

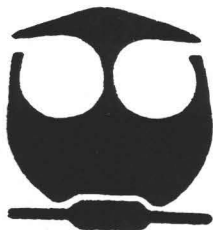


# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DISEÑO Y CALIFICACION DE UN SISTEMA CRITICO DE  
NITROGENO PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE  
ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
INGENIERA QUIMICA  
PRESENTA  
ALMA BEATRIZ SANTIBAÑEZ MENDIETA



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D.F.

2005

m. 340454



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

JURADO ASIGNADO:

Presidente Alejandro Iñiguez Hernández.

Vocal Pedro Roquero Tejeda.

Secretario Juan Silva Triste.

1er. Suplente Baldomero Pérez Gabriel

2do. Suplente Eduardo Flores Palomino.

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química  
Dirección: Circuito Universitario S/N CU UNAM

Asesor del Tema Q.F.B. Juan Silva Triste

Sustentante Alma Beatriz Santibáñez Mendieta.

Two handwritten signatures are present on the right side of the page. The top signature is written over a horizontal line and appears to be 'Juan Silva Triste'. The bottom signature is also written over a horizontal line and appears to be 'Alma Beatriz Santibáñez Mendieta'.

Dedicado a:

Dios.

Y a todas las personas que han sido mi buen ejemplo y agradezco.

A mi mamá; una persona responsable.  
A mi papá; un buen ingeniero.

A mi abuelita Iris, quien siempre tiene ganas de ver las cosas con optimismo.  
A mi tía Anita quien siempre me consuela y me hace sentir querida.  
A mi tía Currus quien es la persona que más me impulsa.  
A mi amiga Rome con quien platico de todo.

A mis primos Migue, Arturo, Aimee, Liliana, Pepe, Beto, con quienes crecí, y  
Andrés, Pao, Anel, Luis Gerardo, Daniel, Alex, Chris y Jimena.

A todos mis tíos(as), sobrino y amigos(as)

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alma Beatriz Santibáñez  
Mendoza

FECHA: 28 Feb 05

FIRMA: [Firma]



## ÍNDICE

<b>ÍNDICE .....</b>	<b>IV</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL TEMA .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>1</b>
<b>ENFOQUE .....</b>	<b>1</b>
<b>INFORMACIÓN GENERAL.....</b>	<b>2</b>
<b>GASES COMPRIMIDOS.....</b>	<b>2</b>
<b>CARACTERÍSTICAS DEL NITRÓGENO.....</b>	<b>3</b>
PROPIEDADES FÍSICAS.....	3
PROPIEDADES QUÍMICAS.....	4
<b>USOS DEL NITRÓGENO EN PROCESOS .....</b>	<b>6</b>
INSECTICIDAS .....	6
CRIOGENIZACIÓN.....	6
LIOFILIZACIÓN .....	7
AMBIENTES INERTES.....	8
"BLANKETING" .....	8
PURGA .....	10
<b>PRODUCCIÓN BAJO CONDICIONES ASÉPTICAS .....</b>	<b>11</b>
DESCRIPCIÓN.....	11
FILTRACIÓN DE AIRE.....	12
PROCESO ASÉPTICO.....	12
ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN.....	13
REQUISITOS DEL NITRÓGENO .....	14
<b>GENERACIÓN DEL GAS NITRÓGENO .....</b>	<b>16</b>
SEPARACIÓN CRIOGÉNICA DEL AIRE.....	16
SEPARACIÓN DEL AIRE POR ADSORCIÓN.....	17
REMOCIÓN DE OXÍGENO DEL AIRE.....	20
<b>TRANSPORTE Y ABASTECIMIENTO DE NITRÓGENO.....</b>	<b>21</b>
TRANSPORTE.....	21
ESPECIFICACIONES Y CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	21
PRUEBAS Y APROBACIÓN DE LOS CONTENEDORES CISTERNA.....	23
MARCADO Y CERTIFICACIÓN.....	25
DISPOSICIONES RELATIVAS AL TRANSPORTE.....	25
DESCARGA DEL CARRO TANQUE.....	28
<b>SISTEMA DE NITRÓGENO.....</b>	<b>31</b>
DESCRIPCIÓN GENERAL DE UN SISTEMA DE SERVICIO DE ABASTECIMIENTO DE GAS.....	31
FABRICACIÓN E INSTALACIÓN.....	33
MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN.....	34
SOLDADURA.....	35

ALMACENAMIENTO DEL NITRÓGENO .....	35
<i>CILINDROS COMO SISTEMA DE RESERVA</i> .....	35
<i>CONTENEDORES ESTACIONARIOS DE ALMACENAMIENTO.</i> .....	36
<i>DISEÑO DE RECIPIENTES A PRESIÓN.</i> .....	37
REGULADORES Y VÁLVULAS DE CONTROL .....	41
<i>ESPECIFICACIONES</i> .....	42
<i>CONTROLES DE FLUJO MANUAL.</i> .....	42
RIESGOS DE SEGURIDAD .....	43
<b>DISEÑO E INSTALACIÓN .....</b>	<b>45</b>
PRIMERA FASE DE DISEÑO .....	47
<i>CONFORMACIÓN DEL EQUIPO DE PROYECTOS.</i> .....	47
<i>ESPECIFICACIONES FUNCIONALES Y/O DE REQUERIMIENTOS DE USUARIO(ERU).</i> .....	48
<i>PLANEACIÓN DE LA VALIDACIÓN.</i> .....	48
<i>NORMATIVIDAD.</i> .....	48
<i>AUDITORIA BPF DE LOS SISTEMAS DE INSTALACIÓN, DISEÑO DE CALIFICACIÓN Y DICTAMEN DE</i> <i>RIESGOS.</i> .....	49
<i>CRITERIOS DE DISEÑO.</i> .....	49
<i>CÁLCULOS.</i> .....	50
<i>DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.</i> .....	50
<i>DIAGRAMA DE FLUJO DEL SISTEMA.</i> .....	51
<i>DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN</i> .....	52
<i>BOCETOS DE LA TUBERÍA Y DIBUJOS COMPUESTOS.</i> .....	54
SEGUNDA FASE DE DISEÑO .....	54
<i>PRUEBA FAT</i> .....	54
<i>ESPECIFICACIONES DE DISEÑO.</i> .....	55
<i>LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIALES.</i> .....	55
<i>LA ESPECIFICACIÓN DE CONSTRUCCIÓN.</i> .....	56
<i>LOS DIAGRAMAS DE DISEÑO FÍSICOS.</i> .....	56
<i>EL ANÁLISIS DE TENSIÓN.</i> .....	56
<i>DIAGRAMAS DE TUBERÍA "SPOOL"</i> .....	56
<i>LOS DIAGRAMAS DE EQUIPO.</i> .....	57
<i>LOS DIBUJOS DE PNOORTE DE TUBERÍAS.</i> .....	57
<i>INSPECCIÓN ANTERIOR A LA ENTREGA.</i> .....	58
<i>DESARROLLO DE PROTOCOLO DQ.</i> .....	58
TERCERA FASE DE DISEÑO .....	58
<i>ANÁLISIS DE RIESGOS.</i> .....	59
<i>CONTROL DE CAMBIOS.</i> .....	59
<i>REPORTE DE NO-CONFORMIDAD.</i> .....	60
<i>PRIMER ARRANQUE.</i> .....	60
<i>COMPROBACIÓN.</i> .....	60
<b>"COMMISSIONING" .....</b>	<b>62</b>
OBJETIVO DEL COMMISSIONING.....	62
DESCRIPCIÓN.....	62
<i>LOS BENEFICIOS DEL "COMMISSIONING"</i> .....	64
EL "COMMISSIONING" DURANTE EL PROYECTO .....	65
<i>EL "COMMISSIONIG" EN LA 1ª FASE DEL PROYECTO</i> .....	65
<i>EL COMMISSIONIG EN LA 2A FASE</i> .....	65

3ª FASE (CONSTRUCCIÓN/INSTALACIÓN).....	66
ETAPA DEL "COMMISSIONING".....	66
REPORTES DE "COMMISSIONING".....	67
ERRORES COMUNES DURANTE EL "COMMISSIONING":.....	67
<b>VALIDACIÓN .....</b>	<b>68</b>
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN .....	68
DEFINICIÓN DE VALIDACIÓN.....	69
BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN.....	70
PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES .....	70
PROTOCOLO.....	72
<i>PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)</i> .....	72
<i>PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OO)</i> .....	73
<i>PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)</i> .....	73
LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN E INSTALACIONES.....	74
VALIDACIÓN DE SERVICIOS.....	75
VALIDACIÓN DE GASES .....	76
VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE GAS NITRÓGENO.....	76
<i>CALIDAD DEL NITRÓGENO PRODUCIDO POR UN SISTEMA DE GENERACIÓN</i> .....	76
<i>TANQUE DE ALMACENAMIENTO</i> .....	77
<i>SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN</i> .....	78
<i>VALIDACIÓN DEL SISTEMA</i> .....	80
<i>FILTROS</i> .....	80
APERTURA Y ARRANQUE OFICIAL.....	80
MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO.....	81
<i>PROGRAMAS RELACIONADOS CON LA VALIDACIÓN</i> .....	81
<i>LA REVISIÓN PERIÓDICA, CONTROLES DE CAMBIOS Y REVALIDACIÓN</i> .....	81
<i>CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS</i> .....	82
<b>PRUEBAS .....</b>	<b>84</b>
VALORACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL NITRÓGENO .....	84
<i>VALORACIÓN GASES</i> .....	84
DISPOSITIVOS USADOS PARA MEDICIÓN DEL PUNTO DE ROCÍO.....	84
<i>HIGRÓMETRO ÓPTICO DE CONDENSACIÓN</i> .....	84
<i>DISPOSITIVOS USADOS PARA MEDICIONES DE PPM</i> .....	86
<i>HIGRÓMETRO ELECTROLÍTICO</i> .....	86
<i>SENSOR PIEZO-RESONANTE</i> .....	86
<i>HIGRÓMETRO ÓPTICO POR CONDENSACIÓN CON CAPACIDAD MÁXIMA DE ENFRIAMIENTO</i> .....	87
<b><u>DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES. ....</u></b>	<b><u>88</u></b>
<b>REQUISITOS PARA UNA VALIDACIÓN EXITOSA. ....</b>	<b>90</b>
ENTENDIMIENTO.....	90
COMUNICACIÓN.....	90
EXPERIENCIA.....	91
ENFOQUE Y COOPERACIÓN.....	91
<i>PARTICIPACIÓN DEL USUARIO Y RESPONSABLE</i> .....	91

<i>ESTRUCTURAR EL EQUIPO DE PROYECTOS APROPIADAMENTE Y DEFINICIÓN DE LOS ROLES Y RESPONSABILIDADES.</i> .....	92
RECURSOS .....	92
PRESUPUESTO .....	93
PLANEACIÓN. ....	93
<i>REALIZAR UN ANÁLISIS DE IMPACTO TEMPRANO EN EL PROYECTO.</i> .....	94
<i>DESARROLLO DE UN BUEN PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.</i> .....	94
<i>INTEGRACIÓN DE PROGRAMAS DE VALIDACIÓN DENTRO DEL PROGRAMA GENERAL DEL PROYECTO.</i> ..	94
<i>INTEGRACIÓN DEL "COMMISSIONING" CON LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN.</i> .....	95
<i>SEPARACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE VERIFICACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN.</i> .....	96
CAPACITACIÓN .....	97
<i>PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO's)</i> .....	97
<i>ADOPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS FORMALES DE "COMMISSIONING"</i> .....	97
<i>CONTROL DE CALIDAD (QC) /APOYO DEL LABORATORIO</i> .....	98
<i>APOYO DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD (QA)</i> .....	98
<i>IMPORTANCIA DE LA DOCUMENTACIÓN, ADMINISTRACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN Y PROCESO DE APROBACIÓN.</i> .....	99
<i>PERMISO DE LLEVAR A CABO CORRIDAS PRELIMINARES ( PRUEBAS, DEMOSTRACIONES, ETC.)</i> .....	100
<i>FECHAS DE TÉRMINO REALISTAS.</i> .....	101
RECOMENDACIÓN DEL USO DE UN MÉTODO DE REDUCCIÓN E INTEGRACIÓN .....	102
<b><u>CONCLUSIONES.....</u></b>	<b>105</b>
<b><u>APÉNDICE A PROPIEDADES FÍSICAS DEL NITRÓGENO. ....</u></b>	<b>106</b>
<b><u>APÉNDICE B HOJAS DE SEGURIDAD DEL NITRÓGENO .....</u></b>	<b>108</b>
<b><u>APÉNDICE C: PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN IQ .....</u></b>	<b>112</b>
<b><u>APÉNDICE D: PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN. OQ.....</u></b>	<b>120</b>
<b><u>REFERENCIAS.....</u></b>	<b>128</b>
<b><u>GLOSARIO.....</u></b>	<b>130</b>
<b><u>ÍNDICE DE FIGURAS.....</u></b>	<b>132</b>
<b><u>ÍNDICE DE TABLAS.....</u></b>	<b>133</b>

---

---

## INTRODUCCIÓN

### PLANTEAMIENTO DEL TEMA

En el presente trabajo se plantean las características problemas y soluciones a la instalación y operación del sistema de Nitrógeno filtrado utilizado en manufactura farmacéutica debido a la importancia dentro de los procesos farmacéuticos al crear una atmósfera inerte en la fabricación y ser un componente básico en la tecnología de empaque para los productos estériles.

Bajo toda esta importancia en el uso se verá la relación con el diseño de la instalación y las características de esta, de cada componente en general y la importancia de la calificación del servicio en cuanto a la calidad obtenida del producto y la seguridad de la instalación.

### OBJETIVO

Establecer un protocolo de calificación de un sistema de Nitrógeno filtrado para la industria farmacéutica y definir como implantarlo en la industria, en base al análisis de características del mismo y problemas generales encontrados dentro de la programación de la instalación.

Objetivos particulares.

Comprender la importancia de la validación dentro de la industria farmacéutica.

Comprender la importancia de la calificación de diseño y "commissioning" para cualquier instalación.

Definir las características principales y generales de un sistema de Nitrógeno

Determinar las características principales y generales de los componentes del sistema de Nitrógeno.

Determinar las características principales a calificar en un sistema de Nitrógeno.

Plantear los protocolos generales de Instalación y Operación del sistema.

