual</u>
Escritos de todas las las soldaduras.	<u>Si</u>	<u>Manual</u>
Si la respuesta dicha arriba es "No", Por favor explique:		
<hr/> <hr/>		
<u>Inspector</u>	<u>Fecha</u>	
<u>Especialista de Validación</u>	<u>Fecha</u>	

CUADRO No. 9 Continúa calificación de la instalación del tanque de almacenamiento.

#### 4. CONTROLADOR E INDICADOR DE NIVEL (TAD)

El agua que se destila hacia el tanque de almacenamiento de agua destilada (TAD), debe poseer un sistema de control de nivel al llenado, para la automatización completa del sistema de destilación.

El formato para la calificación de esta parte del equipo, se implementa de manera como se ha visto en los ejemplos, que se han mostrado. Es importante que observemos los dos ejemplos anteriores, en donde podemos notar dos casos:

A. Calificación del equipo {Calificación de una parte del equipo

B. Calificación de la instalación del sistema

En el primer caso, es la calificación total del equipo (El destilador de múltiple efecto) y que relaciona las partes del equipo. Ahora siempre que se califica una parte del equipo (sensores, válvulas, reguladores, registradores, controladores, filtros, tanques, bombas, etc.) se hace la descripción con todos los datos de fabricación que tenga el componente, así como la especificación establecida.

En este caso, la descripción, material, instalación, y diseño siguen el mismo formato descrito en el TAD (tanque de almacenamiento de agua destilada), salvo en la documentación, ya que para instrumentos de medición hay que incluir los reportes de calibración los cuales deberán anexarse al protocolo.

#### 5. Controlador e indicador de temperatura

El controlador e indicador de temperatura del tanque de almacenamiento de agua destilada, está previsto de un RTD ( Sensor de temperatura de platino), colocado en la parte inferior.

Este instrumento indica y controla automáticamente la temperatura (aprox. 80 °C) del agua destilada en el tanque, a través de una válvula solenoide que permite el paso de vapor de caldera.

El formato para este punto del protocolo será: descripción, material, conexión, diseño, documentación de calibración que está previsto de alarma y el servicio auxiliar de corriente eléctrica (120 volts-10 amp de resistencia).

**6. Línea de tuberías**

La calificación de tuberías del sistema de agua destilada, se hace localizando e identificando lo instalado, utilizando para ello los planos DTI (Diagramas de instrumentación, isométricos y área aséptica). (Ver cuadros 10,11,12)

Tubería			
Descripción			
Tubería de destilación			
ESPECIFICADO			
<u>Línea No.</u>	<u>Material</u>	<u>Acabado</u>	<u>Localización del documento</u>
<u>1</u>	<u>Ac.304</u>	<u>340 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>2</u>	<u>Ac.304</u>	<u>340 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>3</u>	<u>Ac.316L</u>	<u>180 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>4</u>	<u>Ac.316L</u>	<u>180 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>5</u>	<u>Ac.316L</u>	<u>180 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
INSTALADO (Actual)			
<u>Línea No.</u>	<u>Material</u>	<u>Acabado</u>	<u>Localización del documento</u>
<u>1</u>	<u>Ac.304</u>	<u>340 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>2</u>	<u>Ac.304</u>	<u>340 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>3</u>	<u>Ac.316L</u>	<u>180 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>4</u>	<u>Ac.316L</u>	<u>180 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>
<u>5</u>	<u>Ac.316L</u>	<u>180 grit</u>	<u>El depto. de validación</u>

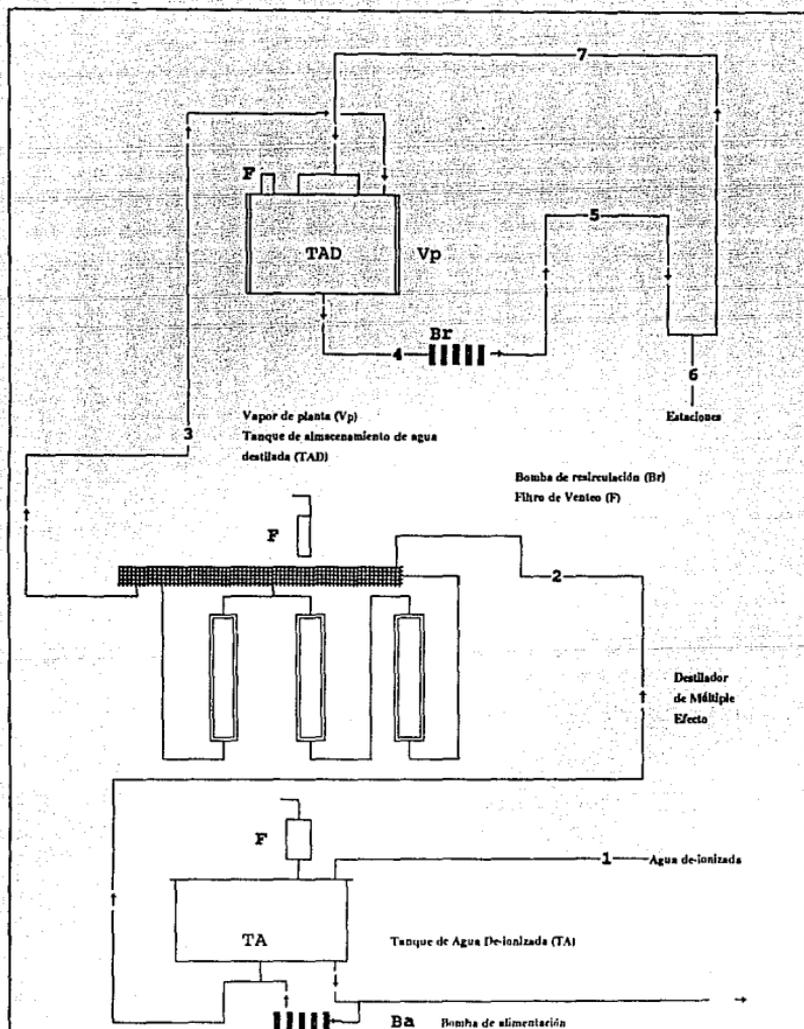
CUADRO No. 10 Calificación a la línea de tuberías del sistema de agua para inyección.

Parte Experimental

PUNTOS DE USO AGUA PARA INYECTABLES			
<u>Cuarto</u>	<u>Salida/Desaque</u>	<u>Modificaciones</u>	<u>Observaciones Si/No</u>
<u>01</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>Ninguna</u>
<u>02</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>Ninguna</u>
<u>03</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>Ninguna</u>
<u>04</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>Ninguna</u>

Inspeccionado por: El validador      Fecha \_\_\_\_\_

CUADRO No. 11 Calificación a los puntos de uso dentro del área aséptica.



CUADRO No.12 Diagrama de tuberías y puntos de uso del sistema de agua inyectable.

Lo que debe estar especificado para cada línea de la tubería, proviene de las especificaciones del fabricante, que se apegan a los requerimientos especificados por normas de ingeniería y regulaciones oficiales.<sup>10</sup> Como podemos notar el especialista de validación es el único que firma de revisado, porque únicamente identificó las líneas y documentos de las mismas. La calificación total de las líneas de tubería, se realiza de forma semejante al formato que se hizo para el tanque de almacenamiento de agua destilada como: material, soldadura, conexiones, instalación, documentación.

### 7. Válvulas

Descripción para válvulas de destilación:

Esto es semejante a la de línea de tuberías, donde se describe lo que se especifica y lo que actualmente está instalado. (Ver cuadros 13,14)

ESPECIFICADO						
<u>No. de válvula</u>	<u>Modelo</u>	<u>Tipo</u>	<u>Tamaño</u>	<u>Material</u>	<u>Acabado</u>	<u>Empaque</u>
<u>1</u>	<u>I-3</u>	<u>Dgma</u>	<u>Medio</u>	<u>Ac. 316L</u>	<u>180grit</u>	<u>Teflón</u>
<u>2</u>	<u>I-3</u>	<u>Dgma</u>	<u>Medio</u>	<u>Ac. 316L</u>	<u>180grit</u>	<u>Teflón</u>
<u>3</u>	<u>I-6</u>	<u>Dgma</u>	<u>Medio</u>	<u>Ac. 316L</u>	<u>180grit</u>	<u>Teflón</u>
INSTALADO (Actual)						
<u>No. de válvula</u>	<u>Modelo</u>	<u>Tipo</u>	<u>Tamaño</u>	<u>Material</u>	<u>Acabado</u>	<u>Empaque</u>
<u>1</u>	<u>I-3</u>	<u>Dgma</u>	<u>Medio</u>	<u>Ac. 316L</u>	<u>180grit</u>	<u>Teflón</u>
<u>2</u>	<u>I-3</u>	<u>Dgma</u>	<u>Medio</u>	<u>Ac. 316L</u>	<u>180grit</u>	<u>Teflón</u>
<u>3</u>	<u>I-6</u>	<u>Dgma</u>	<u>Medio</u>	<u>Ac. 316L</u>	<u>180grit</u>	<u>Teflón</u>

CUADRO No.13 Calificación de válvulas .

<sup>10</sup> Ver pagina 21 de la bibliografía I

Parte Experimental

Material	SI/NO	COMO LO VEREFICO
Tipo acero inoxidable 316L con junta de teflón en el diafragma.	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
<b>Acabado</b>		
Interior de 180 grit y el exterior compatible con el medio ambiente.	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
<b>Conexión</b>		
Unido el extremo y soldado para una conexión con clamp.	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
<b>Diseño</b>		
Compatible con el vapor en el lugar indicado. El cierre es positivo en ambas direcciones vertical y horizontal.	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
<b>Instalación</b>		
Para drenar las válvulas deben estar 20° con respecto a la horizontal. El desague de la válvula es propio para picar en la posición correcta.	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
<b>Documentación</b>		
Existen planos que muestren la localización de todas las válvulas.	<u>Si</u>	<u>En el Manual</u>
Si la respuesta es "No", explicar: _____		
_____		
Inspector _____	Validador _____	Fecha _____
Especialista de Validación _____		Fecha _____

CUADRO No. 14 Calificación para válvulas de uso.

**8. Destilador de agua para inyectables**

El destilador de múltiple efecto como elemento fundamental en la producción de agua para inyectables, que forma parte de sistemas críticos como: Aire limpio, vapor limpio, necesarios para los procesos de lavado, llenado y producción. El destilador de múltiple efecto (vease apéndice "A") debe tener:

- a) Calidad de agua
- b) Seguridad del equipo en su producción
- c) Costos
- d) Sencillez en su operación <sup>11</sup>

Los cuadros No. 15,16 muestran el formato para calificar el equipo de destilación de múltiple efecto

CALIFICACION DE LA INSTALACION DE AGUA PARA INYECTABLES		
<b>WFI DESTILADOR</b>		
Descripción	<u>Especificado</u>	<u>Actual</u>
Fabricante	<u>Mueller</u>	<u>Mueller</u>
Modelo	<u>DM-I</u>	<u>DM-I</u>
No. de serie	<u>100</u>	<u>100</u>
Tipo	<u>DME</u>	<u>DME</u>
Producción	<u>73 Gph</u>	<u>71 Gph</u>
Código	<u>ASME</u>	<u>ASME</u>
	<u>Sí/No</u>	<u>Como lo Verifico</u>
<b>Material</b>		
Tipo de acero 316L y juntas de Teflón.	<u>Si</u>	<u>Fisicamente</u>
Exterior compatible con el medio ambiente.	<u>Si</u>	<u>Fisicamnete</u>
<b>Diseño</b>		
Destilador de múltiple efecto consiste de <u>3</u> efectos y Produce <u>71</u> gph	<u>Si</u>	<u>En campo y Manual</u>
Mínima de resistividad <u>1.1</u> megohms-cm.	<u>Si</u>	<u>Manual</u>

CUADRO No.15 Continúa calificación del destilador

<sup>11</sup> Esto se discute mas específicamente en la "Guía para seleccionar un destilador"

	<u>Si/No</u>	<u>Como lo Verifico</u>
Temperatura de descarga de destilado <u>190 °F</u>	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
El condensador posee un filtro de venteo de 0.22 micras.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
Tiene un programador lógico que controla la operación.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
El agua de alimentación está dada por un regulador.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
Tienen empaques sanitarios entre cada efecto.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
Todos los servicios poseen un regulador de presión.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
WFI y Agua de alimentación estan instaladas con bombas debidamente empacadas.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
El condesador es un tubo de doble chaqueta.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
El vapor y evaporador posee un interruptor da baja presión y vapor continuo en "on".	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
<b>Servicios Auxiliares</b>		
Presión de vapor <u>40</u> psig	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
Agua de alimentación USP en gph <u>90</u> .	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
Agua de enfriamiento 30 psi y gph <u>80</u> .	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
Eléctrico de 120 volts, en fase de 60 hz.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
Aire comprimido <u>85</u> psi libre de aceite.	<u>Si</u>	<u>En campo</u>
<b>Documentación</b>		
Reporte de Pasivación.	<u>Si</u>	<u>Manual</u>
Código estampado.	<u>Si</u>	<u>Manual</u>
Si la respuesta arriba es "No", por favor explique: _____		
_____		
Inspector _____	<u>R.C.G</u>	Fecha _____
Especialista de Validación _____	<u>M.A.R.R</u>	Fecha _____

CUADRO No.16 Continua calificación del destilador.

## **9. Resistividad de agua**

### **Monitor**

Para saber la calidad del agua de alimentación y la que sale después del destilador, se registra la resistividad medida en megohms/cm, esto es, mide la resistividad del agua por el paso de corriente, a través del agua de alimentación o destilada utilizando una celda, que pasa la información a un registrador de cuarzo, que monitorea y controla a puntos fijos la de operación mínima. Esta información, es captada por un sistema programable PLC.

La resistividad es inversamente proporcional a las impurezas ionizables del agua, por ejemplo: al disminuir la resistividad de agua se determina baja calidad de agua (5).

El monitor de resistividad del destilador posee una alarma de punto fijo (setpoint) punto bajo de 1.110 megohms/cm, esto quiere decir, que al alcanzar este punto el destilado será rechazado con paro automático del destilador.

Para el monitor de resistividad, se siguen las mismas características que se han mostrando en el protocolo (descripción, material, conexión, instalación, diseño y documentación).

## **10. Control del panel y accesorios**

El panel y accesorios incluyen el mismo destilador, pero se verifican porque la fabricación del panel y sus accesorios son hechos por diferentes fabricantes, es decir, todos los accesorios como: gabinete, controles, alarmas, etc., deben de cumplir las funciones que especifica el fabricante para los equipos ligados directamente con los sistemas críticos y auxiliares, que deben poseer características de control y seguridad que püedan afectar la calidad de agua para inyectables.

## **11. Lista de verificación de la instalación**

En el cuadro No.17, se incluye, todas las verificaciones hechas, que denotan las partes del sistema, que han sido revisadas por inspección en los manuales y en campo, esto es, resume que todo lo que se instaló fué instalado y comprobado, que el sistema de agua para inyectables cumple las especificaciones dadas por el fabricante.

Parte Experimental

LISTA	VERIFICADO POR:	FECHA
A. Destilador	R.C.G	Oct-91
B. Sistema de Alimentación	R.C.G	Oct-91
C. Tubería	R.C.G	Oct-91
D. Tanque de Almacenamiento	R.C.G	Oct-91
E. Bombas	R.C.G	Nov-91
F. Filtros de venteo	R.C.G	Nov-91

CUADRO No.17 Lista de verificación de la instalación del sistema de agua para inyectables.

12. Planos

Los planos de la instalación deben ser inspeccionados y que estén de acuerdo a lo que se instaló. Cuadros 18,19

PLANO No.	TITULO DEL PLANO
1	Isométrico del sistema de destilación
2	Area aséptica
3	Instrumentación
4	Area de servicios

Inspeccionado por: M.A.R.R. Nov/91  
 Especialista de Validación Fecha

CUADRO No.18 Calificación de planos.

COMPONENTE No.	NOMBRE	SEGURO Y SUJETO	Sí/No
DME-75	Destilador		Si
TAD-25	Tanque Almcto.		Si
B-1	Bomba alimentación		Si

Inspeccionado por: M.A.R.R. Nov-92  
 Especialista de Validación Fecha

CUADRO No.19 Calificación de componentes de la lista de verificación.

En el cuadro No.20 muestra la calificación de planos del sistema de agua inyectable, para verificar que estén actualizados.

<u>PLANO No.</u>	<u>REVISION</u>	<u>FECHA</u>	<u>TITULO</u>
<u>1</u>	<u>2</u>	<u>Nov-91</u>	<u>Isométrico del sistema WFI</u>
<u>2</u>	<u>4</u>	<u>Dic-92</u>	<u>Area aséptica</u>
<u>3</u>	<u>2</u>	<u>Dic-92</u>	<u>Instrumentación</u>
<u>4</u>	<u>1</u>	<u>Mar-88</u>	<u>Area de servicios</u>

CUADRO No.20 Revisión de planos

### 13. Materiales de construcción

Todos los materiales deben ser compatibles con el agua destilada, en las condiciones de temperatura y presión que trabaja el sistema. Se verifican conforme a especificaciones. Ver el cuadro No.21

<u>LOCALIZACION</u>	<u>DESCRIPCION</u>	<u>MATERIAL</u>	<u>COMO LO VERIFICO</u>
Tanque			
<u>Alimentación</u>	<u>Cap/50 L</u>	<u>304L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
<u>Almcto.</u>	<u>Cap/500L</u>	<u>316L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
Válvulas			
<u>Cuarto 01</u>	<u>Diafragma</u>	<u>316L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
<u>Cuarto 02</u>	<u>Diafragma</u>	<u>316L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
<u>Cuarto 03</u>	<u>Diafragma</u>	<u>316L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
Chaquetas			
<u>Alceto.</u>	<u>Mueller</u>	<u>304L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
<u>Efectos III</u>	<u>Mueller</u>	<u>304L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
Bombas			
<u>Alimentación</u>	<u>Pyropure</u>	<u>304L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
<u>Recirculación</u>	<u>Puriti</u>	<u>304L</u>	<u>Manual, y en campo</u>
Instrumentación			
<u>RTD</u>	<u>Sensor</u>	<u>Platino</u>	<u>Manual, y en campo</u>
<u>Plc</u>	<u>Programador</u>	<u>Especial</u>	<u>Manual, y en campo</u>
Otros			
<u>Graficador</u>	<u>Resistividad</u>	<u>Especial</u>	<u>Manual, y en campo</u>
Inspeccionado por:	_____	_____	_____
	Especialista de Validación	Fecha	

CUADRO NO.21 Calificación de materiales de construcción.

#### 14. Reporte de pruebas hidrostáticas y pasivación

El reporte de pruebas, es todo aquello que ha sido examinado mediante pruebas, a la instalación del sistema, y que ha sido probado, documentándose un reporte de la operación.

#### REPORTE DE PRUEBAS HIDROSTATICAS

En esta parte del protocolo, se revisan y anexan todos los reportes de pruebas hidrostáticas aplicadas a las tuberías de la instalación del sistema. La prueba hidrostática, se aplica a tuberías recién instaladas, con un 30 % de presión a la que se trabaja comúnmente, para revizar por inspección física de las posibles fugas. En el cuadro No.22 Se muestra un formato para revizar una prueba hecha por un proveedor externo.

a.	<u>Nombre del sistema:</u>	<u>Sistema de agua destilada</u>
b.	Contrato No. <u>0001</u>	de esta prueba
c.	<u>Datos:</u>	
	Media <u>128 psi</u>	Presión <u>130 psi</u>
	Tiempo de prueba <u>12:00 P:M</u>	Tiempo final <u>12:10 P:M</u>
d.	<u>Resultados:</u>	Acceptado <u>Si</u> Rechazado _____
	Motivo:	_____
	Probado por: <u>Mr.</u>	Compañía <u>X</u> Fecha <u>Oct-91</u>

CUADRO NO.22 Formato para revisión de pruebas hidrostáticas al sistema.

## PASIVACION

Todo el acero inoxidable que tiene contacto con el agua destilada para inyección, queda pasivada, de acuerdo con el procedimiento establecido por el de la compañía.

La pasivación es una limpieza del acero, de tuberías que manejan agua altamente pura y como consecuencia, tienen un alto grado de corrosión (oxidar) del metal con que se encuentra en contacto. (1)

Esta se explica en cuatro pasos:

- Paso 1 Se hace una pre-limpieza usando un detergente soluble en agua para remover mugre, polvo, aceite y grasas.
- Paso 2 Se pasa un enjuague con agua purificada para remover mugre y la solución de pre-limpieza.
- Paso 3 Operación de Pasivación: Este paso utiliza un lavado con ácido, para remover residuos de metal, soldadura, óxidos y proveer una atmósfera de oxidación, para permitir que se forme una película de protección (película de pasivación). Es preferido de un 20% a 40% de ácido nítrico, sin embargo, algunas veces es sustituido por ácido fosfórico o cítrico.
- Paso 4 Es el enjuague final. Se utilizan agua de alta pureza para enjuagar la solución ácida, hasta que la calidad de agua que sale es igual a la calidad de agua que entra. Se recomienda que el sistema de agua destilada sea puesto en operación inmediatamente después de aplicar el proceso de limpieza y pasivación.

Las siguientes características son las que posee un formato para registrar los datos de la pasivación.

COMPañIA \_\_\_\_\_ LOCALIZACION \_\_\_\_\_

Descripción del Sistema (Incluye número de cuartos, referencias, Planos/Dibujos, etc.) \_\_\_\_\_



## 16. Calibración

Esta es una de las reglamentaciones y necesidades que incluye un programa de validación a éste protocolo. La calibración será la comparación de un estándar de referencia secundario con el instrumento de medición, y se hace antes y después de llevar a cabo la calificación del desempeño.

El estándar secundario tiene que ser calibrado por un estándar primario.<sup>12</sup> Todos los instrumentos crítico son aquellos que controlan y indican variables críticas de temperatura, presión, resistividad, y nivel del agua destilada. El cuadro No. 23 muestra como revizar la calibración para el sistema de agua inyectable.

<u>CALIBRACION</u>			
<u>Instrumento</u>	<u>Localización</u>	<u>Calibración</u>	<u>Fecha de calibración</u>
<u>Ind. Temp 1</u>	<u>Destilador</u>	<u>SI</u>	<u>Sep- 91</u>
<u>Ind. Temp 2</u>	<u>Destilador</u>	<u>SI</u>	<u>Sep- 91</u>
<u>Ind. Temp 3</u>	<u>Destilador</u>	<u>SI</u>	<u>Sep- 91</u>
<u>Manómetros</u>	<u>Destilador</u>	<u>SI</u>	<u>Sep- 91</u>
Inspeccionado por: <u>M.O.R</u>			<u>dic-91</u>
Especialista de Validación			Fecha

CUADRO No.23 Revisión de calibración.

## 17. Procedimientos de operación estándar

Se revisa y se lista los procedimientos de operación estándar. con la finalidad de varificar su claridad, especificidad, aplicabilidad y actualidad especificados por GMP's, (ver apéndice "B", cuadro No.24), CFR sección 211.100, 210.100. (20,22)

<sup>12</sup> Una calibración por un estándar primario, lo hace únicamente una agencia oficial como la NBS (National Bureau of Standard), o en México por el Sistema Nacional de Calibración, creado por decreto presidencial publicado el 9 de junio de 1980. Este laboratorio realiza y certifica servicios de calibración y medición a instrumentos o patrones de medición y autoriza a laboratorios para realizar servicios de calibración, con reconocimiento oficial.

	<u>Número</u>	<u>Revisión</u>	<u>Título</u>	<u>Fecha</u>
Operación	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>Del destilador</u>	<u>Dic-92</u>
Sanitización	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>Area aséptica</u>	<u>Dic-92</u>
Limpieza	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>Tanque altación.</u>	<u>Dic-92</u>
Mantenimiento	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>Destilador</u>	<u>Dic-92</u>
Calibración	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>Manómetros</u>	<u>Dic-92</u>
Monitoreo de rutina	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>Muestreo de WFI</u>	<u>Dic-92</u>
Inpeccionado por:	<u>M.A.R.R/R.C.G.</u>		<u>Ene-92</u>	
	Especialista de Validación		Fecha	

CUADRO No.24 Revisión de procedimientos estándar al sistema de agua inyectable.

### 18. Entrenamiento

El entrenamiento y la experiencia en todos los aspectos de el trabajo, técnica y productividad del personal que desempeña una actividad en el manejo de equipos, intrumentos, que intervienen en un sistema, es de suma importancia para la prevención en el cumplimiento de las "Buenas Prácticas de Manufactura". Las siguientes características se incluyen para revisar la parte del entrenamiento al personal relacionados con el sistema de agua para inyección.

- El entrenamiento fue aplicado a todos los procedimientos estándar de operación referidos en el pto. anterior, para prevención. (Sí/No) Sí
- La documentación del entrenamiento es apropiada en cada procedimiento mostrado. (Sí/No) Sí
- Se anexa una copia de documentación del entrenamiento y se dá la localización de referencia. Departamento involucrado

Inspeccionado por: M.A.R.R/R.C.G. Ene-92  
Especialista de Validación Fecha

Se hace un registro de archivo de entrenamiento en donde se coloca el título del procedimiento, instructor que lo dá y nombre de los individuos que participaron.

19. Servicios al destilador

Son los que intervienen de manera directa con el funcionamiento del destilador. El agua de-ionizada debe estar bajo control para poder iniciar la validación del sistema de agua para inyectables, porque sí no existe un control en el agua de-ionizada no se podrá controlar el agua destilada.

Se hace una lista de registro para los servicios que están ligados al agua destilada y que están debidamente conectados, identificados y validados, obteniéndose la tabla siguiente

SERVICIO	PROPIAMENTE CONECTADO E IDENTIFICADO (SI/No)	VALIDADO (SI/No)	FECHA DE VALIDACION
<b>Crítico</b>			
<u>Agua de-ionizada</u>	<u>Si</u>	<u>Si</u>	<u>Julio 1990</u>
<b>Auxiliar</b>			
<u>Vapor de caldera</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>                    </u>
<u>Aire Comprimido</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>                    </u>
<u>Electricidad</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>                    </u>
<u>Drenaje</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>                    </u>

Como podemos apreciar, la tabla de arriba nos muestra dos tipos de servicios que necesita el destilador de múltiple efecto. Servicio crítico y auxiliar, el primero es importante que se encuentre bajo control porque el agua de-ionizada es utilizada para destilación. Lo segundo únicamente son servicios accesorios o auxiliares utilizados para el funcionamiento del destilador de múltiple efecto, además, el destilador controla todas las entradas de: voltaje, vapor de caldera, aire comprimido, y su drenaje.

**20. Resumen y análisis de datos**

Se resumen los datos de inspección de revisión dado que el sistema de agua para inyectables fué instalado con las recomendaciones de GMP's y especificaciones del fabricante. El sistema fue fabricado con los materiales para el tratamiento de agua para fabricación de inyectables.

Los datos del equipo e instrumentos están de acuerdo con las especificaciones del manual. Por lo tanto, la instalación WFI está lista para uso y prueba de calificación desempeño (operacional).

Analizado por:

Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Especialista de Validación

Aprobado por:

Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Jefe de Validación

## 21. Certificación de validación

La certificación representará la aceptación por escrito y firmada por el nivel gerencial adecuado, de que los componentes de la instalación del sistema de agua para inyección han sido cumplidos, y que son adecuados para mantener en forma continua lo certificado.

El departamento de validación certifica que toda la información encontrada en este protocolo, está de acuerdo con los GMP's y que se encuentran actualmente construidos. Por lo tanto, el departamento de validación, se hace responsable de la información presentada en este protocolo.

Tanto el análisis, evaluación, y certificación se revisa dos veces por el especialista y Jefe de validación para asegurar y estar de acuerdo bajo responsabilidad, de la información presentada.

Revisado por:

Aprobado por:

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Especialista de Validación

\_\_\_\_\_  
Jefe de Validación

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Fecha

Finalmente en el protocolo de calificación de la instalación, se dá una hoja de referencias, donde se anotan los manuales del fabricante (Título y localización), y una lista de hoja de especificaciones (localización) del equipo.

## **B. CALIFICACION DEL DESEMPEÑO**

### **1. CARACTERISTICAS**

Calificación del desempeño, es un término que actualmente se maneja en la validación de procesos, equipos y sistemas porque es más general que el término que se manejaba anteriormente, como calificación de la operación.

La calificación del desempeño abarca el equipo y las instalaciones, mientras que la calificación de la operación es más limitado porque se piensa que se califica únicamente la operación del equipo.

En esta parte del protocolo el diseño de pruebas que retan al equipo e instalaciones se simulan para inducir condiciones de fallas en:

a) Instrumentos de seguridad. Son los que protegen al mismo equipo y al producto en cuanto al agua destilada.

- Alarmas audibles y visuales controladas por un PLS (Programador), en el cual recibe información de resistímetros para la calidad de entrada y salida después de destilación del agua de-ionizada, RTD sensores de temperatura de columnas del equipo de destilación, salida del agua destilada, manómetros, etc.

b) Instrumentos de operación. Los que marcan el llenado y distribución a los puntos de uso de agua destilada.

- Controladores e indicadores de temperatura y de nivel, del tanque de almacenamiento de agua destilada.

#### **a. Tabla de contenido**

La tabla de contenido para la calificación del desempeño, está estructurada de forma similar al de instalación. Mostrado en el formato siguiente

TABLA DE CONTENIDO

Hoja de aprobación.....	30
Descripción del sistema.....	32
Propósito.....	62
Alarmas.....	62
Uniformidad de temperatura.....	64
Capacidad y operación del destilador.....	67
Flujo.....	69
Integridad de filtros de venteo.....	71
Desviación del sistema de drenado.....	73
Muestreo.....	76
Procedimientos de pruebas químico.....	77
Procedimientos de pruebas microbiológico.....	77
Monitoreo intensivo.....	78
Resumen de aceptación de criterios.....	81
Resumen, evaluación y certificación.....	82
Referencia de documentos.....	83

La hoja de aprobación, y descripción del sistema. Es de la misma estructura que se hizo en la "Calificación de Instalación".

PROPOSITO

El propósito de esta parte del Protocolo, es establecer, a través de la documentación del desempeño y con pruebas de reto del sistema en operación, que se cumple con la funcionalidad y calidad del agua para inyectables.

## 2. ALARMAS

El destilador de múltiple efecto posee alarmas de seguridad que protegen al equipo y al producto que está tratando, esto tiene que ser probado en operación al ir retando estas alarmas, simulando en grado, la falla que pruebe de forma especifica, la función de seguridad del equipo. (Ver cuadro No.25,26)

### CALIFICACION DEL DESEMPEÑO AGUA PARA INYECTABLES

#### Objetivo

El objetivo de la siguiente prueba es verificar que las alarmas del sistema de agua para inyectables operan de la forma establecida por el diseño de control de nivel del tanque de alimentación, y falta de circulación de la bomba de alimentación.