### ENFOQUE

Las compañías farmacéuticas, requieren típicamente considerables recursos, en términos de tiempo, dinero y personal especializado para validar una instalación BPF. Esto puede ser abrumador para una compañía pequeña o planta con recursos limitados. Este texto identifica algunas de las áreas clave en un proyecto de montaje de instalación con ineficiencias y demoras, buscando demostrar que la integración de las fases de diseño, construcción, "commissioning" y validación, pueden agilizar la puesta en marcha y reducir los costos del proyecto, obteniendo mayor documentación y aseguramiento de que el producto se manufactura con instalaciones que cumplen las BPF's. Esto mismo prueba que aun cuando el enfoque original de la validación era satisfacer las expectativas regulatorias, la validación en sí se vuelve una práctica de ingeniería y negocio que aumenta la confianza y calidad de los productos.

En el caso específico de este trabajo, se encamina la búsqueda de dicha integración en el proyecto de Diseño y Calificación de un sistema crítico de Nitrógeno

---

---

## INFORMACIÓN GENERAL

### GASES COMPRIMIDOS.

El sistema de Nitrógeno del que trata este trabajo se maneja como un sistema de gas comprimido y las principales características son las siguientes.

Designamos como gases a cualquier sustancia que hierva a presión atmosférica y temperatura cualquiera entre el cero absoluto y arriba de 26.7°C, además existen ilimitados compuestos que se agrupan en esta definición así como numerosas mezclas. De las cuales el aire es la más común.

Existen cerca de 200 diferentes sustancias comúnmente acondicionadas en contenedores de gases comprimidos que se pueden considerar gases comprimidos. Estos se pueden definir como sigue:

“Cualquier mezcla o material que tenga en un contenedor una presión absoluta que exceda 40psi a 70°F (21.09°C) o sin importar la presión que tenga presión absoluta mayor a 104psi a 130°F (54.39°C), o cualquier material líquido que tenga presión de vapor que exceda 40psi a 100°F (37.74°C).

Los gases comprimidos pueden estar divididos en dos grupos, dependiendo de su estado físico en contenedores bajo ciertas presiones, temperaturas y punto de ebullición. Estos grupos son los gases licuados y los no licuados.

Los no licuados son los gases que no se cambian del estado gaseoso al sólido a temperaturas y presiones terrestres normales. Son elementos o compuestos con bajos puntos de ebullición alrededor de -150°F (-101°C) y abajo. Por supuesto, estos gases se vuelven líquidos si se enfrían a temperaturas por debajo de sus puntos de ebullición. Cuando estos gases se licuan a muy bajas temperaturas, son generalmente nombrados como líquidos criogénicos. El oxígeno, helio y Nitrógeno son ejemplos de estos gases no licuados y usados bastamente como gases comprimidos y líquidos criogénicos. Debemos notar que el límite más bajo para las temperaturas criogénicas es el cero absoluto y el límite más alto es arbitrario, normalmente definido como 90°C. En la Ilustración 1 mas adelante para el Nitrógeno se muestra este comportamiento con el diagrama de fases.

Los gases licuados son aquellos que se vuelven líquidos en una gran cantidad de contenedores a presiones normales y a presiones de entre 25 a 2500 psig. Los gases licuados son elementos o compuestos que tienen puntos de ebullición relativamente cercanos a las temperaturas atmosféricas. Estos van de -130°F(54.39°C) a 25°F(-3.88°C) o 30°F(-1.11°C). Tales gases licuados solidifican a temperaturas criogénicas. De todos estos el comercial es el Dióxido de carbono como “hielo seco”.

En menor escala tenemos también lo que son los gases disueltos. Esta categoría actualmente involucra comúnmente solo un gas, el acetileno. Este es disuelto en acetona la cual es absorbida dentro de un material poroso celuloso que llena la parte interna de un cilindro de acetileno. [1]

Ahora que hemos visto las características de un gas comprimido en general, deberemos conocer más acerca del Nitrógeno como el gas particular que estamos tratando.

### CARACTERÍSTICAS DEL NITRÓGENO.

El Nitrógeno fue descubierto en 1770 como elemento del aire que no constituía alguna función en la respiración o en la combustión, y después de reconocer que el ácido nítrico y el nitruro eran compuestos del elemento, se le nombró Nitrógeno “formador del nitro” y no fue hasta 1900’s que el Nitrógeno atmosférico se utilizó a gran escala para la producción de nitrato de calcio, ácido nítrico, amoniaco así como la producción de Nitrógeno.

El Nitrógeno tiene el símbolo químico N, número atómico 7, masa atómica de 14.0067, tiene configuración electrónica  $1s^2 2s^2 2p^3$ . Es el elemento más ligero del grupo 15 en la tabla periódica, En compuesto, el Nitrógeno actúa con estados de oxidación +5 a -3, con +5, +3 y -3 como los preferidos[1].

Para el uso del Nitrógeno en un sistema de gas comprimido, es necesario conocer las características principales, por lo que veremos las propiedades físicas y químicas principales

### Propiedades físicas.

A presión atmosférica y temperatura ambiente, el Nitrógeno es un gas incoloro, inodoro y no combustible. A 0°C y 101.3kPa, 1 litro de Nitrógeno pesa 1.2505g. El Nitrógeno se condensa a un líquido incoloro a -195°C y 101.3kPa y forma un sólido blanco a -209.86°C

La tabla de propiedades fisicoquímicas está en el APÉNDICE A Propiedades físicas del Nitrógeno.[2]

El diagrama de entalpía y presión se muestra a continuación:

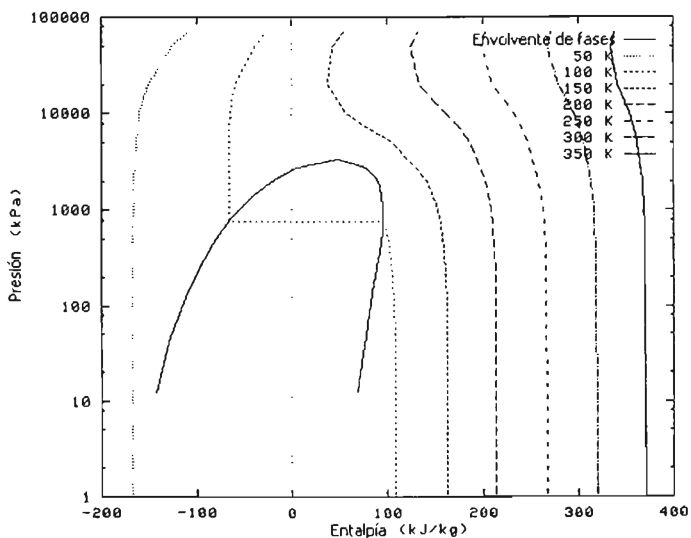


Ilustración 1: Diagrama de fases del Nitrógeno (Presión vs Entalpía)

Y el diagrama de volumen presión:

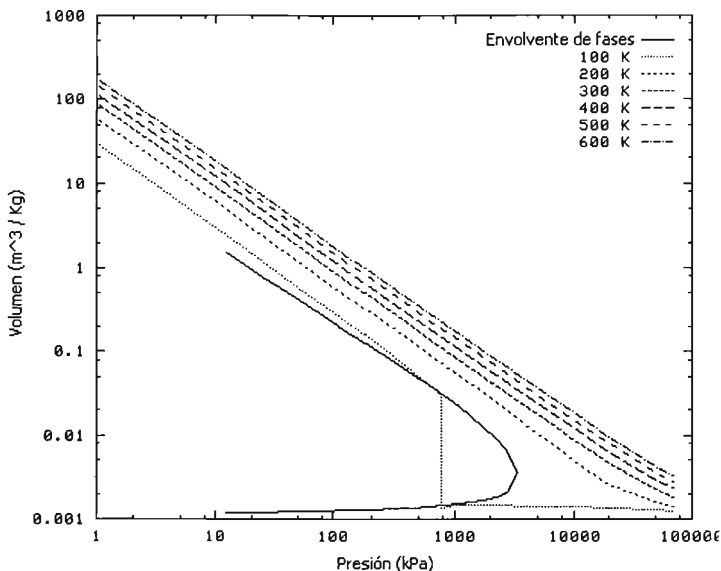


Ilustración 2: Diagrama de Volumen VS Presión del Nitrógeno

**Propiedades químicas.**

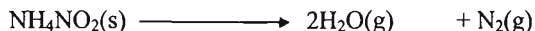
El Nitrógeno tiene un calor de disociación extremadamente grande:



Y aún a 3000°C y 1 atm de presión no se detecta una disociación evidente. La constante de equilibrio para la disociación térmica molecular es  $K \approx 10^{-120}$  a 25°C y  $K \approx 10^{-6}$  aún a 3000°C el triple enlace  $N \equiv N$  es no polar y el potencial de ionización es muy alto en comparación con otros sistemas de triple enlace, está fuerza en el triple enlace es la razón principal de la característica inherente.

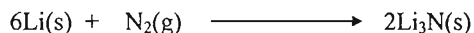
El Nitrógeno, reacciona con el litio a temperatura ambiente, así como con calcio y magnesio a elevadas temperaturas para formar nitruros, Muchos otros metales, como el Al, Ti, V, y Cr, reaccionan directamente con el Nitrógeno a rojo vivo también formando nitruros [3]

El Nitrógeno se obtiene por destilación fraccionada del aire líquido (los puntos de ebullición del Nitrógeno líquido y del oxígeno líquido son -196°C y -183°C, respectivamente). En el laboratorio se puede preparar Nitrógeno gaseoso muy puro por la descomposición térmica del nitrito de amonio:

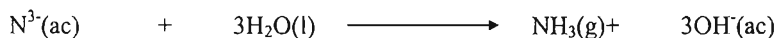




La molécula de Nitrógeno contiene un triple enlace y es muy estable respecto de la disociación en las especies atómicas. Sin embargo, el Nitrógeno forma un gran número de compuestos con el hidrógeno y el oxígeno, en los cuales su número de oxidación varía de  $-3$  a  $+5$ . La mayoría de los compuestos de Nitrógeno son covalentes; sin embargo, cuando el Nitrógeno se calienta con ciertos metales, forma nitruros iónicos que contienen el ión  $N^{3+}$ :



El ión nitrito es una base de bronsted fuerte y reacciona con el agua para producir amoniaco y iones hidróxido:



El óxido nítrico, NO, es un gas incoloro. La reacción del  $\text{N}_2$  y el  $\text{O}_2$  en la atmósfera es:



Es una forma de fijación de Nitrógeno.[1]

Ahora que tenemos algunas características mencionadas, en la industria, estas se dan a conocer en las Hojas de Seguridad, las cuales no solo nos dan las características generales, sino información acerca de la manipulación del material correspondiente, para el Nitrógeno, están descritas estas hojas en el Apéndice B Hojas de seguridad del Nitrógeno .[4]

---

## USOS DEL NITRÓGENO EN PROCESOS

Debido a la gran diversidad de aplicaciones, los requerimientos del Nitrógeno varían significativamente, así podemos observar muy ampliamente:

Aplicaciones en general:

- Tratamientos térmicos.
- Inertización de tanques, esferas y reactores en la industria petroquímica.
- Extinción de incendios.
- Mezclas de N<sub>2</sub>/Ar para lámparas.
- Pruebas de presión de tanques y líneas.
- Envasado de bebidas no carbonatadas.
- Purga y barrido de fluidos:
- Generación de ambiente adecuado en la industria electrónica.
- Desgasificado de aluminio y magnesio.
- Estimulación de pozos petroleros.
- Refrigeración (fase líquida):
- Conservación de alimentos y medicamentos. (liofilización)
- Investigación médica y biológica.
- Ajuste de piezas mecánicas.
- Desvirado de piezas plásticas y de hule.
- Extrusión de perfiles.
- Tecnologías de unión y corte de metales
- Corte por plasma y láser de aceros inoxidable y al carbonos a alta presión.

De acuerdo a los usos anteriores, describiremos algunos de los más comunes con aplicación en la industria farmacéutica o en medicina.

### Insecticidas

Debido a la pérdida de un método apropiado y equipos, los edificios de tipo industrial, se pueden desinfectar o desechar a los animales roedores utilizando atmósferas asfixiantes de Nitrógeno o dióxido de carbono siendo este método un reemplazo creciente al de gases tóxicos, insecticidas, venenos para el tratamiento de cereales en tiendas, silos y cuartos sellados de alimentos, este método es efectivo en la industria limpia; debido a que no implica una toxicidad que pueda involucrarse con los alimentos o medicamentos en el momento de aplicarlo de forma preventiva o correctiva.[5]

### Criogenización.

En el almacenamiento, enfriamiento y transporte, el Nitrógeno sirve como un agente congelante y un medio inerte, inhibidor de oxígeno para evitar la oxidación.

El congelamiento rápido (flash-freezing) con Nitrógeno líquido involucra un corto tiempo de congelamiento que el congelamiento convencional (deep-freezing) para que la estructura celular del producto no se afecte y las concentraciones de degradación de sales y azúcares disueltas pueda evitarse.

El tratamiento criogénico con Nitrógeno líquido permite la preservación de sangre almacenada mas allá de las cuatro semanas de vida dado por las unidades convencionales. Antes del congelamiento normal (deep-freezing) El plasma se separa y un estabilizador (glicerol o sulfóxido dimetilico) se añade para reducir el daño osmótico. Después de la inmersión en Nitrógeno líquido, la unidad de sangre congelada, se almacena bajo  $-110^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera fría de  $\text{N}_2$  gaseoso sobre Nitrógeno líquido. La técnica obtiene tasas de sobrevivencia de eritrocitos en exceso de 98%. El enfriamiento normal con Nitrógeno líquido además ayuda a preservar médula ósea, piel, corneas y otros materiales biológicos tales como cultivos bacterianos.

Los bienes en tránsito, pueden mantenerse fríos con Nitrógeno líquido en lugar de equipo de refrigeración. Una cantidad controlada de Nitrógeno líquido se esprea en el espacio de carga cargo o vaporizando el tanque abierto del cual se adapta el aislamiento para obtener la vaporización necesaria.

### Liofilización

La definición de liofilización dice:

“Separar el agua de una sustancia, o de una disolución, mediante congelación y posterior sublimación a presión reducida del hielo formado, para dar lugar a un material esponjoso que se disuelve posteriormente con facilidad. Se utiliza en la deshidratación de los alimentos, materiales biológicos y otros productos sensibles al calor” [6].

La **lioilización** consiste en sacarle el agua a una sustancia congelada saltándonos el pasaje por el estado líquido: se congela una solución acuosa de la sustancia química que deseamos liofilizar y, a esa baja temperatura que impide cambios químicos de deterioro, se le somete a un alto vacío que hace pasar el agua del estado sólido al estado gaseoso, sin pasar por el estado líquido. Es una forma de secar un producto químico a temperaturas bajísimas, sin el deterioro que produciría el recalentamiento.

Bajo condiciones de almacenaje normales, la formulación de los productos farmacéuticos asépticos, especialmente éstos que usan base acuosa, puede experimentar varias reacciones químicas que pueden conducir eventual a la desnaturalización. Como resultado de estas reacciones, el valor terapéutico del producto se pierde debido a la reducción significativa en la concentración del ingrediente activo o a la formación de un subproducto indeseable. Dependiendo de la cinética de tales reacciones, la vida útil de la formulación farmacéutica se puede limitar a una cuestión de días o aún de horas.

Congelar el producto es una de las formas de obtención de estabilidad a largo plazo. Por este medio, el medicamento se separa en una matriz de cristales de hielo y componentes intersticiales. La estabilidad del producto se puede mantener mientras la temperatura del almacenaje es lo suficientemente bajo para prevenir la interacción del agua móvil libre con los materiales intersticiales. Después de descongelar, el medicamento está listo para ser administrado.

Un segundo proceso de estabilización de medicamentos se conoce comúnmente como liofilización. Este proceso alcanza la estabilidad primero formando una matriz congelada. Entonces, mientras que el fármaco se mantiene en un estado congelado, el agua es removida a presiones sub-atmosféricas, por sublimación y desorción. La estabilidad a largo plazo del medicamento se puede mantener a temperaturas ambiente habiendo proporcionado al producto seco, protección contra el vapor de agua, oxidantes, y luz. El retiro de los cristales de hielo genera un medicamento seco que tenga una estructura altamente porosa, es decir, soluble en el solvente original.

De todo esto podemos decir que el proceso de liofilización se define como el proceso en que el producto o la formulación primero se congela y entonces la cantidad del solvente principal, (generalmente agua), se reduce, por sublimación y desorción, a los niveles en que no se soporten las reacciones biológicas o químicas.

En la validación del proceso de la liofilización, debe demostrarse que las características de los materiales clave, los varios procesos, el equipo, e instrumentación se realizan dentro de los límites definidos. La función de estos límites es establecer los parámetros fuera de los cuales se tenga la probabilidad de encontrar valores más allá de lo normal. Tales límites se podrían seleccionar arbitrariamente, pero deberá probar que tales valores seleccionados son adecuados para detectar cuando una característica del material, la fase de un proceso, o el funcionamiento del equipo o de la instrumentación está fuera de control. Un acercamiento más racional es establecer los límites basados en un análisis estadístico de éstos y someterlos a todo el proceso de revisión y aprobación por el personal directivo.[7]

Pero el más importante uso del Nitrógeno para este trabajo es la generación de ambiente inerte:

### **Ambientes Inertes.**

La inertización es el proceso de convertir las condiciones flamables o reactivas en seguras o no reactivas por la adición de un fluido inerte (usualmente Nitrógeno).[8]

#### ***“Blanketing”***

En un sistema cerrado se extingue la presencia de una sustancia indeseable (principalmente el oxígeno del aire) y a su vez se mantiene aislado con una atmósfera de gas inerte [4]

El “blanketing” se hace para evitar que un producto se incendie, se decolore, polimerice o degrade (e.g. los malos olores o gusto). Hay tres métodos usados para alcanzar un “blanketing” continuo:

#### ***Monitoreo del flujo.***

Es el que tiene los costos del capital más bajos y es el método más fácil de instalar. El equipo consiste en un regulador de presión y un rotámetro. En este método fluye una corriente continua del gas inerte al proceso, dando por resultado gastos de operación más altos con respecto a los otros métodos. El caudal del gas inerte al proceso se debe fijar en el punto de retiro máximo del proceso. Este punto de máximo

retiro para un proceso esta definido por los estándares de NFPA (National Fire Protection association por sus siglas en inglés) 30 (si está utilizado para “blanketing” de un tanque).

Este método se utiliza típicamente para el mezclado, moliendas, y virtualmente todos los requisitos de “blanketing” a corto plazo.

### *Monitoreo del oxígeno*

Tiene el costo más alto y se puede complicar al instalarlo. El equipo consiste en un sistema analizador de oxígeno, un regulador de presión, y una válvula de control o rotámetro con una válvula solenoide de paso.

El sistema analizador de oxígeno consiste en el analizador en sí mismo del oxígeno, regulador del PLC, un sistema de condicionamiento de la muestra, una bomba o eductor de la muestra, y una punta de prueba. El analizador del oxígeno puede ser de célula de combustible o de tipo paramagnético. Los sistemas del analizador del oxígeno requieren mantenimiento general y la calibración para asegurar la operación apropiada.

El método consiste en hacer fluir del PLC una corriente controlada del Nitrógeno según lo medido contra un punto de ajuste establecido de la concentración de oxígeno. Este método se utiliza típicamente en procesos con la infiltración pesada del oxígeno, tal como en la molienda y operaciones de la centrifugadora, u otras operaciones que requieren un nivel exacto del oxígeno.

### *Monitoreo de presión.*

El monitoreo de presión tiene un costo moderado y es fácil de instalar. El equipo consiste en un venteo de respiración/conservación en combinación con un sistema de emergencia de venteo, una válvula de presión de “blanketing” y un posible eliminador de flamas. Todo este equipo debe adecuarse al tamaño de los estándares indicados.

Este método mantiene automáticamente una baja presión positiva del gas inerte al proceso en todo momento. Así el producto adicionado al tanque podría estar a una temperatura mayor e incrementar la temperatura, entonces se libera el gas inerte necesario del tanque lo cual ocasiona una baja de presión (se le conoce como exhalación). El siguiente paso es introducir gas inerte conforme se requiera (lo que se conoce como inhalación). Ver la Ilustración 3. [8]

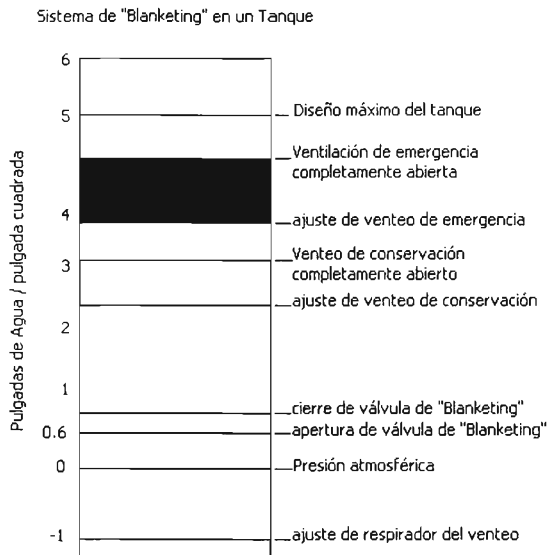


Ilustración 3: Diagrama de trabajo de "blanketing" por monitoreo de presión

### *Purga.*

La purga es el proceso de adicionar una sustancia a un sistema abierto o liberarlo para ir de una concentración a otra, sea de humedad, oxígeno o impurezas. La purga de un sistema para llevarlo a un estado inerte, lo hará seguro de explosión o combustión tanto como se mantenga esta atmósfera inerte.

Existen dos situaciones al purgar un proceso químico, estas son:

- El arranque, en el cual el equipo que contiene el aire comenzará el servicio.
- El paro, donde el equipo que contiene el gas combustible o reactivo lo eliminará evitando la acumulación.

Los cambios de volumen en el tanque requeridos contra la concentración de oxígeno después de la purga se recomienda que sean en una proporción de 3 a 5, con el fin de mantener una atmósfera segura.

Este proceso es utilizado en la industria farmacéutica durante la fabricación de productos donde se requiere mantener un medio estéril al acondicionarse, como es el caso del proceso de llenado que describiremos en el siguiente capítulo.[8]

---

---

## PRODUCCIÓN BAJO CONDICIONES ASÉPTICAS

### **Descripción**

Debido a que el uso de Nitrógeno en la industria farmacéutica se aplica principalmente en la producción de medicamentos que requieren condiciones de limpieza extremas, haremos una breve descripción de lo que incluye este tipo de proceso.

Así, existen dos formas de producir medicamentos estériles; la primera es utilizando un proceso aséptico y la segunda es producción mediante esterilización terminal.

La esterilización terminal involucra las operaciones de llenado y sellado bajo condiciones ambientales de alta calidad, en muchos casos, el producto, el contenedor y el cierre tienen un bajo bioburden, pero no son estériles; así el producto final en su contenedor, es esterilizado mediante calor o radiación.

En el proceso aséptico, el producto, el contenedor y el sello, se someten a métodos de esterilización por separado de forma apropiada para cada uno y después se utilizan en conjunto ya esterilizados. En algunos casos, los productos son fabricados completamente de forma aséptica en alguna etapa.

Debido a que no hay forma de esterilizar el producto en su contenedor final es crítico que el llenado y el sellado sea llevado a cabo en un ambiente de extrema alta calidad.

Cada uno de estos procesos asépticos de manufactura requiere de control y validación. Cada uno de estos procesos además podría introducir un error que desencadenaría la distribución de un producto contaminado. Por esto, antes o durante el proceso aséptico existe el riesgo de contaminación; por cualquier manipulación mecánica o manual del producto, contenedores, componentes o tapas, es necesario el cuidado y control. Por otro lado para un producto esterilizado terminalmente al requerir un solo proceso de esterilización, limita las posibilidades de error.

Como se establece en las legislación internacional, las instalaciones de los procesos asépticos deben tener áreas de operación separadas. Deberán contar con los controles apropiados para proveer diferentes grados de calidad de aire dependiendo de la naturaleza de la operación. El diseño del área debe estar basado en la satisfacción de los estándares microbiológicos y de partículas definidos por el equipo, los componentes y productos expuestos así como la operación en particular de que se trate.

Un área crítica es en la cual el producto estéril, contenedores y cierres están expuestos a condiciones ambientales diseñadas para preservar la esterilidad. Las actividades realizadas en esta área incluyen manipulaciones (conexiones asépticas, adiciones de ingredientes estériles) de materiales estériles antes y durante las operaciones de llenado y cierre.

En la proximidad inmediata de los contenedores/tapas estériles y de las operaciones de cierre y llenado, el aire debe ser de calidad apropiada en cuanto a partículas, teniendo una cuenta de partículas por metro cúbico de no más de 3520 y de tamaño máximo de 0.5micras. Este nivel de limpieza se conoce como clase 100.

El aire en las áreas críticas debe proveerse por medio de flujo laminar de aire filtrado a una velocidad suficiente para barrer las partículas lejos del área de llenado y cierre y manteniendo un flujo

unidireccional durante las operaciones. Los parámetros de velocidad establecidos para cada proceso en línea, deberá ser justificado y apropiado para mantener esta dirección y calidad bajo condiciones dinámicas dentro de un espacio determinado. La velocidad generalmente establecida está entre 0.45 y 0.51 m/seg con un rango de +/-20% del set point. Las velocidades mayores son apropiadas para operaciones donde se generan niveles mayores de partículas.

### ***Filtración de aire.***

Existen dos tipos de filtración, la que utiliza el sistema de ventilación con aire libre de partículas de alta eficiencia (High Efficiency Particulate Air HEPA), donde las condiciones asépticas son aseguradas por el mantenimiento de la integridad de los filtros HEPA. La segunda forma de uso de aire filtrado es la utilizada con membrana.

Un gas comprimido debe tener la pureza apropiada. (por ejemplo libre de aceite y vapor de agua), y la calidad microbiológica y de partículas debe ser igual o mejor que el aire en el ambiente el cual se introduce. Los gases comprimidos como el aire, Nitrógeno y dióxido de carbono se utilizan comúnmente en cuartos limpios y son frecuentemente empleados en operaciones que requieren de purga o “blanketing”.

Los filtros de membrana permiten que los gases comprimidos tengan una alta calidad estándar apropiada, pueden usarse también para producir un gas comprimido estéril, llevando a cabo operaciones donde se involucran materiales estériles, tales como componentes y equipo. Por ejemplo, los filtros de membrana estéril se utilizan en las líneas de aire de autoclaves, lyophilizer vacuum breaks, y tanques de contención de materiales estériles. Los tanques de retención estériles y cualquier líquido contenido, debe ser mantenerse presurizado para prevenir la contaminación microbiana. Aún así, en el lugar, deberán tomarse las medidas de precaución necesarias para los cambios en la presión, que puedan resultar en contaminación debida a el retorno de flujos no estériles de aire o líquidos.

Los filtros de gas (incluyendo filtros de venteo) deben estar secos. El condensado en los filtros de gas puede causar obstrucciones o contaminación microbiológica. El uso de filtros hidrofóbicos así como la aplicación de calor a estos filtros donde sea apropiado, previene de los problemáticos residuos húmedos. A los filtros además debe probarse la integridad, durante la instalación y periódicamente, (inclusive al final del uso). Las fallas en la prueba de integridad deberán ser investigadas, y los filtros deben ser reemplazados en intervalos apropiados.

### ***Proceso Aséptico.***

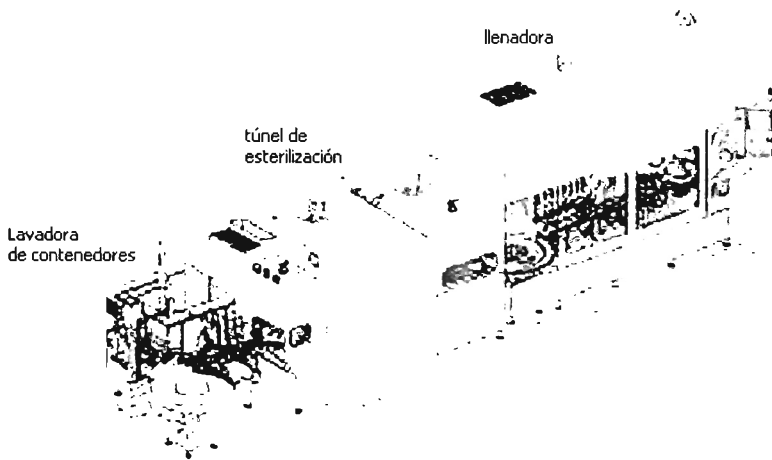
Las precauciones para reducir al mínimo la contaminación se deben tomar durante todas las etapas de proceso, incluyendo las etapas antes de la esterilización.

Las preparaciones que contienen microorganismos vivos no deben ser fabricadas o dosificadas en las áreas utilizadas para el proceso de otros productos farmacéuticos; sin embargo, las vacunas que consisten de organismos muertos o de extractos bacterianos, solo pueden ser dispensadas en los envases, después de que esté validada la inactivación y los procedimientos de limpieza, bajo las mismas premisas que otros productos farmacéuticos estériles.