#### Alcance

Se especifica, a quien y hasta donde aplica esta prueba, esto es, la prueba operacional es aplicable al equipo de destilación de la planta de producción de la compañía.

#### Principio

Es explicar que el sistema cuenta con alarmas audibles y visuales, las cuales se retan para demostrar su operación, por medio de simulación de fallas del sistema.

CUADRO No.25 Calificación del desempeño de alarmas del destilador.

### Método

Se examina el sensor de alarma, cuando existe un bajo nivel de agua de alimentación, para paro de la bomba de alimentación.

A. Se vacía el tanque de alimentación por medio de su válvula de drenado y corrobore que la alarma de bajo nivel se active. Observe que el control neumático de cierre y paro del destilador sobre el panel de controles.

B. Se repite la prueba tres veces.

Se prueba el sensor para alarma, cuando existe un alto nivel de agua de alimentación para paro de la bomba de alimentación.

i. Se llena el tanque hasta que la alarma de alto nivel del control neumático de la válvula activación-cierre con paro del destilador sobre el panel de control.

ii. Se repite la prueba tres veces.

Se prueba el panel de control de indicación apropiada de alarmas de bomba de circulación.

I. Operar el sistema WFI de acuerdo al procedimiento de operación.

II. Simular una falla de bomba de circulación desconectando su interruptor.

III. Se observa la señal demostrada, registre los resultados y repitase la prueba tres veces.

### Criterios de Aceptación

Establecidos por el fabricante e Ingeniería, que examinan las pruebas operacionales.

A. Los sensores de alto y bajo nivel del tanque de alimentación de agua desionizada al destilador, operan al arranque y paro del destilador de acuerdo a lo especificado por el fabricante.

B. Los sensores del nivel del tanque de alimentación realizan el paro de las bomba de alimentación.

**Resultados de alarmas**

Los resultados se tabulan con fecha, No. de prueba, comentarios, y sus respectivas revisiones, por ejemplo:

**Nivel del Tanque de Alimentación  
(Alarmas)**

Prueba No. 1

Fecha 8-oct-91

Operador Raúl Cruz Glez.

Alarma	Audible (Si/No)	Visual (Si/No)	Ajuste original	Ajuste actual
Presión de entrada de vapor de planta	Si	Si	40 psi	40 psi
Presión de entrada de aire comprimido	Si	Si	86 psi	86 psi
Resistividad de agua de alimentación	Si	Si	2 mh/cm	1.5 mh/cm
Resistividad destilado	Si	Si	1.110 mh/cm	1.110 mh/cm
Recirculación de la bomba en el TAD	No	Si	Paro bomba	Paro bomba
Nivel alto/bajo de columna	Si	Si	Columna 1	Columna 1
Presión baja de agua de alimentación	Si	Si	30 psi	30 psi

Inspector: Raúl C.G. Fecha: Oct-91 Reviso: Jefe de Val. Fecha: oct-91

**3. Uniformidad de temperatura**

El diseño del tanque de almacenamiento para la alta pureza de sistemas de agua, debe incluir caracteres sanitarios estándar en las industrias farmacéuticas. Debe poseer un sistema de vapor en la chaqueta del tanque típicamente envuelto para mantener la temperatura 80 °C el destilado y evitar el crecimiento microbiano (CFR 21 Parte 211.113) (1).

Ahora se dará el siguiente ejemplo de forma semejante para la uniformidad de la temperatura.

### **Objetivo**

El objetivo de esta prueba es documentar la uniformidad de la temperatura en el sistema de agua para inyección.

### **Principio**

El sistema de agua para inyección es mantenido a 80 °C para prevenir el crecimiento microbiano. Las temperaturas se monitorean, estando en condiciones de máximo y mínimo uso.

### **Alcance**

La prueba aplica a todas las estaciones de servicio, tanque de almacenamiento, descarga y retorno de agua destilada en el área estéril.

### **Equipo**

Se especifica el equipo que se utiliza para aplicar la prueba. En este caso se utilizó un simulador de señal con termopar calibrado previamente.

### **Método**

- a) Se ajustó la temperatura a 80 °C del termopar registrador.
- b) Se operó el sistema con todas las estaciones cerradas.
- c) Se registró la temperatura continuamente por cada 5 min en la descarga de la bomba por una hora, tanque de almacenamiento, y en cada estación de servicio de agua destilada.
- d) Los datos registrados se resumen y se reportan el rango de temperaturas observado.
- e) El mismo método se repite con todas las estaciones de servicio de agua destilada en el área aséptica operando todas simultáneamente.
- f) El mismo procedimiento se repite tres veces e diferentes días.

### **Aceptación de Criterio**

Las temperaturas deben mantenerse en un mínimo de 80 °C durante los períodos de máximo y mínimo uso.

**Resultados de uniformidad de temperatura**

Uniformidad de Temperatura (°C)

Puntos de Uso Inactivos (Mínimo Uso)

		Prueba		
		1	2	3
Estación No.1	<u>25-oct-91</u>	<u>86.3</u>	<u>86.2</u>	<u>86.2</u>
Estación No.2	Fecha	<u>86.1</u>	<u>86.5</u>	<u>86.3</u>
Estación No.3		<u>86.1</u>	<u>86.4</u>	<u>86.2</u>
Descarga de la bomba		<u>86.6</u>	<u>86.5</u>	<u>86.4</u>
Retorno de la bomba		<u>86.0</u>	<u>85.8</u>	<u>85.4</u>
Tanque de almacenamiento		<u>86.9</u>	<u>86.5</u>	<u>86.7</u>

Puntos de uso Activos (Máximo Uso)

		Prueba		
		1	2	3
Estación No.1	<u>28-oct-91</u>	<u>80.8</u>	<u>80.4</u>	<u>80.5</u>
Estación No.2	Fecha	<u>80.4</u>	<u>80.6</u>	<u>80.5</u>
Estación No.3		<u>80.1</u>	<u>80.7</u>	<u>80.6</u>
Descarga de la bomba		<u>81.0</u>	<u>81.2</u>	<u>81.1</u>
Retorno de la bomba		<u>80.0</u>	<u>80.1</u>	<u>80.1</u>
Tanque de almacenamiento		<u>81.4</u>	<u>81.3</u>	<u>81.4</u>

Comentarios: \_\_\_\_\_

Inspeccionado por: Raúl Cruz Glez. Fecha 28-oct-91

#### 4. OPERACION Y CAPACIDAD DEL DESTILADOR

La capacidad que posee el equipo, así como la proporción de drenado, es parte importante para la producción de agua destilada que el equipo esté dando, que por razones de costos y planeación, serán esenciales.<sup>13</sup>

##### Objetivo

El objetivo de esta prueba es establecer que el destilador de agua para inyectables es capaz de cumplir con las especificaciones del fabricante.

##### Alcance

Esta prueba es aplicable al equipo de destilación de múltiple efecto del sistema de agua para inyección en producción.

##### Principio

El destilador se opera y se ajusta a la proporción de producción estable y constante.

##### Equipo

Recipientes de recepción graduados (Probeta de 1 litro certificada y cubeta de 5 galones) y cronómetro.

##### Método

- a) Se utilizan los datos de producción del fabricante del equipo para establecer la capacidad de la unidad con respecto a la purga requerida.
- b) Se ajusta la velocidad de flujo del agua de alimentación, de acuerdo con las especificaciones del fabricante.
- c) Se mide la cantidad de purga y destilado sobre un periodo de tiempo establecido y se registra la purga como un porcentaje de destilado.

---

<sup>13</sup> Esta explicación se observa igualmente en la "Guía para seleccionar un destilador"

Parte Experimental

- d) Se reajusta la velocidad de flujo de agua de alimentación a la velocidad de purga establecida por las especificaciones del fabricante.
- e) Se repite la prueba tres veces en tres días diferentes.

**Criterio de Aceptación**

El destilador de agua para inyección, deberá cumplir con las especificaciones del fabricante, para los parámetros de operación específicos.

**Resultados de operación y capacidad del destilador**

Los resultados de la producción y capacidad del equipo de destilación se registrarán en el siguiente formato.

DATOS DE OPERACION	ESPECIFICACIONES DEL FABRICANTE	PRUEBA 1	PRUEBA 2	PRUEBA 3
Lectura del agua de alimentación	60 GPH	64.56	64.12	63.1
Temperatura del agua de alimentación	71 F	71.64	70.6	72.1
Presión de agua de alimentación	125 psi (Máximo)	15 psi	14 psi	16 psi
Temperatura del destilado	176 F	190 F	187 F	185 F
Presión de vapor de calentamiento	40 psi	40 psi	50 psi	55 psi
Velocidad de agua destilada producida	79 GPH	47 GPH	51 GPH	71.5 GPH
Velocidad de purga	75 GPH (Máxima)	18.14 GPH	20 GPH	21 GPH
Porcentaje de purga con respecto al destilado	81 %	70 %	70.5 %	72 %

Comentarios En la velocidad de agua destilada producida en las pruebas 1,2 son de diferentes días y la 3, es el registro del 11-Junio-1992 (es lo que actualmente está produciendo).

Referencias Manual del fabricante

Inspector Raúl Cruz  
Revisó Inq. de sistemas.

Fecha 2-oct-92  
Fecha 2-oct-92

## 5. Flujo

La distribución y recirculación en almacenaje de agua destilada debe proporcionar una velocidad de 1 a 3 litros por segundo, y el retorno de una velocidad no más de 1 litro por segundo, porque se mantiene una turbulencia aceptable, que reditúa en costos por gastos máximos de instalación. (1)

### Objetivo

La finalidad de esta prueba, es determinar las velocidades de flujo de los puntos críticos del sistema de agua para inyección.

### Alcance

Esta prueba aplica al WFI en el área aséptica

### Equipo

Recipiente graduado de 5 galones y cronómetro

### Método

Se opera el sistema con todos los puntos de uso inactivos.

Se mide el flujo de la bomba de recirculación en la descarga y retorno.

Se registran los datos en litros/segundo

Se repite la prueba en todos los puntos de uso operando simultáneamente.

Se repite la prueba tres veces en días diferentes.

### Criterio de Aceptación

Las velocidades del flujo medidas deben ser por lo menos como la establece el fabricante y de acuerdo al diseño de capacidad requerida.

Las velocidades de flujo en la descarga de la bomba también la establece el fabricante.

### Resultados de flujo

Los resultados de esta prueba se registran en el siguiente formato:

Flujo (litro/minuto)

Puntos de uso Inactivos

	<u>21-oct-91</u> Fecha	Prueba		
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Descarga en el tanque (destilado) de la bomba		<u>0.971</u>	<u>1.052</u>	<u>1.063</u>
Retorno en el tanque recirculación de destilado		<u>1.664</u>	<u>1.623</u>	<u>1.401</u>

Puntos de uso Activos

	Fecha	Prueba		
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Descarga en el tanque (destilado) de la bomba		<u>0.421</u>	<u>0.505</u>	<u>0.455</u>
Retorno en el tanque recirculación de destilado		<u>0.822</u>	<u>0.646</u>	<u>0.811</u>

Comentarios El artículo de la bibliografía 1 da la recomendación, para la velocidad de flujo del agua destilada.

Referencias: Manual del destilador y de la bomba de recirculación

Inspactor Raúl Cruz G.

Fecha 23-oct-91

Revisó Mario A. Rodríguez

Fecha 23-oct-91

## **6. Integridad de filtro de venteo**

El CFR sección 211.72 y referencias (1,2,5) especifican un filtro de 0.22 micras.

### **Objetivo**

El objetivo de la prueba de integridad de filtros de venteo al tanque de alimentación de agua de-ionizada, condensador, y tanque de almacenamiento de agua destilada, es que cumpla su integridad.

### **Principio**

La prueba de filtros de venteo es verificar la integridad de cada filtro.

### **Alcance**

Aplica a todos los filtros de venteo que estén en el sistema de agua para inyectables.

### **Equipo/Material**

- Unidad Automática de prueba de integridad (integrit-test) Millipore Modelo 3.2
- Tanque de nitrógeno
- Tanque de presurización Millipore 5 litros
- Manual de Millipore 1991
- Uniforme para área aséptica
- Procedimiento de operación del equipo de la unidad automática de integridad
- Vaso de precipitado de 500 ml
- Válvulas, Clamps y mangeras

### **Método**

Se programa el integrit-test para prueba de filtros, utilizando las especificaciones del manual de Millipore.

### Criterios de Aceptación

La prueba del filtro de venteo está especificada por el criterio de la prueba de integridad que el mismo manual determina y establece. El dictamen, el equipo mismo lo hace, rechazando o aceptando la prueba de integridad para cada filtro que se le especifique.

### Resultados

El formato mostrado en el cuadro No.27, es el registro de la prueba de integridad para filtros de venteo del condensador del destilador, y que se divide en dos partes. El primero es la información descriptiva y el segundo son los resultados y límites de aceptación.

No. de Unidad	<u>00001</u>	
Localización	<u>Condensador del destilador</u>	
1. Información del filtro:		
Tipo de filtro	<u>Hidrofóbico</u>	Tamaño de poro <u>0.22 micras</u>
No. de filtro	<u>MCGB 40801</u>	Fabricante <u>Millipore</u>
2. Resultado de la prueba de integridad: Fecha de prueba		
Operador <u>Raúl Cruz G.</u>		
<u>Prueba</u>	<u>Limites de aceptación</u>	<u>Resultado Actual</u>
<u>1</u>	<u>17 psi</u>	<u>17 psi</u>
<u>2</u>	<u>17 psi</u>	<u>17 psi</u>
El filtro de venteo paso la prueba (Sí/No) <u>Sí</u>		
Inspector de validación	<u>Raúl Cruz G.</u>	Fecha <u>Nov-91</u>
Reviso	<u>Mario A. R.</u>	Fecha <u>Nov-91</u>

CUADRO No.27 Calificación el desempeño para filtros de venteo del sistema.

## 7. Sistema de desviación a drenaje

Este sistema automatizado a drenaje es cuando la pureza tanto del agua de alimentación (De-ionizada) y el agua destilada que se va produciendo, está a puntos fijos de rechazo al mínimo valor aceptado, es decir, la resistividad de agua de entrada y la salida después de que pasa por el destilador de múltiple efecto, está protegida por los sensores de celda que continuamente registran y controlan la calidad del agua que entra y sale, después del tratamiento de destilación. Los criterios que se fijaron a estos controladores de resistividad se especifican en farmacopea USP XXII para el rechazo del agua de entrada o salida hacia drenaje.

### **Objetivo**

El aplicar esta prueba es el de retar al sistema de desviación a drenaje del sistema de agua para inyección.

### **Alcance**

La prueba aplica al equipo de destilación

### **Principio**

El temporizador (Timer) de desviación, sensa la resistividad de agua de-ionizada, para desviar a drenaje aquellas corrientes bajas de resistividad de entrada y salida con respecto a un punto de ajuste (setpoint) establecido como aceptable, de tal forma, que el timer mantiene desviado a drenaje el agua destilada, durante un mínimo de 7 minutos hasta que se obtenga la calidad de agua aceptable, que estará superior a los 15 megohms/cm por el mismo indicador y controlador unido al sistema PLC.

### **Equipo**

### **Cronómetro**

### **Método**

Establecimiento del ajuste del timer

#### Parte Experimental

- Se realiza el arranque del equipo de acuerdo al procedimiento establecido y actualizado.
- Se opera la unidad de destilación con el punto de resistividad requerido.
- Se registra la resistividad del agua destilada y se continua el registro por mínimo de una hora.
- Se repite la prueba por triplicado en días diferentes
- Se examinan los registros y se establecen los ajustes propios, para el timer basado en esos resultados.