La validación del proceso aséptico debe incluir la simulación del proceso usando un medio nutriente. La forma del medio nutriente usado debe generalmente ser equivalente a la forma de dosificación del producto. La prueba de la proceso o simulación debe emular tanto como sea posible el proceso de fabricación aséptico rutinario e incluir todos los pasos subsecuentes críticos de la fabricación. [9]

El intervalo entre el lavado, el secado y la esterilización de componentes, envase del producto a granel debe ser lo más corto como sea posible y conforme a un tiempo límite apropiado a las condiciones de almacenaje validadas, generalmente se utilizan líneas de producción como la siguiente:



**Ilustración 4: línea de llenado estéril**

El tiempo entre el comienzo de la preparación de una solución y de su esterilización o de la filtración a través de un filtro de retención de bacterias, debe ser tan corto como sea posible. Se debe fijar un tiempo máximo permitido para cada producto considerando su composición y método prescrito de almacenaje.

Cualquier gas que se utilice para purgar una solución o para hacer el “blanketing” de un producto se debe pasar a través de un filtro de esterilización.

### **Esterilización por filtración.**

El objetivo del proceso aséptico es mantener la esterilidad de un producto que se conforma de diversos componentes, cada uno de los cuales ha sido esterilizado por separado.

Para mantener la esterilidad de los componentes y del producto durante el proceso aséptico, se debe dar la atención necesaria a:

- (a) El ambiente
- (b) El personal
- (c) Las superficies críticas

- (d) Los procedimientos de la esterilización y transferencia entre las áreas de los contenedores y sellos.
- (e) El período máximo de caducidad del producto antes del llenado en el envase final.
- (f) El filtro de esterilización.

Ciertas soluciones y líquidos que no se pueden esterilizar en el envase final se pueden filtrar a través de un filtro estéril del tamaño nominal 0.22m m del poro (o menos), o con por lo menos las características de retención de microorganismos, en un envase previamente esterilizado.

Debido a los riesgos adicionales potenciales del método de la filtración con respecto a otros procesos de la esterilización, se recomienda una segunda capa filtrante o una segunda filtración con el filtro de retención de microorganismos esterilizado inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final se debe realizar tan cerca como sea posible al punto que inicie el llenado.

La integridad de los filtros críticos de gas y de la salida de aire deben ser uso posterior confirmado. La integridad de otros filtros también se debe confirmar en los intervalos apropiados. Se debe considerar aumentar la supervisión de la integridad del filtro en los procesos que implican condiciones difíciles, como ejemplo; la circulación del aire de alta temperatura.

El mismo filtro no se debe utilizar para más de una sola vez al día de funcionamiento a menos que se haya validado tal uso.

El filtro no debe afectar el producto quitando los ingredientes de él o aminorando las sustancias en él.

Después de toda esta descripción del proceso, se debe mencionar que la tubería, conductos y otros servicios deben ser instalados de modo que no creen hendiduras, aberturas sin sellar ni superficies difíciles de limpiar. [10]

### **Requisitos del Nitrógeno**

Especificaciones de calidad y Análisis.

El Nitrógeno producido por un separador de aire usualmente contiene menos de 5ppm de oxígeno en volumen. Argón y monóxido de carbono se pueden remover y alcanzar los niveles residuales de pocas ppm. La Tabla 1 nos muestra los grados comerciales disponibles. [3]

**Tabla 1: grados de pureza disponibles del Nitrógeno**

<b>Grados de pureza</b>	<b>Libre de O<sub>2</sub>.</b>
Industrial. <sup>1</sup>	99.995
Alta pureza.	99.997
Grado cero.	99.999
Cromatográfico.	99.998
Ultra alta pureza.	99.999*
Investigación.	99.9995

\*Purgado del cilindro diferente 3 purgas y se vuelve a cargar [4]  
1. Es el único grado que se entrega en carro-tanque.

No hay una reacción simple cualitativa para la detección de Nitrógeno. Así las técnicas volumétricas o mediciones de conductividad térmica son útiles para la determinación cuantitativa de  $N_2$  en gases. El Nitrógeno, junto con otros componentes puede determinarse con cromatografía de gases y un detector de conductividad térmica. Las trazas de Nitrógeno (por ejemplo helio o hidrógeno) se concentran por adsorción criogénica y analizados de manera normal. El Nitrógeno puede removerse de los gases nobles con una esponja de titanio, y determinarse por el método Kjeldahl. [3]

Este método se utiliza para determinar el Nitrógeno fijo en materiales orgánicos e inorgánicos. El material se trata con ácido sulfúrico sobre varios catalizadores para convertir el Nitrógeno en amoníaco, esto se trata con sosa para liberar amoníaco, el cual se determina por titulación. En el análisis elemental de sustancias orgánicas, los óxidos de Nitrógeno producidos por combustión se reducen a  $N_2$  el cual es determinado volumétricamente. El método de Van Slyke de análisis de Nitrógeno para aminoácidos incluye nitración con ácido nítrico salida de  $N_2$  y mediciones volumétricas.

Compuestos volátiles con contenido de Nitrógeno pueden determinarse en un cromatógrafo de gases de alta sensibilidad con un detector de Nitrógeno-fósforo termoiónico: Los radicales CN se generan en una flama reductora y reducidos a aniones CN por una cama alcalina.

Para el análisis del Nitrógeno producido se utilizará el cromatógrafo de gases según lo dispuesto en la farmacopea mexicana, por lo que en el capítulo de pruebas se hará mención.

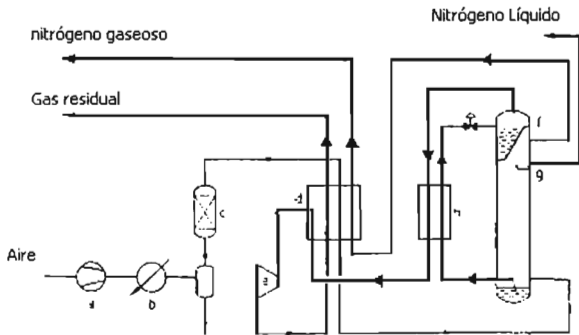
GENERACIÓN DEL GAS NITRÓGENO

El Nitrógeno se obtiene del aire. El proceso para separar aire, puede ser clasificado como proceso criogénico (baja temperatura) y proceso de adsorción. Otros métodos, tales como la remoción de oxígeno o la difusión de membrana son de importancia secundaria.[3]

Separación criogénica del aire.

El primer paso en proveer un sistema altamente rentable es escoger el ciclo de proceso adecuado [11]

La Ilustración 5, muestra un separador criogénico de aire para producción de Nitrógeno con adsorbedores de tamices moleculares para la remoción de agua y dióxido de carbono. El separador de aire descrito aquí, es útil para la producción de ambos, Nitrógeno líquido y Nitrógeno gaseoso. El aire es comprimido en un compresor (a) así enfriado con agua en contracorriente, para remover agua por condensación. (b). Después de que el aire pasa por un colector de condensados, va a unos adsorbedores de zeolita (c), donde el agua, dióxido de carbono y otras impurezas (hidrocarburos) se remueven. Estas unidades se cambian periódicamente de adsorción a regeneración y viceversa. En el intercambiador de calor (d), el aire se enfría en contracorriente con producto Nitrógeno gaseoso, con gas residual y residual parcialmente licuado, así va a la columna de rectificación (g), la cual opera entre 6 y 10 bar. El Nitrógeno puro deja la torre como producto superior, el producto de abajo (oxígeno) se enfría contra el gas residual en el sub enfriador (h) y alimenta al condensador, en la parte lateral (f) de la cabeza de la columna de rectificación. El gas residual que deja el condensador, se calienta en el sub-enfriador (h) y al intercambiador de calor (d) y así se conduce a la turbina de expansión (e), La refrigeración producida en la expansión, cubre las pérdidas de calor así como la refrigeración requerida para la licuefacción del Nitrógeno. Junto con el O<sub>2</sub> en 3 ppm volumen, el Nitrógeno contiene argón, y dependiendo del aire de alimentación, hidrógeno y monóxido de carbono. Los consumos específicos de energía en los separadores de aire para producción de Nitrógeno, varían entre 0.15kWh/m<sup>3</sup> N<sub>2</sub> a 0.30kWh/m<sup>3</sup> N<sub>2</sub>.



**Ilustración 5: Separador criogénico de aire para producción de Nitrógeno**

Se deberá proveer refrigeración adicional si se quiere recuperar el Nitrógeno líquido como producto principal, esto puede proveerse con un circuito frío de Nitrógeno. Por ejemplo la Ilustración 6 nos muestra una unidad de licuefacción en la cual el Nitrógeno se comprime en etapas, iniciando en 6 bar, luego 33 y finalmente 50bar. La refrigeración se obtiene por expansión en dos turbinas de expansión de



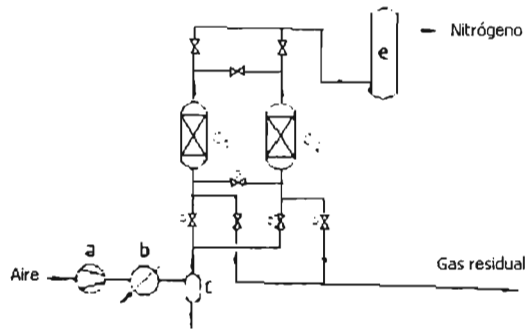


Ilustración 7: Unidad para el proceso BF

La impureza mayor es el argón de hasta 1.5% en volumen con punto de condensación es de  $-60^{\circ}\text{C}$  a  $-70^{\circ}\text{C}$  y el  $\text{CO}_2$  es debajo de 5ppm en volumen.

La capacidad de producción depende de la riqueza requerida y el residuo permisible de contenido de  $\text{O}_2$  en el producto. Por ejemplo, si el nivel de  $\text{O}_2$  en el producto se quiere incrementar de 0.5% a 2% en volumen, la capacidad se duplica. La energía específica para producción de Nitrógeno el proceso BF a 3% vol de  $\text{O}_2$  residual es de 0.2kWh/kg  $\text{N}_2$ , a 1000ppm de  $\text{O}_2$  es 0.5 kWh/kg  $\text{N}_2$ . Así también tenemos desarrollo en los tamices de carbono permitiendo propiedades de separación más uniformes dándonos procesos de producción más económicos.

Producción de Nitrógeno por membrana de separación. Las membranas también pueden ser usadas para separar oxígeno y Nitrógeno. Los gases pasan a través de membranas por difusión. La permeabilidad  $P$  es el producto de la constante  $S_i$  de la ley de Henry y de la difusividad  $D_i$  para el componente  $i$  en el material de la membrana. La velocidad de transporte del componente esta dado por:

$$J = P \cdot \Delta p / \Delta x$$

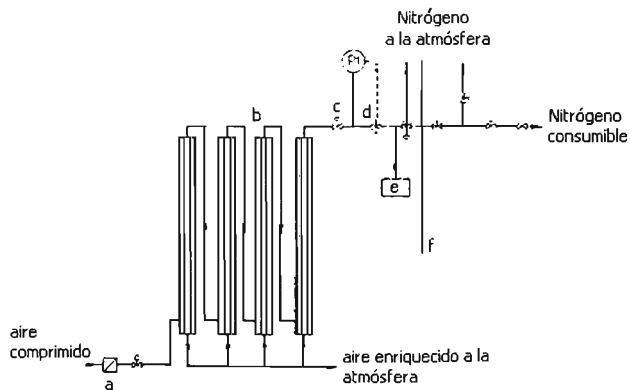
Donde  $\Delta p$  es la diferencia en presión parcial a través de la membrana y  $\Delta x$  es el grueso efectivo de la membrana. La habilidad de la membrana para separar un par de gases se describe por la razón de permeabilidades  $\alpha = P_i/P_j$  a la cual se llama selectividad o factor de separación para los componentes gaseoso  $i$  y  $j$ .

La Tabla 2 nos muestra las permeabilidades de varios polímeros y las selectividades del sistema  $\text{O}_2/\text{N}_2$ . Virtualmente todas las membranas son mas permeables al  $\text{O}_2$  que lo que son para el  $\text{N}_2$ , así el producto de la etapa de membrana de separación en corriente; el Nitrógeno, es por tanto retenido en el lado de alimentación de alta presión.

**Tabla 2: Permeabilidades y selectividades para Nitrógeno.**

Polímero	Permeabilidad $\frac{\text{cm}^3(\text{STP})\text{cm}}{\text{cm}^2\text{cmHg}} \times 10^{-10}$		Selectividad $\text{O}_2/\text{N}_2$
	$\text{O}_2$	$\text{N}_2$	
Vidrio Microporo Vycor	53 000	56700	0.935
Polimetilsililpropeno (PTMSP)	10 040	675	1.5
PTMSP fluorado	1963	413	4.75
Polidimetilsilicilano	600	280	2.2
Nitroso rubber	84	30	2.8
Polibutadieno	19.5	6.5	3.0
Politetrafluoroetileno	4.2	1.4	3.0
Poliestireno	24	7.8	3.1
Etil celulosa	14.2	4.4	3.3
Poli vinil fluor	0.02	0.0042	4.8
Polietileno terftalato	0.06	0.011	5.4
Triacetato de celulosa	1.0	0.17	5.9
Poliestireno acrilonitrilo	0.35	0.046	7.6

Una operación de separación de membrana, requiere un flujo alto (de oxígeno en el caso de producción de Nitrógeno) y una selectividad de  $\text{O}_2/\text{N}_2$  de por lo menos 4. La Ilustración 8 nos muestra el diagrama de flujo. El corazón del sistema es una serie de módulos que selectivamente remueven el oxígeno, el dióxido de carbono y el agua por permeabilidad a través de barreras de membranas fibrosas-perforadas. El sistema está diseñado para operar a cualquier presión de 7 a 100bar y a temperaturas de 0 a 95°C. La capacidad varía entre 30 y 50 m<sup>3</sup>/h (STP) a 95% de pureza de Nitrógeno.



**Ilustración 8: diagrama de flujo de separación de membrana**

Lo último en desarrollo tiene el objetivo de modificar el material polimérico de la membrana, para mejorar la selectividad y duración así como la modificación de la tecnología de fabricación. Se afirma que los sistemas productores de Nitrógeno a 99.995% de pureza, ya son posibles.