#### Prueba de ajuste de pureza del agua inyectable

- Se ajusta el timer de desviación en el punto anteriormente establecido.
- Se induce el sistema de desviación a drenaje, activandolo por elevación del punto de ajuste de resistividad de 14 a 17 M $\Omega$ /cm.
- Se verifica que el agua destilada se desvíe al drenaje y se registran los resultados.
- Se induce el punto de ajuste de resistividad, hasta su punto original y se verifican que el timer de desviación se active.
- Se continúa registrando el tiempo hasta que el sistema de desviación de drenaje de agua destilada, envía la misma al sistema de distribución.
- Se registran los resultados
- Se repite la prueba un mínimo de tres veces.

#### Criterios de Aceptación

El sistema de desviación a drenaje rechaza el destilado con resistividades abajo del punto de ajuste aceptado 1.110 M $\Omega$ /cm. El sistema desviará el agua de calidad aceptable durante el tiempo establecido más-menos 30 segundos.

#### Resultados de desviación a drenaje

*Parte Experimental*

El registro de los resultados para esta prueba muestra en el cuadro No.28, el alcance de la pureza el agua destilada y la seguridad que tiene el equipo de destilación, al desviar el drenado del agua que no alcanza la pureza en el punto de ajuste.

<u>Sistema bajo prueba Registrador y Controlador de Resistividad</u>			
Operador <u>    Raúl Cruz G.    </u>		Fecha <u>  25 Nov 91  </u>	
Ajuste del timer (temporizador) de desviación <u>  7 minutos  </u>			
Punto de ajuste de resistividad <u>  1.110 megohms/cm  </u>			
<u>P r u e b a</u>	<u>Resistividad de punto de ajuste</u>	<u>El destilado se desvia a drenado</u>	<u>Tiempo para restablecimiento</u>
<u>  1  </u>	<u>  17 MΩ/cm  </u>	<u>  sí  </u>	<u>  7 min  </u>
<u>  2  </u>	<u>  14 MΩ/cm  </u>	<u>  sí  </u>	<u>  7 min  </u>
<u>  3  </u>	<u>  15 MΩ/cm  </u>	<u>  sí  </u>	<u>  7 min  </u>
Referencias <u>  Manual del Fabricante  </u>			
Comentarios _____ _____			
Inspector <u>  Raúl Cruz Glez.  </u>		Fecha <u>  10-dic-91  </u>	
Reviso <u>  Mario A. Rodríguez  </u>		Fecha <u>  11-dic-91  </u>	

CUADRO No.28 Calificación del desempeño a el sistema de desviación a drenaje.

## 8. Muestreo

Es necesario un muestreo intensivo, para la validación del desempeño, que establezca la secuencia operativa para la toma de muestras del sistema. Para ello se debe elaborar y seguir un procedimiento de muestreo, que debe incluir:

- Objetivo:** Establecer la operación de la toma de muestra
- Material y Equipo:** Específico para la toma de muestra dentro del área estéril.
- Instrucciones:** Pasos de como debe hacerse el muestreo.
- Aprobación:** La secuencia de pasos o actividades comprobadas y que son reproducibles (SOP, Procedimientos estándar de operación).

### Objetivo

El propósito de esta prueba, es el definir las técnicas de muestreo e identificar las localizaciones a ser muestreadas, durante la calificación del desempeño del sistema WFI.

### Alcance

Aplica al sistema de agua para inyectables

### Principio

Se muestrea para análisis de acuerdo a los puntos señalados para muestreo.

### Material

Material para muestreo Químico y Microbiológico

Uniforme, guantes, varilla estéril, goggles, Alcohol etílico, 6 frascos de 1 litro, y 6 frascos esmerilados estériles de 250 ml.

### Método

Se muestrea el agua de alimentación del tanque de alimentación de agua de-ionizada.

Se muestrea el destilado de la línea de alimentación del destilador al tanque de alimentación.

Se muestrea el tanque de alimentación de agua destilada.

Se muestrean los puntos de uso en cada estación de servicio en el área aséptica.

#### **Criterios de Aceptación**

El muestreo de los puntos establecidos se lleva a cabo de acuerdo al procedimiento de muestreo y frecuencia de muestreo autorizado por este protocolo.

Los resultados del muestreo y análisis se reportan en los formatos ya establecidos por la compañía.

Referencias Manual de procedimientos que la compañía genera en este caso.

#### **9. Procedimientos de pruebas químicas y microbiológicas**

Son las metodologías establecidas para llevar a cabo las pruebas químicas y microbiológicas que cumplan, con las especificaciones y normas de calidad oficiales ya establecidas. (6,7)

##### **Objetivo**

El objetivo de este procedimiento, es definir las pruebas y especificaciones físicas y químicas para agua destilada.

##### **Principio**

Las muestras obtenidas son analizadas de acuerdo a los métodos autorizados para la determinación de los constituyentes químicos, físicos y microbiológicos.

### **Procedimiento**

Los constituyentes químicos, físicos y microbiológicos son analizados de acuerdo a la FEUM y a la USP XXII (6.7).

### **10. Monitoreo intensivo**

El monitoreo intensivo es un plan específico de frecuencia, condiciones de operación, procedimientos y métodos para la interpretación de calidad en las muestras generadas durante la validación.

#### **Objetivo**

El objetivo de este monitoreo, es establecer que el sistema de agua para inyectables, produce un solvente acuoso, que cumple con las especificaciones de agua consistentemente durante un largo período de tiempo.

#### **Alcance**

Es aplicable al sistema de agua destilada

#### **Principio**

Se tomaron muestras diariamente durante un período de un mes en las localizaciones establecidas y que se analizaron en sus constituyentes químicos, físicos y microbiológicos.

#### **Método**

Se abren las válvulas de uso para cada estación de servicio de agua destilada durante un período de 30 seg.

Se colectan las muestras en todas las localizaciones descritas durante un mes.

Se anexa una copia de hoja de reporte a cada una de las muestras colectadas.

Las pruebas de análisis químico y microbiológico son métodos analíticos validados.

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

## *Parte Experimental*

Se registran los resultados

Se registran las condiciones de operación de la unidad a intervalos de tiempo apropiados, en la bitácora empleada para el registro de operación del sistema.

Se registran los tiempos entre regeneración de la unidad de desmineralización, en relación a los tiempos de operación del sistema de destilación.

La temperatura debe mantenerse a 80 °C durante la prueba.

### **Criterio de Aceptación**

Todas las muestras colectadas deben cumplir con las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas establecidas por la FEUM, y USP XXII. (6,7)

### **Resultados**

Los resultados obtenidos son el resultado de de análisis reportados por control de calidad y el formato del cuadro No.29, son valores promedio.

Parámetros Químicos	Especificaciones	Resultados
Cloruros	No aparece Opalescencia	No aparece Opalescencia
Sulfatos	No produce turbidez	No produce turbidez
Amoniaco	0.3 ppm Max.	0.0 ppm
Calcio	No produce turbidez	No produce turbidez
Bióxido de carbono	Muestra clara	Muestra clara
Metales pesados	Muestra más clara que el control	Pasa
Sustancias oxidables	No aparece color	No aparece color
Sólidos totales	0.001 %	0.00 %
pH	5-7	6
Resistividad	Mayor a 5 M $\Omega$ /cm	17 M $\Omega$ /cm
Silice	Menor a 1 mg/litro	0.001 mg/l
Aminas	No presencia	No hay
Partículas	No presencia	No hay

Parámetros Microbiológicos	Especificaciones	Resultado
Mesófilos aerobicos	Menor 10 UFC/100ml	0 UFC/100 ml
Coliformes	Negativo	Negativo
Pirógenos	Menor a 0.25 UE	Negativo

Comentarios Los resultados son proporcionados por control de calidad y microbiología

Inspeccionado por: Nombre del analista Fecha De análisis

Reviso: Jefe del área Fecha De revisión

**11. Resumen de criterios de aceptación**

**FISICOS, QUIMICOS Y MICROBIOLOGICOS**

Todas las muestras colectadas cumplieron con las especificaciones físicas y químicas que se listan a continuación.

<b>Criterios de Aceptación Químicos, Físicos Y Microbiológicos</b>	
Cloruros	No produce opalescencia
Sulfatos	No produce turbidez
Calcio	No produce turbidez
Amoniaco	0.3 ppm max.
Bióxido de Carbono	La mezcla permanece Clara
Metales pesados	El color no mayor al control
Sustancia oxidables	El color no se desaparece
pH	5 - 7
Resistividad	Mínimo 1.0 megohms/cm
Silice	Menor a 1 mg/lit
Unidades Formadoras Colonias	10 UFC/100 ml
Prueba de Endotoxinas	Menos que 0.25 UE/ml

**RESUMEN DE RESULTADOS**

En esta parte del protocolo se da un resumen de los resultados de las pruebas del desempeño en la operación de todo el sistema de agua inyectable.

El sistema de desviación de drenaje rechazó el agua con resistividades menores al punto de ajuste establecido.

El timer de desviación se activó cuando el punto de ajuste de resistividad se ha obtenido .

Parte Experimental

El sistema desvió el destilado, cuando la calidad de agua desionizada no es aceptada por los sensores de resistividad del destilador.

La velocidad de flujo, se encontró dentro del rango recomendado (bibliografía 1 pag 22).

La velocidad medida en el retorno de la bomba de recirculación es de 1 litro/sec y en la descarga de 1.6 litro/sec

Las temperaturas son mantenidas a un mínimo de 80 °C a través de todo el sistema durante periodos de uso mínimo y máximo.

DICTAMEN FINAL

EL SISTEMA DE DESTILACION PRODUCE CONSISTENTEMENTE AGUA PARA INYECCION CUMPLIENDO CON LAS ESPECIFICACIONES QUIMICAS, FISICAS, Y MICROBIOLOGICAS ESTABLECIDAS, PARA LOS PUNTOS DE USO.

12. Análisis y evaluación de datos

Se analizan y se evalúan los datos de los retos realizados en el desempeño, enfocados principalmente, a aquellos datos que se hayan salido de especificaciones. Por lo tanto, todos los datos presentados en este protocolo cumplen con las especificaciones.

Analizado y Aprobado por: Inq. de sistemas Firma \_\_\_\_\_

Fecha Febrero 1992

Revizado y Aprobado por: Jefe de Validación Firma \_\_\_\_\_

Fecha Febrero 1992

### 13. Certificación

El siguiente formato que el protocolo contiene para certificar que el sistema probado de agua para inyectables cumple con la calificación del desempeño.

La certificación quedará bajo responsabilidad del departamento de validación, de toda la información presentada en este reporte general de pruebas operacionales del desempeño de este sistema, que demuestra que está bajo control.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Gerente de Validación

\_\_\_\_\_  
Jefe de Validación

Feb 1992  
Fecha

Feb 1992  
Fecha

### DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Se presentan toda la información consultada, por la cual, la validación del desempeño se fundamentó, por ejemplo:

- Manuales
- Catálogos
- Artículos
- Libros
- SOP (PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION)

Mantenimiento, limpieza, operación, sanitización, muestreo y todos los utilizados para llevar a cabo las pruebas de calidad del agua.

## C. GUIA PARA SELECCIONAR UN DESTILADOR

### 1. Métodos de destilación

Existen gran variedad de equipos que poseen ventajas y desventajas de producción, calidad, seguridad, y economía. Para seleccionar un destilador que posea las ventajas posibles, lo esencial es conocer las necesidades de producción, calidad y capacidad necesaria de agua destilada para su consumo.

Ahora basándonos en la validación del sistema de agua para inyectables y al manejo de operación del destilador de tres efectos, se tienen que tomar en cuenta para cualquier método de obtención de agua estéril, las siguientes ventajas:

- a. Seguridad del equipo
- b. Sencillez en su operación
- c. Mínima probabilidad de contaminación microbiológica <sup>14</sup>
- d. Elevada calidad de agua destilada
- e. Bajo mantenimiento
- f. Economía en su consumo
- g. Economía en costos de producción
- h. Instalación rápida y sencilla
- i. Conformidad con las normas GMP's
- j. Validación sencilla

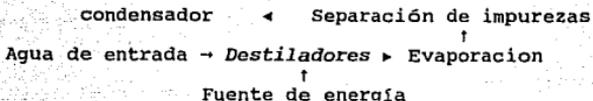
### DESTILACION

La generación de agua inyectable se obtiene por destilación, este proceso es la separación de los componentes de una solución por evaporación y condensación aprovechando la diferencia de presiones de vapor de los componentes puros. (17) Todo destilador está constituido de las siguientes partes:

---

<sup>14</sup> Vea el destilador de tres efectos apéndice "A"

**Parte Experimental**



Los destiladores más comunes son:

- 1 Convencional (ver figura No.3,4)
- 2 Compresión de vapor (ver figura No.7)
- 3 Multi-Efecto (ver figura 5,6,)

**OSMOSIS INVERSA**

Otro método para obtener agua purificada de buena calidad es el de ósmosis inversa. Este método es menos común para generación de agua inyectable porque requiere de más control, seguridad, operación, costo en operación y cumplimiento con GMP's.

La **osmósis natural** es aquella donde existe una membrana permeable que separa dos soluciones de diferentes concentraciones una alta y otra baja. La presión osmótica origina el paso de agua desde la menos concentrada hacia la más concentrada y provoca la dilución de esta. (17)

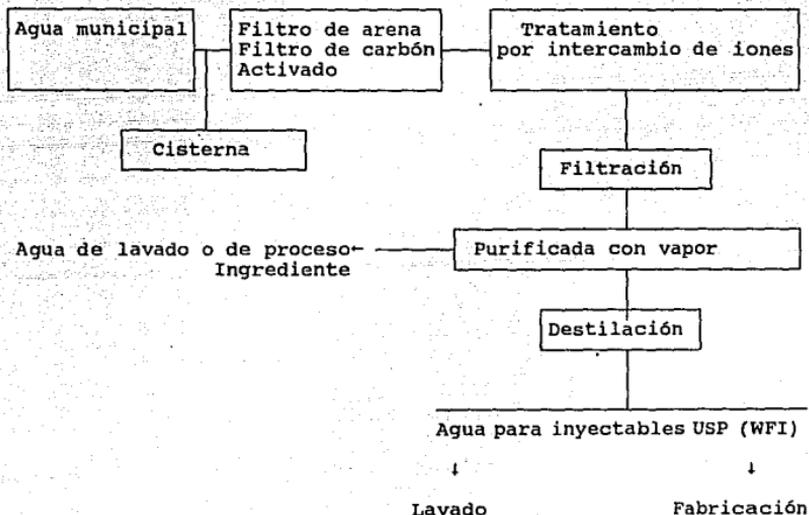
La **osmósis inversa** utiliza membranas de fibra hueca semipermeable o enrolladas en espiral para separar sólidos disueltos, materias orgánicas, pirógenos, material coloidal y bacterias del agua. El agua potable bajo presión entre 40 y 400 libras, es obligada a pasar a través de la membrana obteniéndose un agua purificada con retención de las impurezas que fluyen como desecho. La ósmosis inversa es capaz de remover entre el 90-98% del total de sólidos disueltos. El 99% de la materia orgánica incluyendo pirógenos y el 99% de todas las bacterias. (17)

Los diferentes métodos de purificación de agua dependen principalmente de la aplicación y finalidad que se tenga, es decir, el agua que se requiere para fabricación de un inyectable es diferente a la de una bebida refrescante.