**Remoción de oxígeno del aire.**

Como una alternativa de separación de aire, la cual no solo contiene Nitrógeno sino también oxígeno, un gas inerte puede obtenerse removiendo el oxígeno atmosférico. En el sistema mostrado en la Ilustración 9, se quema combustible (gas natural, propano, NLG) en un quemador especialmente diseñado con la cantidad estequiométrica de aire. Los gases calientes de combustión salen por el fondo de la cámara de reacción y son enfriados directamente por agua atomizada en contracorriente. El agua se separa, el gas se seca por adsorción de sílica-gel y el dióxido de carbono, removido por tamices moleculares. Aparte del Nitrógeno y los gases nobles inicialmente presentes en el aire, el producto contiene menos de 0.1%vol CO<sub>2</sub>; menos de 0.01%vol de mezcla CO + H<sub>2</sub> y menos de 0.5% de O<sub>2</sub>

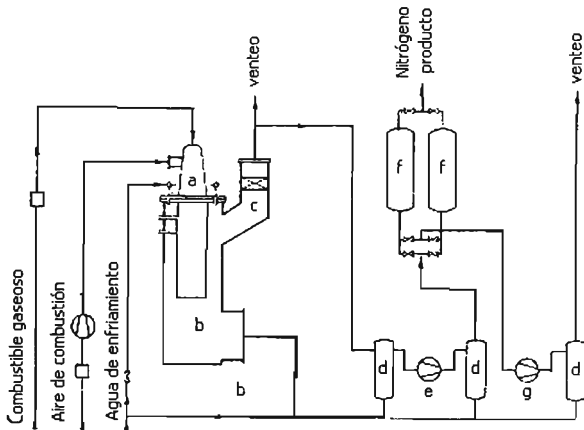


Ilustración 9: Diagrama de remoción de oxígeno del aire.

En general para la industria farmacéutica se cuenta con el Nitrógeno por compra a distribuidores, sin embargo se pretende mostrar las diferentes opciones para la situación particular de cualquier planta que tenga la posibilidad de instalar su propio generador. Sin embargo, dentro de este trabajo se describirá la instalación del sistema a calificar sin incluir la generación.[11], [3]



## TRANSPORTE Y ABASTECIMIENTO DE NITRÓGENO

Debido a la práctica común de las industrias farmacéuticas en México de adquirir el Nitrógeno por compra a los diferentes distribuidores, se pretende describir los lineamientos que se deben seguir en el transporte, con el fin de que se tengan las condiciones adecuadas dentro del sistema instalado, para su abastecimiento cumpliendo con los lineamientos de seguridad en el país.

### **Transporte.**

La legislación en la transportación de materiales peligrosos atañe en esta definición a los gases comprimidos, donde obliga a la transportación en contenedores diseñados específicamente para esto, y con requerimientos de desempeño establecidos, en algunos casos los contenedores deben equiparse con instrumentos de alivio de presión. La regulación de transportación se divide en varias partes.

1. diseño y especificaciones par cada tipo de contenedor.
2. calificaciones, mantenimiento, compatibilidad de materiales y requerimientos de llenado .
3. etiquetado, nivel y documentación

Para la secretaría de comunicaciones y transportes en el reglamento de transporte terrestre de materiales peligrosos, podemos decir que el Nitrógeno está clasificado como gas no tóxico, no flamable asfixiante, y está en la clasificación 2 perteneciente a gases comprimidos, refrigerados, licuados o disueltos a presión.

Así para transportar materiales y residuos peligrosos, se establece en el artículo 5º, que se debe contar con un permiso otorgado por la secretaría de comunicaciones y transportes, en concordancia con otras autorizaciones que otorguen otras dependencias como el ejecutivo federal

En lo que toca a la transportación específica de Nitrógeno, tenemos la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SCT2/1994 "Características y especificaciones para la construcción y reconstrucción de los contenedores cisterna destinados al transporte multimodal de gases licuados refrigerados", de la cual se desprenden las siguientes definiciones y normatividades[12]

### ***Especificaciones y características generales***

Son las relativas al diseño, construcción y utilización de contenedores cisterna destinados al transporte de gases licuados refrigerados.

Los depósitos de los contenedores cisterna deben ser de acero, aluminio o aleaciones de aluminio aptos para moldearse y que tengan ductibilidad y resistencia suficiente a la temperatura mínima de diseño, teniendo en cuenta el riesgo de rotura o fractura por fragilidad.

Sólo se utilizarán materiales cuya soldabilidad esté plenamente demostrada. Las soldaduras deben estar bien hechas y ofrecer completa seguridad y si lo exige el procedimiento de fabricación de los materiales, se le aplicará al depósito un tratamiento térmico apropiado, que garantice una resistencia suficiente en las uniones soldadas y en las zonas afectadas por el calor. Los revestimientos deben ser de acero.

Todas las partes de un contenedor cisterna, incluyendo accesorios y tuberías, que queden expuestas a la intemperie, deben ser de características adecuadas al medio ambiente. Y las que puedan entrar en contacto con la substancia que se transporta, deben ser compatibles con ésta. Además se deben tomar

precauciones para evitar deterioros por efecto de la corrosión galvánica resultante de la yuxtaposición de metales diferentes.

El aislamiento térmico consistirá en un revestimiento completo, exterior o interior, del depósito de la cisterna, construido por materiales aislantes eficaces. El aislamiento exterior debe ir protegido por un revestimiento apropiado a fin de que, en las condiciones normales de transporte, no permita que penetre la humedad ni se produzcan otros daños. Si el revestimiento va cerrado de tal forma que sea hermético a los gases, se incorporará un dispositivo que evite los aumentos peligrosos de presión en el espacio aislante, en caso de que la hermeticidad del depósito o de sus elementos de servicios sean insuficientes. El aislamiento térmico de las cisternas destinadas al transporte de gases licuados refrigerados cuyo punto de ebullición sea inferior a  $-182^{\circ}\text{C}$  a la presión atmosférica, no debe contener ningún material que pueda reaccionar peligrosamente con el oxígeno. Los elementos compactos de sujeción entre el depósito y el revestimiento podrán contener materias plásticas, a condición de que se haya demostrado que sus propiedades a la temperatura de servicio son adecuadas. Los materiales de aislamiento deben ser tales que no se deterioren indebidamente en condiciones de servicio.

Para el cálculo del tiempo de retención, se tendrá en cuenta lo siguiente:

- a) La eficacia del sistema de aislamiento previsto,
- b) La Presión Máxima de Trabajo Permitida (PMTP),
- c) El grado de llenado,
- d) Una temperatura ambiente teórica de  $50^{\circ}\text{C}$ , y
- e) Las propiedades físicas de la sustancia que se vaya a transportar.

Los contenedores cisterna deben ser diseñados y construidos con PNOortes que les sirvan de base estable durante el transporte y con elementos de sujeción adecuados para levantarlos y anclarlos, deben ser construidos de forma que resistan, sin pérdida de su contenido, por lo menos la presión interna y las cargas térmicas ejercidas por aquél, presuponiendo la combinación más desfavorable de las cargas estáticas y dinámicas que se puedan dar en las operaciones normales de manipulación y transporte. Así como sus elementos de sujeción deben resistir las fuerzas aplicadas por separado:

- a) El doble de la masa total, en la dirección del desplazamiento de la cisterna, simultáneamente con el peso de ésta,
- b) La masa total, actuando horizontal y perpendicularmente en la dirección del desplazamiento de la cisterna (cuando la dirección del desplazamiento no esté claramente determinada, debe aplicarse el doble de la masa total), simultáneamente con el peso de la cisterna,
- c) La masa total, actuando verticalmente hacia arriba, y
- d) El doble de la masa total, actuando verticalmente hacia abajo.

El depósito debe ser de un corte transversal circular.

Todas las aperturas de carga y de descarga de un contenedor cisterna que se utilice para el transporte de gases inflamables deben estar provistas de tres dispositivos de cierre independientes dispuestos en serie: el primero será una válvula de cierre, situada lo más cerca posible del revestimiento; el segundo, una válvula de cierre, y el tercero, una brida ciega o un dispositivo equivalente. En el caso de los gases inflamables, la válvula de cierre más próxima a la sustancia que se transporta debe ser un dispositivo de obturación instantánea que se cierre automáticamente si ocurre que la cisterna quede envuelta en flamas. Este dispositivo debe también poder accionarse con mando a control remoto.

Todas las aperturas de carga y de descarga de un contenedor cisterna que se utilice para el transporte de gases inflamables deben estar provistas de al menos dos dispositivos de cierre, independientes dispuestos en serie: el primero será una válvula de cierre, situada lo más cerca posible del revestimiento exterior, y el segundo, una brida ciega o un dispositivo equivalente.

Los tramos de tuberías que puedan cerrarse por ambos extremos, y en los cuales pueda quedar aprisionado un producto líquido, deben estar provistos de un dispositivo automático de alivio de la presión que impida un aumento excesivo de ésta.

Las aperturas de inspección no son necesarias en el caso de las cisternas aisladas por vacío. Siempre que sea posible, los accesorios exteriores deben ir agrupados.

Relativas a los dispositivos de alivio de presión.

Todo depósito debe ir provisto de al menos dos válvulas de alivio de presión, independientes, y accionadas por muelles o resortes.

Los depósitos destinados al transporte de gases licuados refrigerados inflamables podrán ir provistos, además, de discos de ruptura montados en paralelo con las válvulas accionadas por muelle o resorte

Los dispositivos de alivio de presión deben estar diseñados de manera que impidan:

- a) La acumulación de humedad y materias extrañas en la parte exterior de su asiento;
- b) Los escapes de gas y todo aumento peligroso de presión.

Los dispositivos de alivio de presión, deben ser aprobados por las autoridades competentes de acuerdo a capacidad, colocación y ajuste de los dispositivos de alivio de presión.

Las conexiones con los dispositivos de alivio de presión deben ser de tamaño suficiente como para que la descarga requerida pueda llegar sin dificultad al dispositivo de seguridad. No se debe instalar ninguna válvula de cierre entre el depósito y los dispositivos de alivio de presión, a no ser que haya instalados otros dispositivos para efecto de mantenimiento o por otras razones, y que las válvulas de cierre que sirven a los dispositivos efectivamente en funcionamiento estén inmovilizadas en posición abierta, o que las válvulas de cierre estén interconectadas, de modo que siempre se cumpla lo prescrito en el punto

Los dispositivos de alivio de presión, que tengan orificios de escape, deben dar salida a la atmósfera al vapor o líquido, de tal forma que sea mínima la contrapresión ejercida sobre el dispositivo de seguridad. Todos los orificios de admisión de los dispositivos de alivio de presión deben ir en el espacio de vapor de las cisternas, y los dispositivos deben estar dispuestos de forma que el vapor desprendido salga libremente, sin chocar con el contenedor cisterna. Se permite el uso de dispositivos de protección para desviar el flujo de vapor, a condición de que no se reduzca la capacidad requerida de la válvula.

### ***Pruebas y aprobación de los contenedores cisterna***

Para cada nuevo modelo de contenedor cisterna, los organismos de certificación, laboratorios de prueba y unidades de verificación autorizadas por la autoridad competente deben expedir un certificado en el que se haga constar que el contenedor cisterna y sus accesorios, examinados por éstas, son adecuados para el fin a que se les destina y responden a las normas oficiales mexicanas relativas a la construcción y requerimientos de equipo, así como a los requerimientos especiales para los gases de la Tabla 3. El

certificado debe indicar los gases o equipos de gases que se transportan en el contenedor cisterna, los resultados de la prueba del prototipo, los gases para los cuales está aprobado el contenedor cisterna y el número de aprobación, deben especificarse en un reporte de prueba. Para los contenedores cisterna construidos en serie, sin ningún cambio en el diseño estructural, esta aprobación puede considerarse válida.

En la Tabla 3, que se anexa, se indican los gases licuados refrigerados de la Clase 2, transportados en contenedores cisterna, así como los requerimientos especiales que modifican esta Norma para dicha sustancia en particular.

La aprobación del diseño debe darse por lo menos a un contenedor cisterna de cada diseño y de cada tamaño. Entendiéndose, sin embargo, que una serie de pruebas efectuadas sobre un contenedor cisterna de determinado tamaño puede servir para la aprobación de contenedores cisterna más pequeños hechos de material de la misma clase y del mismo espesor, con la misma técnica de fabricación, con PNOortes idénticos, y sistemas de cierre y otros accesorios equivalentes. El depósito y los distintos componentes del equipo de cada contenedor cisterna deben ser inspeccionados y probados conjuntamente o por separado, primero, antes de ser puestos en servicio (inspección y pruebas iniciales) y después a intervalos de cinco años como máximo (inspección y pruebas periódicas).

Todas las soldaduras del depósito deben ser examinadas, en la prueba inicial por radiografía, por ultrasonidos o por otro método apropiado no destructivo. Estas disposiciones no se aplican al revestimiento de la cisterna. Las inspecciones y pruebas periódicas deben comprender inspección externa del contenedor y una prueba de hermeticidad. En el caso de los contenedores sin aislamiento por vacío, el revestimiento, el aislamiento térmico, y otros similares, no se removerán excepto en la medida necesaria para apreciar bien el estado en que se encuentra el contenedor cisterna. En el caso de los contenedores con aislamiento por vacío debe hacerse una medición de dicho vacío.

Mientras esté sometido a presión, el contenedor cisterna debe ser inspeccionado para comprobar que no tenga fugas, corrosiones, abolladuras u otros signos de debilidad que puedan hacerlo inseguro para el transporte y, en caso de descubrirse alguno de esos signos de debilidad, el contenedor no debe ser puesto en servicio ya sea su primer prueba o de nuevo, mientras no haya sido reparado y superado satisfactoriamente una nueva prueba. Antes de ser puesto en servicio y posteriormente en la mitad de los intervalos entre las inspecciones y las pruebas previstas, los contenedores cisterna deben someterse a las pruebas y a las inspecciones siguientes:

- a) Una prueba de hermeticidad cuando sea necesario,
- b) Una prueba de funcionamiento satisfactorio de todos los elementos de servicio,
- c) Una inspección externa del contenedor cisterna y sus accesorios teniendo debidamente en cuenta los gases que vayan a transportar
- d) Medición de vacío, cuando proceda.

En caso de avería, no se permitirá utilizar ningún contenedor cisterna hasta que haya sido reparado de forma que se ajuste a la presente Norma Oficial Mexicana. Si la avería es en el depósito, debe repararse y someterse a una nueva prueba, conforme a lo dispuesto.

Todas las operaciones de corte o de soldadura que se realicen en el depósito de un contenedor cisterna deben ser satisfactorias a juicio de las autoridades competentes y debe efectuarse una prueba de presión en la que esta última sea por lo menos igual a la aplicada en la prueba inicial.

Deben extenderse certificados en que consten los resultados de las pruebas, en la forma que prescriba la Secretaría y demás autoridades competentes.

### ***Marcado y certificación***

Todo contenedor cisterna, destinado al transporte de gases licuados refrigerados, debe portar una placa de metal resistente a la corrosión, de acuerdo a lo que se establece en la NOM-023-SCT2/1994.

Los resultados de las pruebas antes descritas deben llevarse por escrito en la unidad y deben ser accesibles a su inspección, cuando lo requieran las autoridades competentes.

Este documento debe llevar como mínimo los datos siguientes:

- a) Código con el cual fue construido el depósito
- b) Material del depósito,
- c) Presión de prueba original en kg/cm<sup>2</sup> (lb/pulg<sup>2</sup>),
- d) Mes y año de la prueba más reciente, así como la presión a la que se efectuó la prueba,
- e) Sello, firma o razón social de quien realizó la prueba
- f) Nombre de los gases que para su transporte fue aprobado el contenedor.

### ***Disposiciones relativas al transporte***

No se deben utilizar para el transporte los contenedores cisterna:

- a) Por no estar suficientemente llenos, hagan posible un movimiento de su contenido en el interior que pueda producir fuerzas hidráulicas inaceptables
- b) Cuando se observen fugas,
- c) Cuando se presenten averías de tal magnitud que puedan afectar su integridad o la de sus dispositivos de izado o de sujeción
- d) Cuyos elementos de servicio no hayan sido examinados y considerados en buen estado de funcionamiento.

Los contenedores cisterna vacíos que no estén limpios y desgasificados deben cumplir los mismos requisitos que los que estén llenos de la sustancia anteriormente transportada.

Durante el transporte, los contenedores cisterna deben ir protegidos contra los choques laterales, longitudinales y vuelcos. Esa protección no es necesaria si los depósitos y los elementos de servicio están ya contruidos de manera que resistan los choques y los vuelcos.

La protección contra los choques laterales pueden consistir, por ejemplo, en unas barras longitudinales que protejan la cisterna por ambos lados a la altura de la línea media. La protección de los contenedores cisterna contra los vuelcos pueden consistir, por ejemplo, en unos aros de refuerzo o unas barras fijadas transversalmente sobre el bastidor. La protección contra los choques por la parte posterior puede consistir en un parachoque o un bastidor. Los accesorios exteriores deben estar diseñados o protegidos

---

de manera que no puedan producirse fugas del contenido en caso de que incida sobre ellos el efecto del choque o del vuelco de la cisterna.

Llenado:

Al determinar el grado inicial de llenado debe tenerse en cuenta el tiempo de retención necesario para el viaje previsto y cualquier posible retraso. El grado inicial de llenado de un depósito debe ser tal que, si se eleva la temperatura del contenido exceptuado el helio a un grado en que la presión de vapor sea igual a la PMTP, el volumen ocupado por el líquido no exceda:

- a) Del 95%, en caso de los gases inflamables
- b) Del 98%, en el caso de los gases no inflamables, no tóxicos

Los depósitos que se destinen al transporte de helio pueden cargarse, como máximo, hasta la altura del orificio de admisión de la válvula de alivio de presión. A condición de que las modificaciones de la cisterna sean satisfactorias a juicio de las autoridades competentes, se podrá permitir un grado inicial de llenado más elevado cuando que el viaje previsto, sea considerablemente más corto que el tiempo de retención.

Tabla 3: Lista de los gases licuados refrigerados de la clase 2 que pueden transportarse en contenedores cisterna.

No. UN	Sustancia	División	Etiqueta de riesgo secundario	Disposiciones especiales
1003	aire líquido refrigerado	2.2	5.1	Los lubricantes para juntas u otros dispositivos deben ser inertes al oxígeno
1038	Etileno refrigerado	2.1		
1073	Oxígeno líquido refrigerado	2.2	5.1	Los lubricantes para juntas u otros dispositivos deben ser inertes al oxígeno
1913	Neón líquido refrigerado	2.2		
1651	Argón líquido refrigerado	2.2		
1961	Etano líquido refrigerado	2.1		
1963	Helio líquido refrigerado	2.2		
1066	Hidrógeno líquido refrigerado	2.1		El transporte es permitido bajo las condiciones especiales, prescritas por las autoridades competentes. Son permitidos los discos de ruptura a juicio de la autoridad competente.
1970	Criptón líquido refrigerado	2.2		
1972	Metano líquido refrigerado	2.1		
1972	Gas natural con alto contenido de metano, refrigerado	2.1		
1977	Nitrógeno líquido refrigerado	2.2		
2187	Dióxido de carbono, líquido, refrigerado	2.2		
2201	óxido nitroso líquido refrigerado	2.2	5.1	
2591	Xenón o líquido refrigerado	2.2		
3138	Etileno, acetileno y propileno en mezcla líquida refrigerada, con un mínimo del 71.5% etileno, un máximo del 22.5% de acetileno y un máximo del 6% de propileno	2.1		

### **Descarga del carro tanque.**

La descarga del tanque al contenedor debe estar inspeccionada y realizada por personal capacitado de ambas partes, de la compañía de suministro y de la empresa receptora.[13]

Las líneas de transferencia y las mangueras deben ser de materiales convenientes para el producto a descargar, por lo que para el Nitrógeno no hay problema por su característica de material inerte, pero si deben ser resistentes a la presión y temperatura asociada, así como encontrarse en buen estado. Se recomienda tapar los extremos de estas en cuanto no se esté utilizando el equipo para prevenir la acumulación de humedad y suciedad.

Los gases licuados comprimidos se transfieren normalmente de los carros tanque por diferencia en presiones diferenciales. Todo el equipo debe estar diseñado para el gas en particular que se esté transfiriendo. Así podemos tener diferentes métodos de obtención de estas diferencias de presión:

- Utilizando un compresor.
- Utilizando un vaporizador
- Por presión de gas.
- Por bombeo.

#### *Descarga mediante un compresor.*

En esta descarga el lado de la succión del compresor está conectado a la línea de vapor del tanque de almacenamiento y el lado de la descarga está conectada a la válvula de vapor. Debe notarse que los compresores deben estar equipados con un extractor de niebla en la descarga del compresor para prevenir la contaminación. Una o ambas líneas de educación están conectadas al tanque de almacenamiento mediante la tubería adecuada.

La succión y compresión de vapor realizadas por el compresor del tanque de almacenamiento se transfiere al espacio del carro tanque. De esta forma se crea la presión diferencial deseada para transferir el líquido al tanque de almacenamiento desde el carro tanque.

Para terminar la descarga, la válvula de vapor del carro tanque es la que se cierra primero, y las demás válvulas se van cerrando sucesivamente. Una vez que las líneas hayan terminado de vaciarse, y se encuentren a presión diferencial, el carro tanque estará desconectado.

#### *Descarga utilizando un vaporizador.*

Esta pieza a veces se le llama evaporador. El líquido desde el almacenamiento se carga al vaporizador y la sección de vapor del vaporizador se conecta a la válvula de vapor del carro tanque. Cuando sucede el intercambio de calor en el vaporizador, la presión generada ejerce presión en la superficie del líquido del carro tanque haciendo que este fluya hacia el tanque de almacenamiento. Por este método, todo el líquido se puede transferir al almacenamiento y el vapor se mantiene en el carro tanque como la Ilustración 10



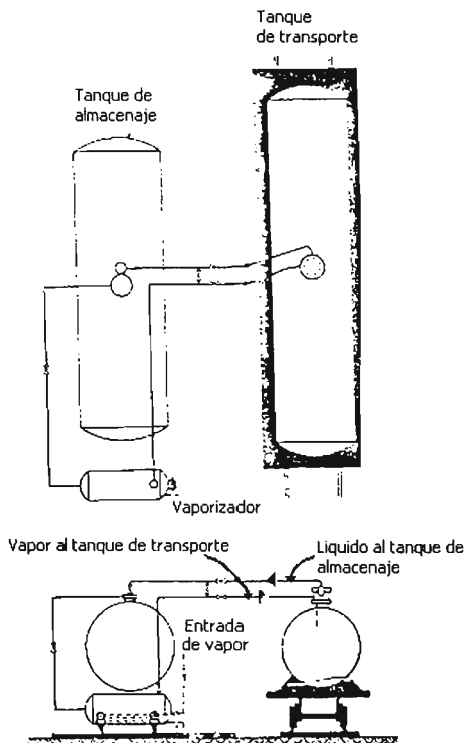


Ilustración 10: Diagrama de la descarga de Nitrógeno utilizando un evaporador.

### *Descarga por bombeo.*

El procedimiento básico es el mismo que utilizar el compresor, excepto que la bomba se conecta a la línea del líquido desde el carro tanque a la línea de almacenamiento y una línea de equilibrio de vapor se conecta a cada uno. La línea de vapor entre el carro tanque y el tanque de almacenamiento debe ser suficientemente larga tal que la presión en el carro tanque no decaiga drásticamente debajo de la del tanque de almacenamiento. Si al principio de la descarga el carro tanque se encuentra con motor presión, no se deberán abrir las líneas de vapor; esta alta presión hará que la bomba y la descarga sea más fácil y rápida. Solo deben abrirse las válvulas de vapor cuando la presión en el tanque de almacenamiento sea igual o mayor a la del carro-tanque.

### *Descarga por presión de gas.*

En este método, se deja el carro lleno de gas no-condensable, por lo cual se debe utilizar solo con el permiso del proveedor. El gas no condensable contaminará la siguiente carga, hace que la re-carga del carro-tanque sea muy difícil y puede causar daños prematuros en la operación de la válvula de escape,

por esto, todos los gases no-condensables deberán ventearse antes de que se vuelva a cargar el carro tanque. Si se tiene que presurizar gas para descargar el tanque por alguna razón, este debe ser seco, limpio y no corrosivo, para algunos productos se requiere gas inerte. También podría utilizarse un secador para remover humedad del gas. La presión administrada debe ser tal que no active la válvula de presión de emergencia.

Para la descarga las mangueras de líquido se conectan a las válvulas de educación de líquido del carro-tanque y a las líneas múltiples del de almacenamiento. La manguera de presurización se conecta a la válvula de vapor del carro tanque y a la línea de alimentación de gas. Esta línea debe tener una válvula tipo check para prevenir el flujo contrario entre la alimentación del gas y el carro-tanque.

Las válvulas de educación de líquido del carro tanque se abren lentamente pero por completo. Entonces todas las otras válvulas en la línea del líquido se abren, fluyendo así del carro-tanque al tanque de almacenamiento.[13]

---

---

## SISTEMA DE NITRÓGENO.

### **Descripción general de un sistema de servicio de abastecimiento de gas.**

El sistema típico consiste en un tanque de almacenaje de líquidos a granel, un vaporizador para convertir el líquido a gas, los sistemas de control para regular el flujo y presión necesarias para el uso del cliente, los purificadores de gas para quitar cualquier rastro de impurezas residuales del gas, sistemas de filtración para remover la contaminación de partículas, y el sistema de tubería para hacer el conducto del gas al punto del uso. Ver la Ilustración 11 e Ilustración 13 [19]

Los suministros alternos pueden llegar a involucrar la instalación de una planta de separación de aire para clientes que requieren cantidades grandes de gases o bien, hasta cilindros de alta presión para los clientes cuyos requerimientos de gas es mínima. Muchos de los gases de especialidad requeridos para la fabricación o análisis son proporcionados en los cilindros de alto-purezas especiales. Estos cilindros, normalmente no incluyen los purificadores.

Como ya mencionamos anteriormente, algunos fabricantes pueden tener la producción del Nitrógeno dentro de las instalaciones. Así el proveedor de gas sólo se requeriría proporcionar el gas a algún punto de la interfase cercana al límite de requerido y luego entrar en la planta del cliente. De cualquier forma para los sistemas limpios, el suplemento de gas requiere proporcionar el gas con el grado de pureza adecuado. Esto significa que la compañía es responsable del sistema de conducción en tubería dentro de la planta, además del almacenamiento de gas y el acondicionamiento del sistema en los límites de la planta. Esto aseguraría que los requisitos del usuario de gas en los puntos de uso se cumplieran. La característica clave de un sistema de alta pureza es que debe ser que el gas se encuentre libre de rastros de impurezas, partículas, iones de metal, y otros contaminantes.

Las impurezas del gas quedan atrapadas típicamente dentro de las partes del sistema durante la fabricación de componentes y ensamble de los mismos y mas tarde lanzado en la corriente de proceso. Los materiales de uniones, juntas, tornillos, y otras cavidades pueden atrapar la humedad, gases de soldadura, y otros contaminantes puede volverse fuentes de largo alcance. Por esta razón deben eliminarse tales discontinuidades geométricas del sistema desde el diseño.

Adicionalmente, debe evitarse el uso de materiales adsorbentes de gas, sobre todo los no-metálicos. Los gases contaminantes se disuelven otros muchos materiales de construcción. Esto ocurre principalmente en los componentes no metálicos como los asientos de válvulas y filtros de cartucho, pero puede que ocurra también en partes metálicas debido a la gran cantidad de acero que existe en los tanques, los cuerpos de los componentes, y tuberías, así, los gases disueltos dentro de estos componentes podrían presentar un problema de contaminación serio. Los procedimientos de manufactura especiales así como de limpieza final y los procedimientos acondicionamiento deben considerar reducir los gases disueltos dentro de aceros y otros metales de uso en los sistemas limpios.

Muchos materiales no-metálicos, particularmente aquellos usados en los filtros de cartucho, tienden a ser disueltos por los gases, principalmente el vapor de agua. Éste es uno del contaminantes más serios en la fabricación. Por esto es necesario el uso de materiales especiales o procedimientos de limpieza especiales para quitar el contaminante, así como impedir a estos contaminantes entrar en el sistema.

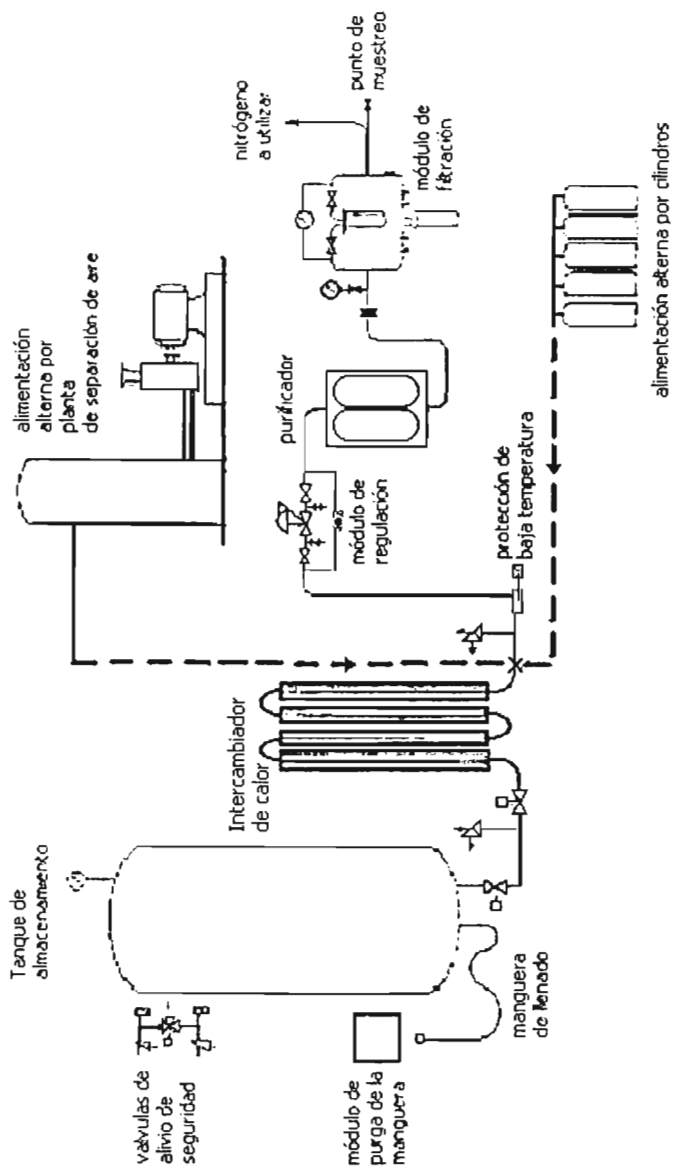


Ilustración 11: Diagrama del sistema de distribución de Nitrógeno.