En la industria farmacéutica, el sistema de purificación de agua, está dado por dos tipos principales a sus necesidades. (8,9,10,11,12,15,17)

Agua de-ionizada ————— Agua destilada

Parte Experimental



Este esquema muestra el tratamiento que se le dá al agua para uso farmacéutico, desde la entrada de agua municipal, hasta la salida de agua para su uso de proceso.

**a. Métodos de purificación de agua**

La siguiente tabla da una guía en cuanto a calidad de purificación de agua, de diferentes métodos. (17)

**COMPARACION ENTRE LOS PROCESOS DE PURIFICACION DE AGUA**

PROCESO DE PURIFICACION	TIPOS PRINCIPALES DE CONTAMINANTES					
DESTILACION	MB	M	MB	MB	MB	MB
DE-IONIZACION	MB	MB	M	M	M	M
OSMOSIS INVERSA	B	M	B	MB	MB	MB
ADSORCION DE CARBONO	M	M	B	M	M	M
FILTRACION	M	M	M	MB	MB	M
ULTRAFILTRACION	M	M	B	B	B	B
OXIDACION ULTRAVIOLETA	M	M	B	M	B	M

1 2 3 4 5 6

- 1 Sólidos ionizados disueltos
- 2 Gases ionizados disueltos
- 3 Materias orgánicas disueltas
- 4 Partículas
- 5 Bacterias
- 6 Pirógenos

MB = Muy bueno (Capacidad de purificación total o casi total)

B = Bueno (Capacidad de purificación en alto grado)

M = Malo (Poco o nada de purificación)

Generalmente la industria farmacéutica utiliza el método de la de-ionización y destilación que es muy buena en purificación casi total, pues podemos observar que la presencia de gases ionizados disueltos no se elimina, pero la de-Ionización lo logra muy bien.

Los demás métodos pueden encontrarse ventajas y desventajas a la capacidad de purificación de agua. Todo dependerá de la necesidad requerida en cuanto a calidad de agua.

## 2. Costos en producción de agua destilada

### a. Diferentes destiladores

#### CONSUMO DE ENERGIA Y AGUA DE ENFRIAMIENTO ENTRE LOS TRES DESTILADORES MAS COMUNES

La siguiente tabla ejemplifica el consumo de energía y agua de enfriamiento que se requiere para obtención de 1000 litros de agua destilada, y con ello se puede dar una guía más a la decisión de seleccionar el destilador adecuado a las necesidades de cada compañía. (17)

DESTILACION	CONSUMO DE ENERGIA	CONSUMO AGUA DE ENFRIAMIENTO
CONVENCIONAL	750 kWh/M <sup>3</sup>	Mayor de 10,000 l
COMPRESION DE VAPOR	115 kWh/M <sup>3</sup>	No hay consumo
MULTIPLE-EFECTO	120 kWh/M <sup>3</sup>	100-200 l

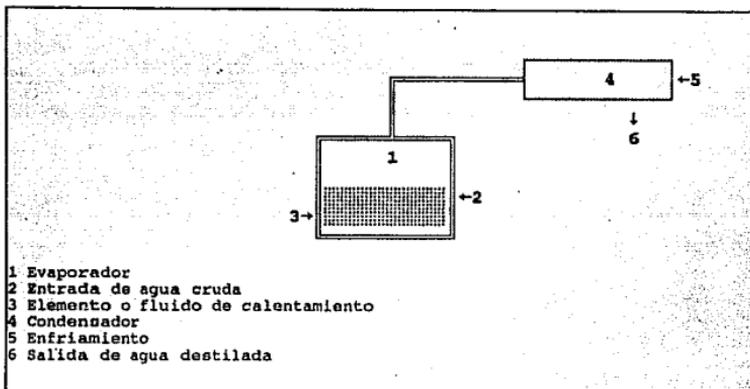
La energía necesaria para calentar 1000 litros de agua de 20 °C a 90 °C es de 90 kWh. (17)

Las siguientes ventajas son para el destilador de múltiple efecto y son de los datos de la validación prospectiva en general.

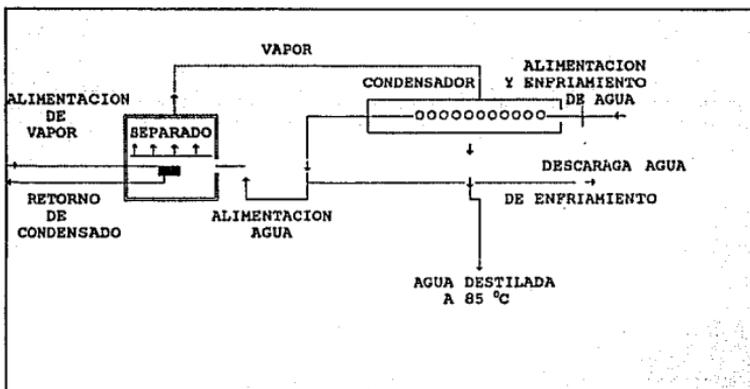
- . Elevada calidad de agua destilada 15-18 magahoms/cm
- . Ahorra energía (Refiriendose al vapor)
- . Ausencia de piezas móviles
- . Puesta en marcha rápida
- . Elevada temperatura de destilado (90 °C)
- . Flexibilidad de utilización
- . Funcionamiento silencioso
- . Genera vapor limpio
- . Dimensiones exteriores reducidas
- . Instalación rápida y sencilla
- . Cumple con GMP's

**Parte Experimental**

Las siguientes figuras nos muestran los diferentes destiladores, contemplando lo Convencional, Compresión de vapor, y múltiple efecto para entender básicamente su funcionamiento.



**Figura 3** Destilador de agua básico



**Figura 4** Destilación de efecto simple

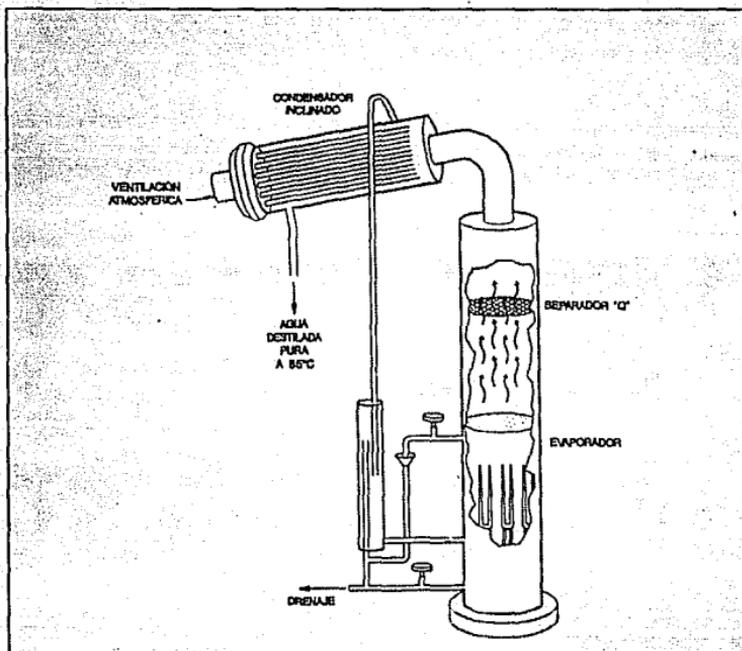


Figura 3 Sistema de destilación de baja velocidad de vapor

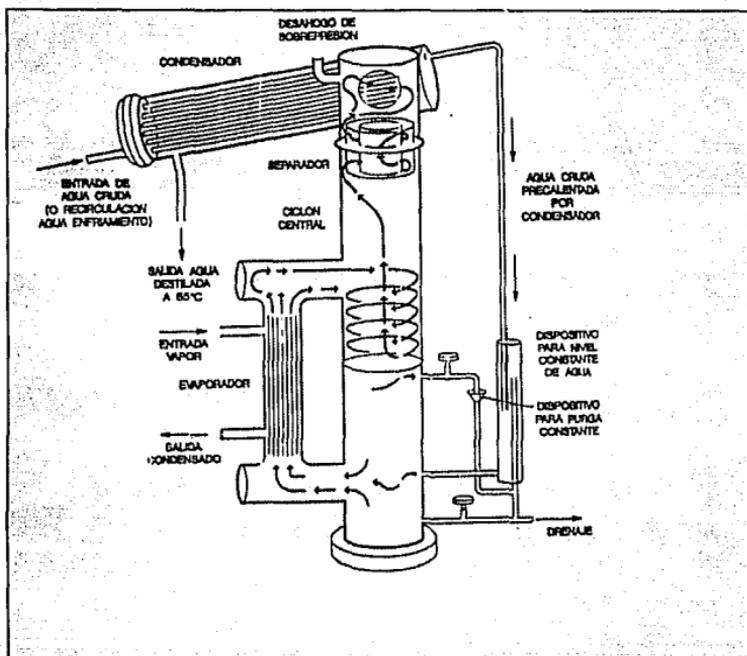


Figura 4 Sistema de destilación de alta velocidad de vapor

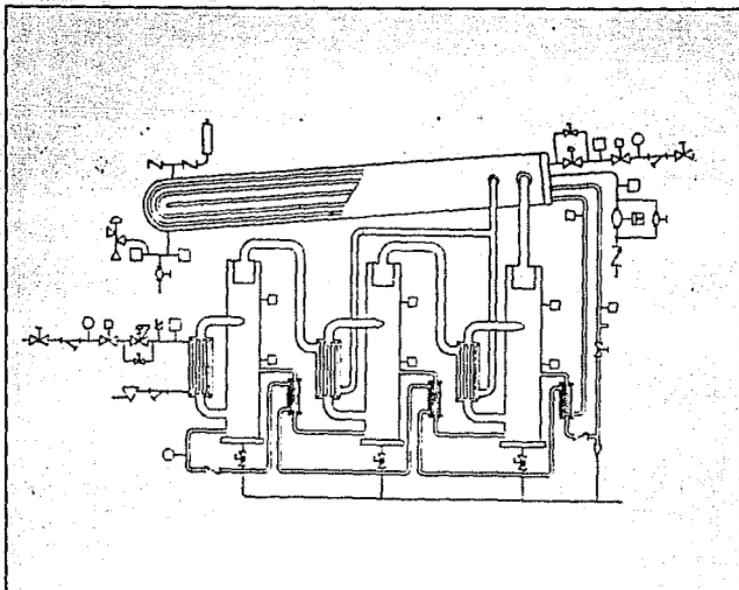


Figura 6 Destilador de Múltiple Efecto

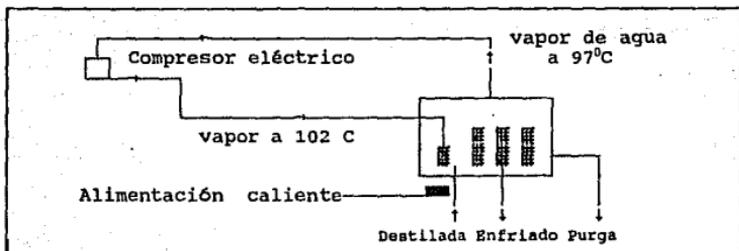


Figura 7 Sistema de Destilación Por Compresión de Vapor

**b. Costo total de agua destilada en producción**

Se habla dentro de la industria farmacéutica que el agua destilada es más cara pero la más segura y de más calidad (ver características de agua producida para inyectables con respecto a otros métodos de obtención), sumando además la capacidad de producción que posee.

Esto está basado simplemente al ver su validación, su procedimiento de arranque, su registro de monitoreo, y control automatizado, que le dan el atributo de ser el método, para obtener agua estéril con calidad en la producción de inyectables.

Ahora, se muestra la siguiente tabla en el costo en pesos para obtener en producción, un metro cúbico de agua destilada.

CAPACIDAD DESTILADOR	EFFECTO SIMPLE \$	TERMO COMPRESION \$	COMPRESION DE VAPOR \$	EFFECTO MULTIPLE \$
200-400 l	150,000	24,000	21,000	51,000 (tres efectos)
1200 l	150,000	24,000	21,000	34,000 (cuatro efectos)
3600-7200 l	-	24,000	21,000	25,000 (seis efectos)
9600-1200 l	-	-	21,000	17,000 (ocho efectos)

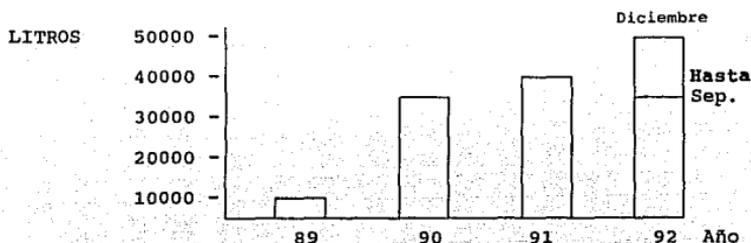
  

Costos para el destilador de tres efectos			
COSTOS UTILIZADOS PARA LOS SERVICIOS	VAPOR	= 18,000	\$
	ELECTRICIDAD	= 30,000	\$/kWh
	AGUA DESIONIZADA	= 2000	\$/M3
	AGUA DE ENFRIAMIENTO	= 1000	\$/m3
COSTOS UTILIZADOS EN LA OPERACION	OPERADOR	= 20,000	,,
COSTOS UTILIZADOS EN CONTROL	SUPERVISOR	= 35,000	,,
	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD (horas hombre)	= 25,000	,,
	CONTROL DE CALIDAD (Incluye Químicos y horas hombre)	= 200,000	,,
	MICROBIOLOGIA (Incluye Material y horas hombre)	= 50,000	,,
	total =	aprox 386,000	,,

### 3. Costo de agua destilada para fabricación

El siguiente cuadro, es un ejemplo de consumo de agua destilada en una fabricación de inyectables en general.

1989	1990	1991	1992
12,000 LITROS	35,000 LITROS	40,500 LITROS	35,000 LITROS



El costo de agua destilada por litro es ..... 5,956 \$

Por decir, se consumen por semana 500 litros de agua destilada para fabricación de un lote que al mes son aprox. 4000-5000 litros.

COMPRA TOTAL PARA FABRICACION.....	23,824,000 \$
COSTO DE ANALISIS .....	2,400,000 \$
COSTO POR VACIADO Y DESTAPADO.....	135,788 \$

COSTO TOTAL

26,360,000 \$

*Parte Experimental*

**CONSUMO DE AGUA DESTILADA EN LAVADO DE AMPOLLETAS**

Se necesitan aproximadamente 1400 litros de agua destilada para lavar 40000 ampollitas,<sup>15</sup>

Servicios .....	260,000 \$
Operación .....	60,000 \$
Análisis .....	350,000 \$
Total	670.000 \$ más la ganancia
	1,000,000 \$

EL PROMEDIO DE COSTO AL MES EN LAVADO 1,000,000 \$ para lavado de un lote

Ahorro mínimo aprox. 1,000,000 \$

Para efectos de esta tesis toda la información presentada anteriormente es un ejemplo, de cómo la validación de sistemas da gran ayuda, para la reducción de costos, en:

- a. Control efectivo en procesos , producción, etc., aumentando la calidad y cumpliendo con las normas oficiales establecidas en México y (CFR 21).
- b. Un beneficio de Validación Prospectiva, es que proporciona suficiente información para realizar, por ejemplo: Un estudio de investigación para el ahorro en el PROCESO DE LAVADO.<sup>16</sup>

---

<sup>15</sup> Este dato está totalmente fundamentado en el consumo de lavado de ampollitas en la lavadora Uzzoli Apéndice "C"

<sup>16</sup> Ver Apéndice "C"

## VI. DISCUSION DE RESULTADOS

La validación total de un proceso de manufactura para inyectables involucra una serie de prerequisites, también llamados "Prevalidación" ó "Fase de calificación", y éstos no son más que todos los sistemas críticos que están ligados con un determinado proceso. (13,29)

En base a lo anterior las "calificaciones" o "Validaciones de Sistemas", deben cumplir especificaciones, porque no es ningún diseño, desarrollo ni mucho menos un método de control, en el cual, se generan datos que deban probarse estadísticamente, simplemente es una calificación de la instalación y del desempeño en operación del sistema, con la calidad de agua para inyectables. Esto es, cumpliendo especificaciones de que lo instalado se hizo y bajo operación existe calidad de agua para inyectables.

Al revizar los sistemas accesorios o auxiliares, también llamados subsistemas (13), aire comprimido, vapor de caldera, y electricidad se encontró que no han sido calificados, porque en primera instancia, el sistema crítico de agua de-ionizada tiene que estar bajo control, pues éste está ligado de manera directa con el sistema de agua para inyectables. Ahora, no es tan primordial el calificar los sistemas auxiliares que requiere el destilador de múltiple efecto, ya que este equipo puede controlarlos a la entrada, por reguladores específicos para cada uno de ellos. Por ejemplo, la presión de entrada de vapor de caldera que llega al destilador es de 45-50 psi. El destilador no tiene ningún problema si el vapor de caldera está variando, porque mantiene bajo control una presión entre 40-125 psi, y únicamente dejará de funcionar si la presión está fuera de ese rango (la caldera siempre manda 40 psi).

Los resultados mostrados para calificación del desempeño (operación) demostraron que el protocolo es indispensable, porque guía y reporta todas los exámenes de prueba del equipo en operación y del sistema de destilación. Describe lo que se intenta lograr con el sistema, y de que manera el diseño y la construcción del equipo de destilación, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo con todo el sistema funcionaron apropiadamente y los criterios de aceptación que se cumplieron.

Las ventajas de éste tipo de validaciones son:

La capacidad de producción muestra la ventaja de poder planear la fabricación y lavado de ampolletas, esto es, la capacidad de producción de agua para inyectables que se examinó en la calificación del desempeño fué de 271.3 litros por hora, (vease apéndice "C"). El consumo de la lavadora de ampolletas cozzoli, tiene una velocidad de consumo de agua destilada de 7.32 l/m, con un tiempo de 68.21 min de lavado continuo, pues con este tiempo se

lavarían aprox. 23,000 ampollitas de 14 ml. Desde luego una optimización daría como resultado un lavado de aproximadamente, 46,000 ampollitas de 14 ml. Con ello, se reducen los costos por planeación y optimización asegurando la calidad del agua destilada, proceso de lavado y fabricación de inyectables.

Todas las inspecciones y pruebas de operación de este sistema aparentan sencillez, pero no es así, pues notemos que todo instrumento utilizado para la calificación del desempeño, debe estar certificado y que todos los procedimientos de operación (Destilador, test-integrite y calibradores), limpieza, mantenimiento, muestreos, etc., deben estar actualizados.

La elaboración del protocolo no es sencilla, porque se tienen que tomar en cuenta todos los conceptos actualizados de la validación de sistemas relacionados directamente con los procesos.

La validación en este caso, se hizo bajo el conocimiento de: sistemas de ingeniería para equipo de destilación, instrumentos de la instalación, tanques, válvulas, tuberías, etc., relacionados con la industria farmacéutica, porque se deben conocer los procesos, control de calidad en las pruebas físicas, químicas y microbiológicas, poseer una alta percepción e iniciativa para el manejo seguro de los equipos, la capacidad de analizar cualquier variación de lo que suceda en las operaciones y todo lo que le rodea (los sistemas de servicio auxiliares aire, vapor, electricidad y el crítico, agua de-ionizada).

Ahora con lo que respecta a los costos de agua destilada para fabricación de inyectables, son variados, porque dependen del método de purificación que se tenga. La de-ionización, sistema de calentamiento, y la destilación son generalmente los métodos de purificación de agua para inyectables más utilizada por la industria farmacéutica. El destilador de múltiple efecto es el equipo que ahorra energía, en el que no existe probabilidad de contaminación química ni microbiológica (26) (ver apéndice "A"), a un costo relativamente bajo, comparándolo con el de compra.

## **VII. CONCLUSIONES**

Se estableció que la calificación del diseño y construcción del sistema de purificación de agua para inyectables cumplió satisfactoriamente con las especificaciones del fabricante.

Se estableció, de acuerdo a especificaciones del fabricante y "Buenas Prácticas de Manufactura", que la función del diseño del sistema de purificación de agua para inyectables cumplió dentro de lo establecido.

La validación de parámetros del diseño como: presión de vapor de caldera, temperatura de enfriamiento, pureza de entrada de agua de-ionizada y pureza de salida de agua destilada quedaron bajo control.

En base a datos generados por esta validación se estableció una pequeña guía que de alguna forma oriente, para seleccionar un destilador de agua para inyectables, considerando un costo bajo en producción.

Finalmente este estudio mostró, que la ciencia y la tecnología disponibles hoy en día, sirven de gran ayuda, en el cumplimiento exitoso de productos farmacéuticos que salgan al mercado, de una calidad tal, en la que tanto el público consumidor como la industria farmacéutica tengan un alto nivel de confianza.

## VIII. SUGERENCIAS

Los problemas más comunes para iniciar la validación de este tipo de sistemas que son nuevos, es establecer los procedimientos de operación, muestreo, limpieza, mantenimiento, calibraciones, personal no entrenado, y definición de calidad en cada etapa del proceso. Por ello, se sugiere hacer una lista de revisión (llamado checklist) de procedimientos, para saber si existen o hay que generar los faltantes, y sobre todo, generar un procedimiento para hacer procedimientos. (ver apéndice "C")

Es importante revisar los requerimientos regulatorios, nacional y del extranjero para sistema de agua destilada en inyectables y así tener un control de éste, manteniendo continuamente la calibración, mantenimiento, entrenamiento, documentación, auditoría y sumando la certificación de los instrumentos utilizados para realizar las pruebas en el desempeño de todo el sistema.

El elemento clave para una validación efectiva y exitosa del sistema crítico de agua destilada para fabricación de inyectables es primero decidir, que es lo que el sistema de procesamiento debe de hacer, determinar las variables que afectan al sistema, diseñar experimentos para evaluar el impacto de estas variables en el producto resultante del sistema, documentar el experimento, revizar y aprobar los resultados, desarrollar un sistema efectivo de control de cambios, y revalidar el sistema periódicamente para asegurar el continuo funcionamiento de la manera esperada.

Es importante conocer el costo por análisis de muestras generadas en la validación de sistemas de agua, pues proporciona el beneficio para planear y cuantificar el costo de la validación de sistema de agua destilada. Además, se generó un proyecto de optimización en el proceso de lavado de frascos, tapones y ampollitas, en el que se considera el tiempo, consumo y producción del agua destilada.

Los métodos de purificación de agua para fabricar inyectables a un costo lo más bajo posible en la industria farmacéutica son, generalmente, la de-ionización y la destilación. El destilador de múltiple efecto es uno de los equipos que poseen una alta velocidad de producción de agua inyectable, considerando que la seguridad de operación y del producto que está generando esta ligado con el aseguramiento de su calidad.

Es cierto que una validación reditúa un costo aparentemente alto, pero esta inversión en validación queda al mínimo cuando las fallas internas y externas efectivamente son mínimas.

## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Nihal J., Jeff B., and a Yasha Z. " Water System for Facilites ". Pharmaceutical Engineering. 11 (4) 15-23 July/ August 1991
2. Beborah, L., Jackman, P.E. "Troubleshooting your Pharmaceutical Water System". Pharmaceutical Engineering. 8 (2) 22-28 March/ April 1988
3. Allone Henry L. " Regulatory Aspects of Sterile Powders for injetion ". Pharmaceutical Engineering 8 (2) 50-54 March/April 1988
4. Dawson M. E. and Novitsky Thomas J. "Microbes, Endotoxines and Water".Pharmaceutical Engineering. 8 (2) 9-12 March /April 1988
5. Carleton F.J. " Design Concepts for the Validation of a Water for Injetion System ". Parenteral Drug Association. Technical Report. 4 1-11 1983
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Quinta Edición 201-208, 220, 225-228, 477, 428, 972. México 1988
7. The United States Pharmacopeia. The National Formulary Official USP XXII. NF XVII. 1456-1457, 1493-1495, 1596-1599. January 1, 1990
8. Chapman, G. Kenneth. " Protection of Water Treatment Systems". Pharmaceutical Technology. 44-46 May 1983

Bibliografía

9. Chapman, G. Kenneth. " Protection of Water Treatment Systems, Part I: The Problem ". Pharmaceutical Technology . 47-54 may 1983
10. Chapman, G. Kenneth. " Protection of Water Treatment Systems, Part IIa: Potential Solution". Pharmaceutical Technology .86-91 May 1983
11. Chapman, G. Kenneth. " Protection of Water Treatment Systems, Part IIb: Potential Solution". Pharmaceutical Technology .38-42 Oct 1983
12. Chapman, G. Kenneth. " Protection of Water Treatment Systems, Part III: Potential Solution". Pharmaceutical Technology .54-68 September 1984
13. Chapman, G. Kenneth. " Validation and Control Concepts for Water Treatment Systems ". Pharmaceutical Technology .50-56 November 1985
14. Turco M. S. " Form Sterile Dosage". Third Edition. Editorial Lea & Febiger 12-24 USA 1989
15. Nikemmer, G. F. " Manual del Agua, su Naturaleza, Tratamiento y Aplicaciones". Nalco Chemical Company. 25-30, 45-65 USA 1979
16. Kiefter, R. G. " Guidaline of Process Validation". Parenteral Drug Association . 26 (67) 209-1, 209-7 1989
17. Wainer, E. Pedro. " Sistemas de Tratamiento de Agua para Plantas Farmecéuticas". Bristol-Myers Squibb Company. 1-20. Abril 1991
19. Jhonny, G. A. " Validation of by FDA ". Pharmaceutical Technology 74-78 March 1986

**Bibliografía**

20. Estados Unidos. CFR Food and Drug. "Current good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or holding of drugs, general". Parts 206 to 299. 75-78 Revised as of April 1, 1989
21. Walber Peter and Dosmar Michel. "Manufacture and Control of sterile Products". Pharmaceutical Technology .39-44 September 1987.
22. Estados Unidos. CFR Food and Drug. "Current good Manufacturing Practice for finished Pharmaceutical". Parts 200-299 . 78-86 Revised as of April 1, 1989
23. S.S.A. Dirección General de Control de Insumos para la Salud. "Comite de Elaboración de Guías Generales de Validación". 1-15 Junio 1989
24. Center for Drugs & Biologic. " Guidline on General Principles of Process Validation". Center for Devicen, Food drug Administration. Working Draft revised. May 1987
25. International Drug GMP's. Edited by Michel H. Anisfeld. Ed. Intepharam. January, 1990
26. Instruction Manual of Multiple Effect Still. Paul Muller Pyropure Company. Springfield. USA 1991
27. Catalogo Process Filtration. " Integrity Testing ". Sartorius. 25-30 Publication No.: F0007 Dicember 1987
28. Catalogo Millipore. The Guide. Analysis, Purification, Monitoring. Quality Control. "Laboratory Membrane Filtration". No. MA 01730 11-13, 67-76, 252,253. U.S.A 1/1990
29. Curso. " Evaluación y Validación de Sistemas Críticos en Areas Asépticas". Sistemas de aire, agua, vapor limpio y servicios accesorios. Asociación Farmacéutica Politécnica A.C. 150-250. Junio 1992

## **Apéndice "A"**

### **Descripción del Destilador de Múltiple Efecto**

## Funcionamiento general del destilador

El destilador tiene la función de producir agua destilada, suministrándole agua de-ionizada por un sistema de alimentación, la cual entra a una serie de destiladores. El primer destilador (o Efecto) es usado para proveer la energía al evaporador del segundo efecto y el vapor generado en el segundo efecto le proporciona la energía al tercer efecto. Después de que el vapor limpio generado en los efectos se condensa, este proceso tiene capacidad continua directa de tres efectos, de aquí el nombre " Destilador de Múltiple Efecto".

El condensado es forzado desde el fondo del evaporador hasta el condensador localizado en la parte superior del destilador de múltiple efecto.

El agua de-ionizada de alimentación circula a través de la mitad del condensador, calentándose y ayudando a condensar el vapor limpio.

El agua de enfriamiento circula a través de la otra mitad del condensador que posee un filtro de venteo grado farmacéutico.

El agua pura o destilada sale por la parte baja del condensador y pasa por unos sensores de temperatura y de resistividad. Después por una válvula neumática envía por gravedad el destilado a un tanque de almacenamiento provisto de vapor de planta y una tubería que recircula el agua por medio de una bomba a todas las estaciones de servicio, dentro del módulo del área estéril.

## Principio de operación del destilador de múltiple efecto

El destilador de múltiple efecto consiste de cinco principales componentes.

### EVAPORADOR.

Es un tubo donde existe intercambio de calor, tanto del sistema de agua de alimentación (agua de-ionizada) y el vapor de planta, este cambio de calentamiento es llamado un evaporador. Cada efecto en el destilador son semejantes excepto para el primer efecto que es un doble tubo de lamina". Porque el vapor sucio de la planta es la fuente de energía para axionar la vaporización del agua de-ionizada del segundo efecto al tercer efecto. El vapor limpio es forzado hacia la parte superior del evaporador. En esta parte superior se forma un ciclón en la cual se separa el vapor limpio y las impurezas del agua.

### COLUMNAS CENTRIFUGAS

Las columnas centrifugas, forman un ciclón en la parte superior de cada columna.

### CONDENSADOR

El condensado del vapor limpio es aprovechado como fuente de energía para dar un precalentamiento al agua de alimentación.



### **Pre calentamiento**

El destilador esta encendido "ON" y el ultimo efecto no alcanzado su temperatura de operación 196 °F. Cualquier destilado producido mientras el destilador se encuentre en pre calentamiento es vaciado al drenaje, la señal de control para esta luz indicadora proviene del monitor de temperatura del último efecto.

### **Purga**

Esta luz estará encendida cuando el monitor de resistividad del destilado no ha excedido 1.110 megohms. Este estará encendido después que el pre calentamiento se a completado. El tiempo de purga está ajustado por un timer localizado dentro del panel de control del destilador a 7 minutos. La señal se cotrola del monitor de resistividad del destilador.

### **Destilado**

Se enciende esta luz cuando el destilador está produciendo destilado aceptable y esta disponible para su uso. La señal de control para esta luz proviene del medidor de resistividad.

### **Enfriamiento**

Esta luz se enciende cuando la producción de destilado ha sido detenido y el suministro de vapor de planta ha sido cerrado al primer efecto y no se a enfriado abajo de 220 °F. El agua de enfriamiento y el agua de alimentación continuan admintrandole a la unidad, para ayudar al proceso de enfriamiento hasta que el primer efecto se ha enfriado. La señal para esta luz proviene del monitor de temperatura del primer efecto.

### **Destilado puro**

Esta luz indicadora se encenderá cuando el destilado producido no se encuentre en los parámetros mínimos.

### **Pureza de agua de alimentación**

Esta luz se enciende cuando la resistividad de agua de alimentación está por abajo de 1.100 megohms/cm. Si la resistividad se mantiene abajo de este punto durante 30 segundos, el destilador se apagará. La señal de esta luz proviene del medidor de resistividad de agua de alimentación.