Se encuentra contaminación por partículas en hendiduras, juntas entre piezas ensambladas, tramos muertos y piernas en el sistema fuera del proceso, etc. Las partículas quedan atrapadas dentro de huecos y muescas que existen dentro de la rugosidad natural de la mayoría de los materiales. Por esta razón toda la tubería y superficies de los componentes deben pulirse y suavizarse lo mayor posible, para eliminar la contaminación por esta fuente.

Las partículas pueden además generarse por la erosión con la corriente del proceso encima de bordes afilados que se salen en el conducto y sobre los componentes del sistema de paso del flujo. También el contacto entre las partes móviles, raspará partículas de metal de las superficies de contacto. Por consiguiente. deben eliminarse los bordes afilados y las superficies ásperas desde la etapa de diseño.

Muchas condiciones de proceso, promueven la generación de partículas o promueven la descarga de partículas de las superficies de los componentes. Las velocidades altas de gas en el proceso, corroerán las superficies del componente. La vibración o paros mecánicos agitarán partículas sueltas que descansan en las superficies del flujo del proceso. Estas acciones pueden causarse por las condiciones externas del proceso, tales como, una maquinaria adyacente o la operación de una válvula reguladora dentro del sistema, etc.

Finalmente, las condiciones cambiantes del proceso pueden generar contaminación. Las variaciones en las temperaturas del sistema pueden reforzar el disparo de impurezas o causar expansión y reducción térmica que podrían originar el descargo de partículas.

La salida de gas y purga de partículas del sistema en el arranque puede aminorar la contaminación dentro de la corriente del proceso.

### ***Fabricación e Instalación.***

Los procedimientos para la fabricación e instalación para los sistemas de alta-pureza no son dramáticamente diferentes a las prácticas habituales de la industria general, excepto por la limpieza. A causa de tal singularidad, la limpieza se vuelve análoga a la calidad o seguridad en cuanto a que involucra una cultura más que un procedimiento. Una cultura requiere todo un nuevo enfoque en los procedimientos de instalación y fabricación.

Todos los componentes de sistema de suministro de gas como las válvulas y reguladores debe ser fabricados donde la limpieza pueda controlarse. Sin embargo, la interconexión de los componentes de la tubería es normalmente hecho en el mismo lugar de trabajo. Esto expondrá componentes y partes de la tubería a la contaminación atmosférica. Por consiguiente, debe hacerse la consideración cuidadosa entre hacerlo en sitio o por contrato externo.

Los componentes, deben empaquetarse en envoltura doble en bolsas plásticas, las tuberías deben tener los extremos tapados y los tubos deben ser presurizados con Nitrógeno o argón, en nuestro caso con la misma instalación será suficiente, pero es necesario el manejo cuidadoso de estos componentes.

Una vez que los componentes se encuentren limpios en la planta, deben guardarse de manera tal que la limpieza del componente se mantenga al esperar la instalación, todos los componentes deben guardarse

en sus envolturas protectoras y sólo abrirse para ser instalados finalmente, lo mismo que las refacciones que se adquieran y resguarden en los almacenes de refacciones correspondientes.

De manera que se reduzca la posibilidad de la contaminación atmosférica que entra en el nuevo sistema de tubería, la porción del sistema que se ha completado debe purgarse continuamente con el gas inerte filtrado a los niveles disponibles, pero debido a que no está listo el sistema se deberá tener cuidado en el uso de los gases inertes para evitar la asfixia de personal.

Además, todas las herramientas que se usan en el sistema en que podría entrar en contacto con superficies de gas de proceso deben mantenerse limpias como una precaución. Estas herramientas deben limpiarse especialmente, sólo deben usarse en el sistema limpio, y deben guardarse en un ambiente limpio.

Los sistemas de gas industriales tradicionales son considerados limpios cuando los niveles de contaminación cumplen con la existencia en partes por millón. Por ejemplo, la limpieza en cuanto a partículas requerirá de las siguientes especificaciones, siendo menores a:

- 5 partículas/ft<sup>3</sup> > 0.1µm en tamaño.
- 1 partícula/ft<sup>3</sup> > 0.3µm en tamaño.
- 0.5 partícula/ft<sup>3</sup> > 0.5µm en tamaño.

El acabado debe ser no menor a 10 µ-in promedio de rugosidad.

### ***Materiales de Construcción***

El material generalmente aceptable para la fabricación de tuberías y componentes de sistemas es el acero inoxidable 316L (bajo contenido de carbón). Además el acero debe tener bajo contenido de azufre para obtener calidades de la soldadura buenas. En general el contenido en por ciento de azufre es de 0.035 para las aplicaciones normales, el azufre requerido para los sistemas de alta-pureza debe estar en 0.008 por ciento. El acero para toda la tubería debe ser de un solo calentamiento, esto asegura que las propiedades químicas de una unión de la soldadura será similar (los codos deben fabricarse de antemano directamente del mismo calor de acero como el de la tubería).

Los sellos de materiales elastómeros estándares, como el Teflón, Kel-f, etc., son aceptables.

Las válvulas con sellos bajos en los tallos, deben usarse para aislar totalmente la corriente de producto de la contaminación externa. También hay válvulas disponibles con este sello de tipo diafragma.

La pureza y limpieza es importante. La fuga de gas disuelto o adsorbido, se debe reducir a los niveles mas bajos. Esto a veces se cumple por el proceso del material, como pasivación del acero en mezclas ácidas, o por someter el acero a un proceso de fusión doble.

Los tratamientos especiales de materiales para mejorar la emisión iónica o de partículas en metales involucran el pulimento de la superficie. Los métodos normalmente empleados para lograr esto son el pulido mecánico, químico y eléctrico.

Finalmente, todos los materiales usados en la construcción de cualquier componente del sistema deben ser mutuamente compatibles de forma tal que se eviten reacciones químicas o eléctricas entre los materiales diferentes y prevenir también los problemas de corrosión.

### *Soldadura.*

Todos los procesos de unión de tuberías en línea deben hacerse con soldadura autógena solamente, realizada por máquinas soldadoras automáticas especiales. La junta a soldar se purga internamente y externamente con argón para evitar la oxidación de la superficie de la soldadura caliente. Una soldadura orbital buena debe estar libre manchas en la superficie, no puede tener ningún socave o concavidad en el área soldada, y debe tener un acabado liso en la superficie. no es aceptable las mezclas o re-procesos.

Para las soldaduras deben muestrearse partes al inicio de las actividades de la máquina diariamente, y así ser registradas con todos los datos pertinentes para su posterior rastreo en caso de haber problemas.

La soldadura que no permita la penetración y deje solapas y hendiduras no serán aceptables por la dificultad en la limpieza. Así, tampoco deberá permitirse la soldadura manual que deja las superficies ásperas en el interior.[19]

### Almacenamiento del Nitrógeno

De acuerdo a normas internacionales, los contenedores de gases comprimidos están sujetos a especificaciones técnicas, las cuales describiremos a continuación:

#### *Cilindros como sistema de reserva*

Dentro de la industria farmacéutica podemos ver que el uso del Nitrógeno como inertizante es crítico durante la operación, por lo que es recomendable tener un sistema alternativo, útil con suministro de cilindros por cualquier contrariedad en el sistema principal, como se puede ver en la Ilustración 11, además esta forma de almacenamiento la mencionaremos por que algunos tanques que pueden existir en pequeños laboratorios como forma de almacenamiento general

Los cilindros, están definidos en general, como contenedores con un máximo de capacidad de agua de aproximadamente 1000lb o menos.

Las especificaciones de ciertos tanques permiten el uso de cilindros más largos. Una pieza popular por su facilidad de movilidad en un auto, tiene una capacidad de agua de 5000lb (2268.0kg). Los cilindros están hechos en una amplia variedad de longitudes, diámetros y capacidades. Las especificaciones de estos cilindros tienen una capacidad de agua mínima de 1000lb sin especificación de límite superior.

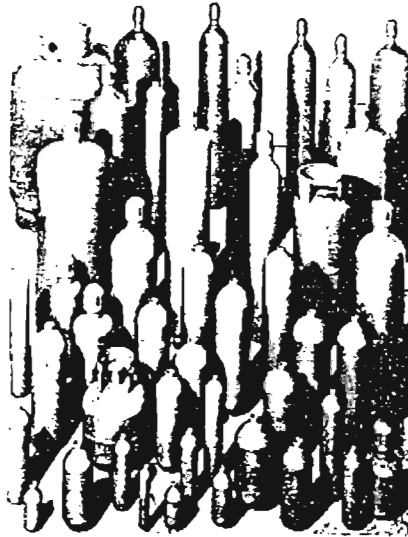
Los cilindros mas anchos están generalmente diseñados para el servicio de gas licuado de baja presión.

Los cilindros de proporciones altos y delgados son primordialmente usados para gases de alta presión.

Los cilindros se hacen normalmente con fondos planos o bien se les acondicionan aros en la parte baja para que puedan mantener la posición vertical y estén asegurados mientras se vacía su contenido.

Algunos cilindros aun cuando tienen la parte de abajo sellada de forma redondeada, están diseñados para su vaciado de forma horizontal.

Están hechos de tubos sin uniones, de una sola pieza de metal, o bien de hojas que se utilizan para formar cilindros en una compresora. Las tapas se hacen girando un torno mientras se calientan a temperaturas de forjado, en algunos casos, el extremo sellado de tales cilindros se perfora, se rosca y después se tapa con un pedazo adicional del metal.[13]



**Ilustración 12: Variedad de tamaño en cilindros**

La normatividad mexicana, está basada en la legislación del departamento de transportación de Estados Unidos (DOT por sus siglas en inglés), que establece la autorización del uso de cualquier cilindro está autorizado para el envase de cualquier gas excepto el de acetileno.

### ***Contenedores estacionarios de almacenamiento.***

Los contenedores de almacenamiento estacionarios son recipientes a presión que se diseñan de acuerdo a normas internacionales (ejemplo: ASME).

Los gases como el argón, oxígeno y Nitrógeno, muchas veces se almacenan de manera compacta como líquidos criogénicos con unidades vaporizadoras provistas algunas veces para convertir este líquido en vapor utilizando el ambiente como medio de calentamiento. El contenedor está construido de acero inoxidable o metales equivalentes adecuados para el servicio de baja temperatura de acuerdo a los códigos vigentes. El contenedor es generalmente de 250psig como presión de diseño con una chaqueta de acero carbonizado alrededor del contenedor teniendo en medio el espacio lleno como aislante.

Estos contenedores generalmente varían en lo cercano a los 10,000 galones.



Cuando el Nitrógeno llega al usuario, este vaporiza el líquido en intercambiadores de calor, las unidades utilizadas generalmente son 2000m<sup>3</sup>/h Nitrógeno, El calor requerido se utiliza del medio ambiente. La Ilustración 13 muestra esquemáticamente el diseño de un gasificador criogénico para Nitrógeno líquido. Los tanques movibles de líquido con volúmenes de entre 1000 y 10,000 L pueden equiparse con unidades gasificadoras si es necesario. Además existen tanques con vaporizadores, que pueden proporcionar hasta 3000m<sup>3</sup>/h de Nitrógeno hasta presiones de hasta 600 bar, diseñados para exploración de aceite y gas.[3]

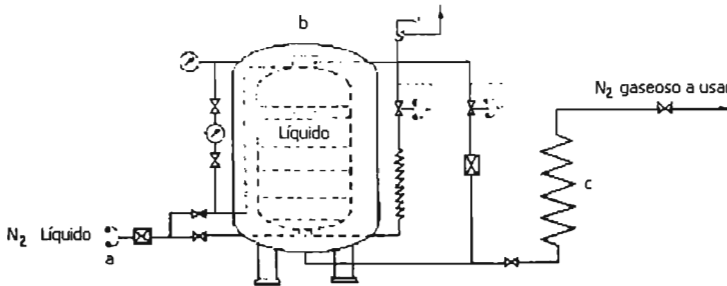


Ilustración 13: Gasificador criogénico para Nitrógeno líquido

Los requerimientos de seguridad para trabajar con Nitrógeno no incluyen la limitación del aceite y grasa o la restricta selección de materiales para válvulas, sellos, tuberías, como en el caso del oxígeno, todo dependerá del uso que se le de y de la calidad que sea requerido por parte de la empresa.

### ***Diseño de recipientes a presión.***

#### ***Fallas de corrosión.***

La mayoría de los recipientes a presión están sujetos al deterioro por corrosión y/o erosión. El efecto de la corrosión pueden ser las picaduras o acanalados en diferentes ubicaciones o por área. La corrosión en grandes áreas puede acarrear la reducción de espesor del plato.[14]

La mayor parte de las causas de corrosión son inherentes al uso, pero muchas otras son previsible. Los recipientes contenedores de sustancias corrosivas, por ejemplo, se deterioran más rápido si el contenido está estancado o agitado con paletas o por circulación de aire o vapor. Si la corrosión es local, podrá parecer poco seria en un principio, pero a medida que se reduce el grueso del metal, el metal está sujeto a mayor estrés, aún bajo presiones normales. Entre más estrés tenga el metal, se corroe mas rápido, llegando en casos extremos a la ruptura imprevista. La corrosión en un metal sin estar bajo estrés, puede estar sujeto a rupturas sorprendidas en mucho menor grado.

#### ***Fallas por tensión***

Cuando los metales están sujetos a estrés (tensión) de forma repetitiva, excedente a los límites, terminarán habiendo fallas por fatiga. Puede ser que tome 100 veces estas repeticiones, pero los

recipientes, por ejemplo de contenido gaseoso, donde existen fluctuaciones de presión rápidas, tendrán alguna falla por decir en las uniones.