### **Baja presión de aire comprimido**

Esta luz se enciende cuando el suministro de aire está por abajo del ajuste de 86 libras de presión y el destilador se apagará. La señal de esta luz proviene del interruptor de suministro de aire de presión localizado dentro del gabinete del destilador en la esquina inferior derecha.

### **Falta de agua de alimentación**

Esta luz se encenderá cuando exista alta o baja presión de agua de alimentación y la válvula de alimentación este abierta. También puede encenderse cuando el interruptor de bajo nivel en el tanque de alimentación de agua de-ionizada indique bajo nivel, entonces el destilador se apagará. La señal de control para esta luz indicadora proviene del indicador de presión de agua de alimentación o del interruptor de bajo nivel del tanque de alimentación.

#### **Falta de agua de enfriamiento**

Esta luz indicadora se dispara por baja presión de entrada de agua de enfriamiento, por alta temperatura de agua de enfriamiento o por alta/ baja temperatura de destilado, esto causa que el destilador se apague. La señal para esta luz indicadora proviene del interruptor de temperatura de agua de enfriamiento localizado en la salida del condensador. El interruptor de presión, esta localizado dentro del gabinete del equipo, en la esquina inferior derecha o de control de temperatura del destilado.

#### **Alto/baja presión del suministro de vapor**

Esta luz se encenderá cuando la presión de vapor de planta sea baja o alta al punto ajustado de 35-125 libras. La señal para esta luz proviene del indicador/regulador de presión de vapor de suministro de planta.

#### **Alto/bajo nivel de agua de alimentación en columna**

Cuando el nivel de agua de alimentación en los destiladores (efectos) es alto o bajo a un sensor de alto y bajo en el primer efecto.

#### **2. Contador de horas**

El contador de horas registra el tiempo de operación del destilador en horas y decimas de horas.

#### **3. Interruptor de apagado**

El botón de presión de "OFF" es usado cuando el destilador es apagado manualmente.

#### **4. Interruptor de presión de modo automático**

Modo automático se usa cuando se trabaja con el destilador automáticamente

#### **5. Botón interruptor modo manual**

Uso manual del destilador.

#### **6. Botón para silenciar alarma**

El interruptor para silenciar cualquier alarma que esta activada. Una vez que el problema se resolvió, el botón debe ser presionado.

#### **7. Botón de vapor limpio**

**Apéndice 'A'**

Es el interruptor de modo para generar vapor limpio

**8. Botón de drenado y automático**

Es el interruptor de selección a drenaje y automático

**9. Registrador de resistividad de destilado**

Registrador de resistividad de la salida de destilado

**10. Rotámetro**

Control de aire comprimido al interior del gabinete

**11. Indicador y control de resistividad destilado**

Es el indicador y control de la salida de agua destilada

**12. Indicador y control de resistividad alimentación**

Es el indicador y control de la entrada de agua de-ionizada

**13. Indicador y control de presión de vapor de planta**

Controla e indica la entrada de la presión de vapor de planta

**14. Indicador y control de presión agua de alimentación**

Indica y controla la entrada de presión de agua de-ionizada

**15. Indicador de temperatura del efecto 1**

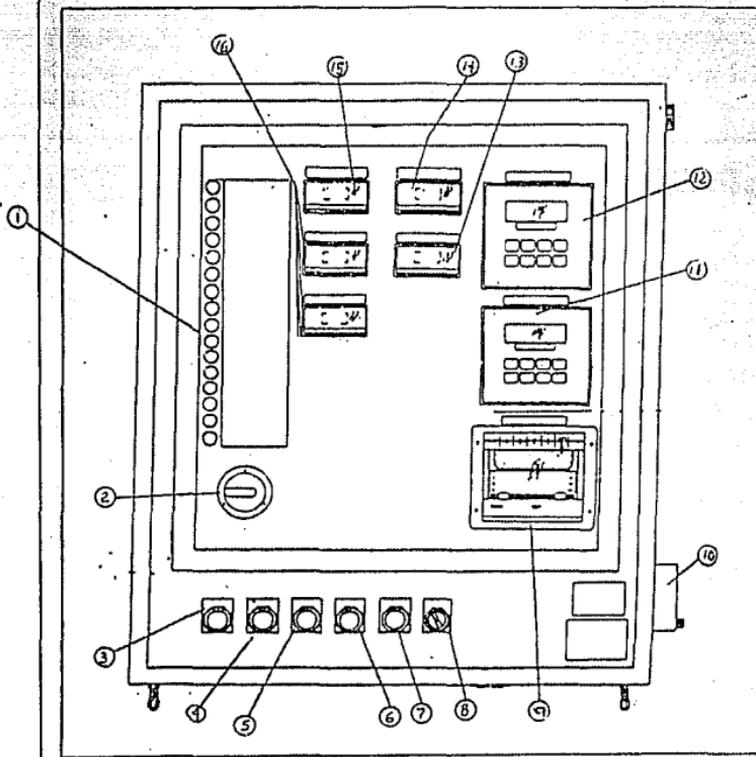
El indicador de temperatura de punto variable al ajuste

**16. Indicadores de temperatura de 2do, y 3er efectos**

Indicadores de temperatura de punto no variable al ajuste

INITIAL SYSTEM START UP

Diagram of Multiple Effect Still Control Panel



Multiple Effect Still  
Control Panel

Figure Number 2

## **Apéndice "B"**

### **Procedimientos**

## *Procedimientos Estándar de Operación*

Los procedimientos estándar de operación poseen cuatro aspectos principales que relacionan:

1. Material
2. Equipo
3. Método
4. Personal

Para cualquier procedimiento estándar de operación se tiene:

- a. Limpieza/Sanitización de:

Áreas  
Equipo  
Materiales

- b. Calibración de instrumentos.
- c. Operación de equipos.
- d. Definición/operación de sistemas (En este caso para el sistema WFI).
- e. Entrenamiento del personal.
- f. Generación/Autorización/Emisión/Distribución de documentos.
- g. Operaciones productivas específicas
- h. Situaciones especiales (Por ejemplo: Un procedimiento de operación estándar para el manejo del monitor de resistividad del destilador de múltiple efecto).

### *Para cualquier documento*

Que finalidad tiene

Que información debe tener para lograr su finalidad

Quienes participan en su elaboración

Quienes lo aplican

A quienes servirá la información en el contenido

Con que otros documentos esta interconectado

### *Características mínimas que debe tener cualquier documento*

- A) Escritura clara.
- B) Vocabulario sencillo.
- C) Definición del tipo, naturaleza, propósito y uso del documento.
- D) Secuencia lógica.
- E) Espacios Adecuados.
- F) Preparado por persona competente y autorizada, firmado y fechado.
- G) Emitido por un sistema de copiado que evite cualquier posibilidad de error en la transcripción (Por ejemplo un sistema computarizado).
- H) Modificado o cancelado por persona competente y autorizada. La modificación es válida hasta que se incorpore al documento en su versión oficial.

### *Sistema de documentación general*

Necesidad a satisfacer	A quien
Generación	
Revisión/Autorización	
Emisión	Como se hace
Distribución	
Aplicación	Cuando y donde aplica
Validación	Para que
Modificación	
Archivo	Porque

Los documentos deberán estar donde se les necesite, sin modificaciones no autorizadas, para su uso por quien los requiera y que estén actualizados.

ELABORO: <u>Iniciales</u>	FIRMA: _____	FECHA: <u>28 OCT 91</u>
REVISO: <u>Iniciales</u>	FIRMA: _____	FECHA: <u>3 SEP 91</u>
APROBO: <u>Iniciales</u>	FIRMA: _____	FECHA: <u>4 SEP 91</u>
REVISION No: <u>000</u>	CLAVE: _____	DEPARTAMENTO: <u>VALIDACION</u>

### Procedimiento de operación del Destilador

1. Abra las puertas del tablero de control y cercionese que la conexión de alimentación eléctrica esta correctamente conectada.
2. Coloque el interruptor de control en la posición "OFF".
3. Llene el tanque de alimentación con agua de-ionizada, cerrando media válvula del tanque de recirculación de agua de-ionizada, situado dentro de la planta a un costado del cuarto AS-01. Asegurandose que la válvula del flotador abra.
4. Conecte el interruptor principal y el indicador de power se encenderá.
5. Verifique que la linea de aire comprimido al destilador este ajustada a un flujo de aire de 2 SCFM del rotámetro localizado en la parte inferior derecha del panel de control.
6. Abra manualmente la válvula de servicio V-16 de agua de enfriamiento, verifique que la válvula de Bypass de agua de enfriamiento se encuentra cerrada.
7. Abra la válvula de condensados situada abajo de la válvula V-1.
8. Cierre la válvula de condensados y abra la válvula V-1 lentamente.

Nota: Ocasionalmente ocurren fugas pequeñas de vapor de planta, esto puede ser causado por los empaques en las conexiones, si la fuga es cada ves menor continúe con el procedimiento.

10. Abra la válvula de agua de alimentación V-22 y coloque el interruptor de tres posiciones (del tablero del tanque de alimentación de agua de-ionizada) en la posición "Manual" por 10 segundos y coloque a la posición "Automático".
11. Cierre la válvula V-22 y oprima el botón rojo en el panel de controles del destilador en el modo "Automático". La luz de "AUTO" y "PREHEAT" se encenderán. También se encenderá la luz de "PUMS" en el panel de control del tanque de alimentación de agua de-ionizada.

Nota: Las banderitas indicadoras de nivel de agua en la columnas se pondrán en rojo mostrando, para la columna No. 1 Todo rojo, Columna No. 2,3 Mitad rojo.

12. El destilador hará automáticamente los siguientes pasos:
  - A. El primer evaporador comenzará a producir vapor limpio.

- B. Los indicadores de temperatura de los efectos 1,2,3, se incrementan.
  - C. El sistema de agua de-ionizada se apagará y se encenderá tanto como el destilador necesite agua para llenar los efectos 1,2,3.
  - D. El agua de enfriamiento comenzará a fluir cuando la temperatura de destilado se incremente en la salida del condensador.
  - E. Este ciclo de precalentamiento repetirá hasta que el ultimo efecto alcance la temperatura de operación de 196 °F.
  - F. La luz indicadora de "PREHEAT" se apagará.
  - G. La resistividad del destilado se incrementará tanto como el destilador alcanza la temperatura de operación de 196 °F.
  - H. Tan pronto el destilado alcance el valor por arriba de 1.110 megohms/cm y el precalentamiento este completo, el destilador entrará en el ciclo de purga de 7 min. Este ciclo de purga enviará todo el destilado a drenaje para limpiar cualquier posible contaminante.
  - I. La luz de "purga" se apagará y se encenderá la luz de "DISTILLATE".
13. El sistema de agua destilada mandará el agua destilada hacia el tanque de almacenamiento de agua destilada, situado en el cuarto AE-5 (Area Estéril), provisto de un sensor de nivel, que manda la señal de cierre a una válvula solenoide a la entrada de agua de-ionizada, cuando se encuentre lleno al 100 %, quedando el destilador en modo automático.
- Cuando suceda esto, verifique que el tanque de almacenamiento de agua destilada este al 100 % y el destilador este en modo "Automático".
14. Verifique, que la bomba de recirculación que esta instalada en el cuarto AE-5 del modulo del área estéril, este operando en modo automático. Asegurese con una luz verde este encendida en la parte superior del tanque de almacenamiento de agua destilada.

ELABORO: <u>Iniciales</u>	FIRMA: _____	FECHA: <u>AGOSTO 91</u>
REVISO: <u>Iniciales</u>	FIRMA: _____	FECHA: <u>AGOSTO 91</u>
APROBO: <u>Iniciales</u>	FIRMA: _____	FECHA: <u>AGOSTO 91</u>
REVISION No. <u>000</u>	CLAVE: _____	DEPARTAMENTO: <u>VALIDACION</u>

### Procedimiento de muestreo de WFI

1. Objetivo

Establecer la secuencia operativa para la toma de muestra del sistema de agua para inyectables.

2. Material y equipo

Equipo para área estéril (uniforme, zapatos, escafandra, cubreboca, lentes de seguridad y guantes).

6 frascos despirogenizados

6 frascos limpios libre de partículas de 1 litro

Varilla despirogenizada de vidrio Duran

Etiquetas de aseguramiento de la calidad

Alcohol etílico

Pocillo de acero inoxidable 304, cubeta sanitizada y limpia, escalera

3. Instrucciones

3.1 Compruebe que todo el material de muestreo, este completo y etiquetado

3.2 Comience con la estación No.1 plenamente identificada, sanitizando con alcohol etílico, la válvula y su salida.

3.3 Coloque una cubeta limpia abajo de la válvula y deje drenar 10 seg.

3.4 Mientras drena, sanitice sus guantes y luego muestree rápidamente para pirógenos.

3.5 Para muestreo químico, realice 4 enjuages al frasco de 1 litro, dentro del pocillo de acero inoxidable.

3.6 Muestree hasta la marca de 900 ml.

3.7 Realice el mismo procedimiento para las demás estaciones 2,3.

3.8 Para muestreo del tanque de almacenamiento de agua destilada, utilice la escalera de seguridad y abra la tapa que se encuentra en la parte superior de este tanque.

**Apéndice "B"**

- 3.9 Sanitice el área de la tapa abierta y sus guantes.
- 4.0 Prepare la varilla estéril despirogenizada en calor seco, jale de un extremo la envoltura y no toque el extremo que va desenvolviendo.
- 5.0 Muestree, introduciendo la varilla al tanque y pipetee a una sola toma, para pirógenos y otra para microbiológicos.
- 6.0 Muestree pipetendo 3-4 veces para análisis químico.
- 7.0 Muestree los dos últimos puntos que se encuentran afuera del área aséptica.

**Nota:** En los procedimientos estándar se anéjan, dibujos de tal forma que van acorde a las instrucciones.



## **Apéndice "C"**

### **Aplicación de la Validación Prospectiva en el Proceso de lavado**



Aplndice "C"

Una prueba realizada a la práctica, se detectó que se consumen aprox. 25.0 litros de agua purificada para el ciclo de 32 seg.

Ciclo de Lavado

	Aire - WP		Aire - WP		Aire - WFI		Aire		
Tiempo en segundos	9	9	9	9	9	9	9	9	63 seg
Propuesto	5	4	5	4	5	4	5	5	32 "
Propuesto	4	2	4	2	4	2	4	4	22 "
Propuesto	4	1	2	1	2	1	5	5	16 "
Propuesto	2	1	2	1	2	1	2	2	11 "

WP = Water Purific. (Agua Purificada)  
 WFI= Water For Inyection (Agua para Inyección)

El cuadro muestrado arriba es el consumo de agua destilada para el lavado de ampolleta de 14 ml, con una carga de 180 ampolletas, en el cual, el ciclo de lavado está a la mitad de tiempo de etapa (32 seg) en consumo de WFI (Water For Inyection) agua para inyección.

En la tabla No.1 se muestra el consumo de agua destilada, el tiempo únicamente de operación del equipo y el No. de ampolletas que se lavarían.

No. DE AMPOLLETAS	CONSUMO (litros)	TIEMPO DE LAVADO
6000	210.5	17:46 min
7000	245.4	22:44 min
15,000	525.8	44:26 min
25,000	876.3	74:40 min
30,000	1051.6	88:53 min
40,000	1402.2	1:58 hr
80,000	2804.4	3:57 hr

TABLA No.1 Consumo de agua destilada, tiempo y número de ampolletas que lava la cozzoli.

CUADRO DE MINIMOS Y MAXIMOS DE LA LAVADORA COZZOLI

La tabla No.2 es el consumo mínimo, máximo de agua destilada y la velocidad de consumo que posee la lavadora cozzoli.

Lavadora	Mínimos	Máximos	Velocidad de consumo
Cozzoli	210 litros 6000 pzas. 17 min	2800 litros 80,000 pzas. 3:57 hr	711.10 l/h 11.85 l/m

TABLA No.2 Consumo mínimo, máximo, velocidad de consumo de agua destilada y número de ampolletas que lava la cozzoli.

17.76 min -----> 210.5 litros consumen de WFI en  
 60.00 min -----X = 711.1 litros /hora velocidad de consumo  
 de la lavadora Cozzoli

11.85 litros/ min ,,

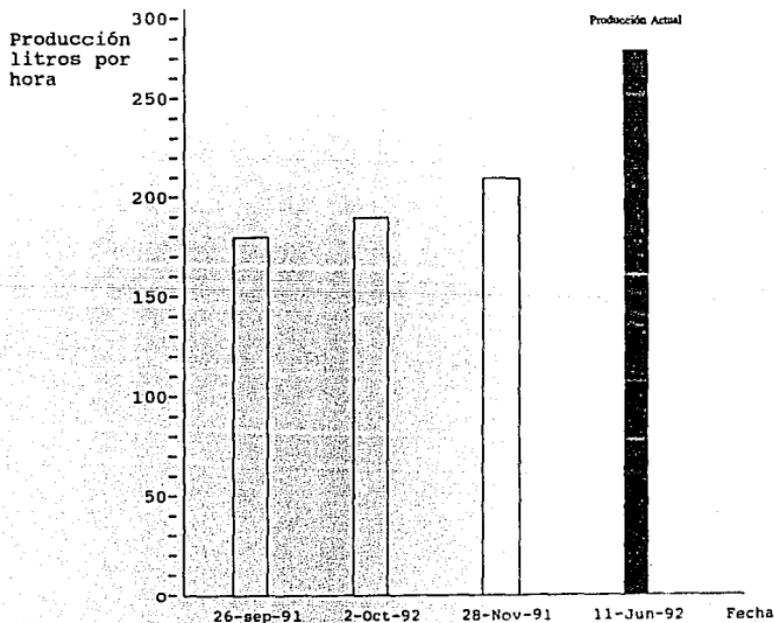
El tiempo requerido para destilación se hace, tomando el dato de la validación del desempeño en la sección, capacidad de producción del destilador.

Velocidad de producción de WFI 4.52 l/min (vea la tabla No.3 y gráfica No.1)

La lavadora cozzoli posee una velocidad de consumo de 7.37 l/m, (vea tabla No.3) en donde el tiempo de llenado, se refiere al llenado de un recipiente graduado de 5 galones el cual, se compara con la producción de agua destilada que da el destilador de múltiple efecto. (Grafica No.2)

FECHA	TIEMPO DE LLENADO	PRODUCCION
26-SEP-91	6:26 min	181.43 l/h
7-OCT-91	6:10 min	186.39 l/h
28-NOV-91	5:30 min	214.46 l/h
11-JUN-92	4:21 min	271.30 l/h

TABLA No.3 Producción del destilador de acuerdo a registro de pruebas.



GRAFICA No.1 Producción del destilador de múltiple efecto

TIEMPO (min)	CONSUMO (litros)	PRODUCCION WFI (litros)
1	11.85	4.52
2	23.70	9.04
3	35.55	13.06
4	47.40	18.08
5	59.25	22.60

TABLA No.4 Consumo de la lavadora cozzoli y producción de agua destilada.

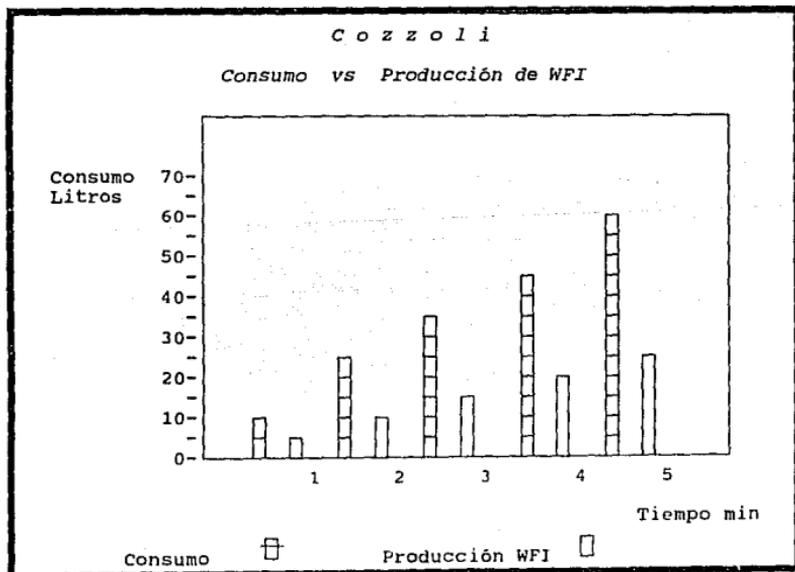
Velocidad de consumo 11.85 l/m - 4.52 l/m = 7.33 l/m

Tiempo con tanque lleno, más producción de WFI

7.33 litros ----- → 1 min

500 litros -----X = 68.21 min

Lavado de ampollitas con este tiempo aprox. 23,000 pzas



GRAFICA No.2 Consumo contra producción de agua destilada.

Apéndice "C"

Las tablas No. 5,6 muestran la velocidad de consumo, tiempo requerido de operación y el No. de piezas que se lavarían, con el tanque de almacenamiento de agua destilada lleno al 100 %.

El 75 % de nivel de este mismo tanque, fué también considerado, porque solamente a este nivel, puede arrancar el destilador (vease la validación del desempeño).

Lavadora	VELOCIDAD DE CONSUMO	TIEMPO DE LAVADO	No. DE PIEZAS
COZZOLI	7.33 l/m	68.21 min	23,000

TABLA No.5 100 % de nivel del tanque de almacenamiento de agua destilada.

Lavadora	VELOCIDAD DE CONSUMO	TIEMPO DE LAVADO	No. DE PIEZAS
COZZOLI	7.33 l/m	47.7 min	16,126

TABLA No.6 75 % de nivel de tanque de almacenamiento de agua destilada.

7.33 litros (Vel. consumo Cozzoli) ----- → 1 min  
 350 litros Tanque al 75 % ----- X = 47.7 min se pueden lavar con este nivel y producción de WFI

de la pag 11

17.7 min----- → Se lavan 6,000 ampolletas  
 47.7 min ----- X = ,, 16,126 ,, se lavarían

## Sugerencias

La necesidad de ahorrar en los procesos y sistemas en general es indispensable, para cualquier empresa o sector relacionado con la farmacéutica.

Los siguientes requerimientos, muestran a la práctica como puede funcionar un ahorro efectivo, basada en validación de procesos, equipos y sistemas.

- A) Tanque de mayor capacidad en el caso de que la producción a futuro sea de mayor demanda. Observe la tabla No.7

TANQUE PARA WFI

CAPACIDAD DEL TANQUE	COZZOLI
500 litros	68.2 min
1000 litros	136.4 min
2000 litros	4.33 hr

TABLA No.7 Capacidad del tanque de almacenamiento de agua inyectable con respecto al tiempo de lavado de ampollitas.

Es el tiempo que se tiene calculado, para lavado de ampollitas (lavadora Cozzoli) con respecto a la capacidad del tanque.

- B) Realizar un estudio similar en las demás lavadoras  
 C) Optimización de lavado (VALIDACION)

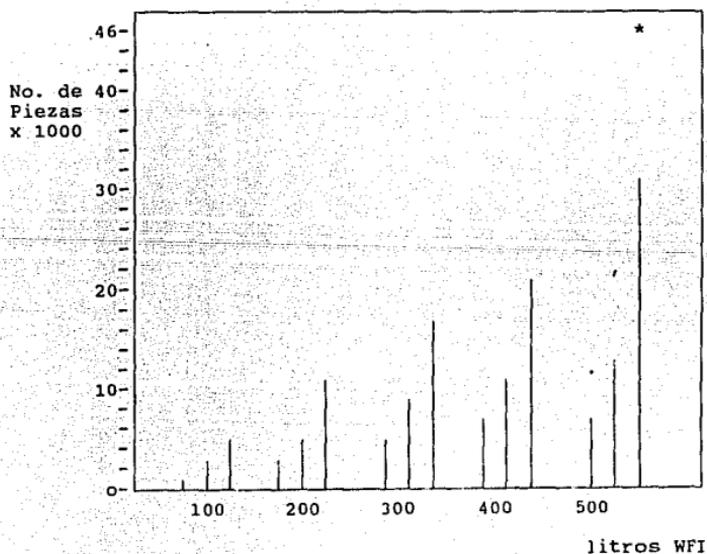
La optimización de lavado está basado en:

Tiempo Mínimo de Consumo. Es el tiempo mínimo necesario y sin que este afecte la calidad de lavado, proporcionando un bajo costo de equipos, horas hombre, y análisis del lavado. Después de la optimización, necesariamente tiene que ser validado el proceso de lavado. Ver tabla No.8 y gráfica No.3

Es muy importante señalar que para una optimización en el proceso de lavado de ampollitas, se debe tener, una técnica o metodología (Validada), que cuantifique la calidad de lavado. Esta misma metodología servirá para la validación en proceso de el lavado de ampollitas, y frasco vial.

	TIEMPO DE CICLO 63 SEGUNDOS	TIEMPO DE CICLO 32 SEG. DE WFI	TIEMPO DEL CICLO 22 SEG DE WFI
CONSUMO	No. DE PIEZAS	No. DE PIEZAS	No. DE PIEZAS
100 litros	1500	2850	5700
200 ,,	3100	5700	11,400
300 ,,	4600	8550	17,100
400 ,,	6200	11,410	22,820
500 ,,	7500	14,260	28,500
500 ,, más Producción WFI	11500(.)	23,000(.)	46,000 (*)

TABLA No.8 Ejemplo de optimización para la lavadora de ampolletas cozzoli.



GRAFICA No.3 Ampolletas lavadas contra consumo de agua destilada.

### B) Historial del destilador de Syntex

El propósito de dar una breve reseña histórica de este equipo es hacer notar el incremento de su eficaz funcionamiento, en general. El siguiente ejemplo, mostrará sólo los datos más prioritarios y la corrección que se hizo.

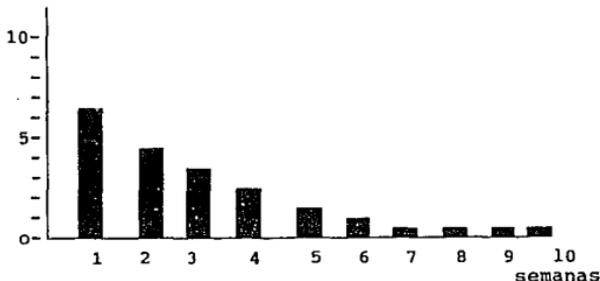
#### CONTROL POR FALLA DEL DESTILADOR DE MULTIPLE EFECTO MUELLER PYROPURE

FECHA	HORA	MOTIVO	ACCION DEL EQUIPO	CORRECCION	TIEMPO
17-Ago-91	14:24 PM	Falta de agua fría	Alarma audible y visual	Oprimir AUTO y MANUAL	7 min
17-Ago-91	10:16 AM	Salida de agua y vapor	Paro de destilado con alarma cooling	Aplicar off, dejar 5 min, e iniciar el arranque.	15 min
11-Ago-92	10:30 AM	Falta de agua de alimentación	Paro de destilado y alarma audible visual feedwater	Cerrar 1/2 la válvula del tanque de recirculación TADI	8 min

Resumen: Inicialmente en agosto de 1991, se requería controlar el agua de enfriamiento manualmente, dado que existían fallas por Falta de agua de enfriamiento, baja presión de vapor de caldera, alto tiempo de arranque, etc.

Aquí, las fallas hasta la fecha, ya no existen, únicamente se debe arrancar el destilador en la forma que indica el procedimiento respectivo.

No. de Fallas por operación



El número de semanas, apartir de 7 la falla es generalmente una y es por falta de agua de alimentación. La validación se hizo con cero fallas.

## **Apéndice "D"**

### **Bitacoras de Operación y Registros**

## Elaboración de Bitacoras de Operación en Sistemas

Para realizar cualquier bitácora de operación para un equipo, se deben de tener en general las siguientes características:

- 1) Libreta Foldeada que no sea espiral
- 2) Portada de la bitácora que contendrá:
  - Lugar
  - Módulo
  - Clave del equipo
  - Localización
  - Fabricante
  - Función
  - Equipos asociados
- 3) Descripción General del Equipo
- 4) Condiciones de Operación Normales (Involucra servicios críticos relacionados y tableros de control).
- 5) diagrama del módulo que relaciona al equipo
- 6) Nomenclatura utilizada (Abreviaciones)
- 7) Procedimientos y programas aplicados al equipo
- 8) Acciones de seguridad
- 9) Registro de datos de los instrumentos de medición
- 10) Personal que este autorizado para su operación
- 11) Firma operador y supervisor

## Bitacoras de Situaciones Especiales

Una bitácora de situaciones especiales, es aquella, que se genera antes de la validación prospectiva en sistemas y equipos nuevos, en la cual se registran datos conforme va optimizándose la operación del equipo, no es una bitácora de de operación como las que normalmente se conocen.

Aplédox 'D'

Por Ejemplo:

### Bitácora de registro por fallas del destilador

FECHA	HORA	MOTIVO	CORRECCION	RESPUESTA	OBSERVACION
17-VIII-91	10:16 AM	Salida de vapor ALARMA	Arrastre DRAIN 10 seg y Regreso a AUTO	Corrección Momentánea	Cierre válvula V22
18-VIII-91	10:05 AM	Alarma enfriamiento	Purga normal de 7 min	Automática	Auto normal 7 min
27-VIII-91	15:07 AM	Purga Automática por Baja temperatura en el ajuste ter. eléctrico	Bajar 4 °C el po de ajuste ter. eléctrico en el indicador del panel	Automática	No hubo problema al hacer la corrección, porque se hizo de acuerdo a la recomendación del fabricante

Desde luego que esta bitácora ejemplifica el control por fallas, antes de la validación prospectiva. Esta fue de gran utilidad, para detectar las fallas de este equipo, cuando empezó a funcionar y sobre todo, para optimizar el arranque de operación (De aquí se generó el procedimiento estandar de operación del destilador).

Una vez estandarizado el procedimiento de operación, se prosiguió con la Validación Prospectiva.

### Bitácora de registros durante el muestreo en la Validación Prospectiva

#### Bitácora Durante el Muestreo

FECHA	HORA	TEMPERATURA	NIVEL TAD	OBSERVACION
17-Sep-1991	15:20 PH	81.9 °C	100 %	Ninguna
20-Sep-1991	15:30 PH	81.6 °C	90 %	Ninguna
30-Sep-1991	14:30 PH	81.8 °C	80 %	Ninguna
1-Oct-1991	14:00 PH	80.6 °C	100 %	Ninguna
10-Oct-1991	15:15 PH	82.1 °C	100 %	Ninguna

Este tipo de bitácoras de registro durante el muestreo en la validación prospectiva, Son muy útiles porque cuando se haga el análisis de control microbiológico y se de el resultado, se puede comparar cualquier variación de acuerdo a la bitácora de control de muestreo.