Las tensiones excesivas, se desarrollan en recipientes que no son libres de expandirse o contraerse con los cambios de temperatura. Si estas tensiones son recurrentes, puede esperarse la falla por fatiga.

#### *Otras fallas.*

A veces se instalan los recipientes en posiciones difíciles para las inspecciones del interior. Si un tanque está instalado sobre una montura de concreto, la diferencia en los coeficientes de expansión del concreto y acero muchas veces ocasiona ruptura del concreto debajo del tanque, permitiendo acumulaciones de humedad y polvo que provocan corrosión.

Las válvulas de servicio o accesorios que estén en desuso, pueden ocasionar accidentes. Las válvulas de seguridad deben estar ajustadas por encima de la presión permitida, de tal forma que el recipiente falle si existe una sobre-presión.

El material defectuoso no visible en el momento de la fabricación tales como platos o moldes con defectos internos en las láminas, pueden ser un riesgo de fractura. Las malas técnicas en el momento de la fabricación tales como mala soldadura o una junta empalmada pueden parecer satisfactorias superficialmente, pero esto nos puede llevar a pérdida de penetración, escoria, porosidad excesiva o pérdida de ductibilidad, lo que pueden ser serios problemas.

#### *Precauciones de diseño.*

El funcionamiento confiable del recipiente a presión, depende de la previsión del usuario y de la información que este mencione al fabricante o vendedor. Generalmente el usuario es el más familiarizado con las condiciones de operación y las causas de defecto y deterioro del recipiente.

Los dibujos del tanque deberán ser revisados anteriormente a la construcción con la finalidad de verificar que la abertura se encuentre bien localizada y se puedan ejecutar las inspecciones del interior con el más fácil acceso.

El inspector además deberá verificar el diseño del contenedor, para asegurar que se cuente con la coraza, cabeza y grueso de unión adecuados, las aperturas propiamente reforzadas, y el espesor de los bordes de todo el conjunto sean apropiados.

Para contenedores instalados al aire libre se debe de tomar en cuenta el viento, nieve, temperatura ambiental mínima y máxima, el coeficiente de expansión térmica en conjunto con el sistema de tubería, el peso de las válvulas, bombas y ventiladores, para asegurarnos de que todo el equipo se encuentra balanceado y apoyado.

La corrosión interna normalmente se desarrolla en superficies susceptibles a la humedad. Por esta razón es importante asegurarse que el recipiente puede evacuarse apropiadamente.

Los recipientes sujetos a corrosión excesiva o erosión, pueden tener para su monitoreo, agujeros indicadores. El escurrimiento de estos, darán una advertencia de que el recipiente se ha corroído a su

nivel mínimo de espesor. Por ejemplo, el grosor mínimo permitido es de 3/8" si se encuentra actualmente en 7/8" tiene una resistencia aún de 1/2".

### *Aperturas para inspección.*

El acceso al interior de los tanques es vital ya que se deben llevar a cabo inspecciones internas de forma regular con el fin de verificar la seguridad y tiempo de vida del contenedor. Esto determinará la existencia de corrosión interna y cualquier otro defecto que deba ser examinado de otro modo se corre el riesgo de la fractura y consecuente riesgo de perder vidas.

Para la inspección del interior se requiere que las cabezas removibles o platos de cubierta sean lo suficientemente grandes para permitir esta vista del interior.

Si están instalados contenedores con diámetro interno de no mas de 16 pulgadas, deberán estar desconectados para permitir la inspección. Las conexiones removibles de tubería de no menos de 1 1/2 pulgadas de tamaño de tubería, pueden usarse para aperturas de inspección.

Solo los recipientes de 12 pulgadas o menores de diámetro interno no requieren aperturas, pero se recomienda se practiquen. Las condiciones internas exactas de un recipiente deben conocerse en todo momento sin importar el tamaño.

Las aperturas en tanques pequeños deben estar en cada cabeza o cerca de cada cabeza, de tal forma que la luz que se coloque en un lado haga visibles las superficies del lado contrario.

Si no se cuenta con estas aperturas en todo caso, se deberá registrar la razón de esto. De cualquier forma se debe asegurar que en el diseño que se entrega para la manufactura se cuente con estas aperturas.

### *Cerraduras de apertura rápida.*

Se debe tener mucho cuidado con las cerraduras removibles en los recipientes bajo presión, las manijas de acceso a servicios y aperturas similares, que no sean de tipo abrazadera. Lo importante es que estas aperturas estén distribuidas de tal forma que al fallar un componente no afecte a los demás.

Debido a las serias fallas en este tipo de cerraduras, debe darse especial atención durante las inspecciones y observar que se encuentren equipadas por el componente de protección adecuado, asegurando el cierre completo antes de que se ponga a presión el recipiente.

Debido a la gran variedad de cierres de tipo de cerradura no se pueden dar requerimientos detallados para los componentes de protección, pero se puede mencionar el funcionamiento regular de estas cerraduras que consisten del cierre por presión al atornillar en la parte posterior la tuerca que hace converger la unión alrededor de la conexión, y se pueden instalar diversos accesorios para asegurar esta hermeticidad, así el escape de vapor será la advertencia al inicio del llenado de la mala conexión y se podrá detectar el riesgo, además se deben contar con medidores de presión y estos deben estar visibles para la operación.

Con todo esto podemos decir que los componentes de seguridad serán de ayuda al prevenir diferentes fallas, sin ser infalibles, así se debe ser cuidados en la instalación y mantenimiento de cualquier componente, teniendo precaución en la apertura, las condiciones, instalación, presión aplicada, marcos, empaques y lubricación.

#### *Desahogo de presión.*

La importancia de los componentes de liberación de presión es mucha. Así está establecido en la normatividad internacional que cualquier recipiente bajo presión debe tener instalado este tipo de componentes de acuerdo a su tamaño y condiciones necesarias y debe estar enlistado en las partes de manufactura que se entregan por los vendedores. Así queda como responsabilidad del fabricante que los contenedores cumplan con la normatividad, y aunque no son responsables directos en el diseño de la posición y tamaño de la válvula, no se pueden deslindar de la responsabilidad de su existencia. Con esto, la responsabilidad de instalación de la válvula de seguridad, no es del fabricante directamente, pero esta debe estar instalada antes de que se conecte al servicio o probado el recipiente, y en esta ubicación debe asentarse en el reporte del fabricante.

Los aditamentos de seguridad, proveen protección contra una excesiva presión en el contenedor; son generalmente parte de las válvulas del cilindro o agregados a los tubos. Estos aditamentos pueden ser discos de ruptura o válvulas relevadoras de seguridad. Cada cilindro o tubo es identificado entre la rosca del cuello y el hombro por:

- DOT-3A ó DOT-3AA las especificaciones que controlan la fabricación del contenedor, seguidos por la presión de servicio en libras por pulg<sup>2</sup>.
- El número de serie del contenedor
- El símbolo del fabricante y el símbolo del dueño.
- Mes y año de la fabricación del contenedor.
- Mes y año de las subsecuentes pruebas hidrostáticas del contenedor cada 10 años.
- El sello de identificación del inspector original.
- La rosca del cuello usualmente es identificada por el nombre o símbolo del dueño.

Las válvulas de seguridad deben estar distribuidas sin intervenir entre el recipiente y otros aparatos de protección o el punto de descarga. Para la descarga además es importante contar con el tubo de alivio. Todos estos aparatos de protección deben ser probados regularmente por el personal de seguridad responsable y del personal responsable del tanque [14].

#### *Pruebas de funcionamiento.*

Para la fabricación de los recipientes bajo presión, se debe cumplir con ciertos estándares que se diagnostican mediante las siguientes pruebas y examinaciones:

#### **La prueba hidrostática:**

La Norma Oficial Mexicana, NOM-020-STPS-2002, establece la definición de Prueba Hidrostática como "La prueba consiste en presurizar al equipo sin estar en funcionamiento y desenergizado, desconectado en sus partes mecánicas y neumáticas a una temperatura no mayor de 40 grados centígrados, con graficador de presión o manómetro calibrado conectando al equipo, hasta una presión

de prueba que debe ser al menos 10% arriba de la presión de calibración del dispositivo de seguridad, con un fluido incompresible cuyo comportamiento al incremento de la presión no genere riesgos."

Así existen algunos recipientes donde por seguridad no pueden llenarse con agua o el residuo del líquido no puede ser tolerado en el proceso, por lo que se hace una prueba neumática que es mediante el llenado con aire. El tanque primario, incluyendo sus accesorios, se probará neumáticamente contra fugas a una presión máxima de 0.35 kg/cm<sup>2</sup> (5lb/pulg<sup>2</sup>).

En caso de contar con tanque secundario, éste se probará a un vacío máximo de 15" de mercurio durante 60 minutos, independientemente de la condición de vacío al que haya sido recibido en la obra, lo anterior de acuerdo a NFPA 30, código de la Asociación Nacional de Protección contra incendios, (National Fire Protection Association, por sus siglas en inglés) para líquidos y combustibles.[15]

#### *Acerca de la garantía.*

El fabricante del tanque deberá proporcionar al titular de la constancia de trámite, cuando entregue los contenedores, la actualización vigente anual y el estampado que otorga UL y/o UFC garantizando el estricto cumplimiento de las normas y códigos antes mencionados, así como los de la Norma Oficial Mexicana correspondiente. Se otorgará una garantía por escrito de 30 años de vida útil contra corrosión o defectos de fabricación para contenedores de doble pared o de 15 años para los de pared sencilla, siendo reemplazados los tanques al término de este período.[14]

#### **Reguladores y Válvulas de control.**

Para asegurar la correcta descarga de los gases comprimidos de los cilindros y cualquier otro contenedor, los reguladores y las válvulas de control deben ser utilizadas para ningún otro gas comprimido.

Básicamente un regulador consiste en un diafragma de rocío o de gas que controla la apertura o cierre del orificio. El control del diafragma puede controlarse manualmente para mantener la presión de descarga constante a cualquier valor dentro del rango que está diseñado. Una vez que la presión de descarga se establece el diafragma abre o cierra el orificio para mantener la presión constante.

Se pueden incluir manómetros al regulador para indicar la presión de descarga y la presión dentro del contenedor. También debe haber una válvula de control de flujo como parte de los controles de regulación del volumen del gas descargado a la presión de descarga escogida.

Los factores esenciales al escoger un regulador son:

1. El diseño y materiales para operaciones seguras con el gas específico. (en nuestro caso Nitrógeno puede ser de cualquier material aprobado)
2. El rango de presiones que se deben manejar.
3. El grado de precisión de la presión de descarga que se debe mantener.
4. El flujo requerido para la operación.

Hay dos tipos básicos de reguladores de presión: De una etapa o de dos etapas. Generalmente los reguladores de dos etapas, descargarán una presión más constante bajo las condiciones más variables de operación o mientras se agota el gas, además es mejor al tener una menor presión límite para la detención de flujo.

El manejo de los reguladores automáticos es muy delicado, por lo que al instalar uno, debemos tener en cuenta que si no enrosca fácilmente, no debe forzarse. El mal ajuste de un regulador, puede indicar que no es el regulador apropiado para este gas. De cualquier forma los usuarios deben asegurarse antes, que el regulador correcto para cualquier propósito debe ser elegida bajo el consejo de fuentes confiables tales como el proveedor o los vendedores de los reguladores.

### *Especificaciones*

Estas especificaciones prescriben los requisitos mínimos obligatorios que gobiernan el diseño, las dimensiones y la selección de válvulas de control.

Los equipos y servicios que provea el Vendedor deberán incluir:

- El diseño, fabricación, prueba y entrega de las válvulas completas, con sus actuadores y accesorios que cumplan con los requisitos de esta especificación y los datos técnicos en la hoja de datos de la válvula de control.
- Todos los conectores y tuberías y de interconexión entre la válvula, el actuador, el posicionador y el filtro regulador.
- Cualquier herramienta especial necesaria para el montaje, desmontaje y mantenimiento.
- Diagramas esquemáticos de la válvula y los cálculos necesarios, los cuales deben incluir las dimensiones, peso, diagramas de circuitos, dibujos por sección, lista de partes y materiales.
- Los manuales de instalación, operación y mantenimiento, incluyendo las instrucciones de otros proveedores.
- Lista de repuestos recomendados.

Los equipos y servicios provistos por el Comprador deberán incluir:

- La recepción, descarga, almacenaje e instalación de todos los equipos provistos por el Vendedor.
- Todo el cableado para la energía eléctrica y para las señales de las luces indicadoras de posición, solenoides y/o estaciones de control.
- Todas las tuberías, cañerías, válvulas y conexiones, excepto las que serán entregadas por el Vendedor.

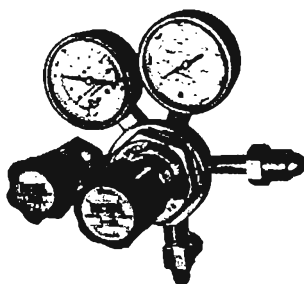
### *Controles de flujo manual.*

Los controles de flujo manual se utilizarán cuando se necesite un flujo intermitente y se encuentre un operador presente en todo momento. Un control manual de flujo, es simplemente una válvula operada manualmente para la descarga de una cantidad apropiada de gas. Con todo esto, puede obtenerse un control muy fino del flujo de gas. De cualquier manera, es importante recordar que se pueden generar grandes presiones en un sistema cerrado o en alguno que se tape, por lo que desde estas circunstancias no hay forma de dejar la prevención por medios automáticos o de alivio para las grandes presiones.

A continuación se muestran los ejemplos de diferentes válvulas útiles en la instalación del sistema propuesto:



**Ilustración 14: Válvula de flujo manual.**



**Ilustración 15: Regulador en línea para gas no corrosivo de alta pureza con válvula de cierre de diafragma resistente a la difusión de contaminantes, útil como control final a la salida del sistema o en cromatografía de gases**



**Ilustración 16: Regulador en línea diseñado para el uso en la parte baja del vaporizador o donde se requiera el servicio de flujo altos por tiempos. (regula el gas, no el líquido)**

### **Riesgos de seguridad**

Ya que estamos entrando en la primera etapa de la manipulación en la empresa del Nitrógeno como gas comprimido, podemos hablar de lo básico en seguridad.

Prácticamente todos los gases pueden actuar como simples asfixiantes, desplazando el oxígeno natural del aire. La precaución principal contra este riesgo potencial es adecuar la ventilación de todas las áreas cerradas en las cuales se puedan construirse estas concentraciones.

Los riesgos relativos a la posible ruptura de un cilindro u otro recipiente contenedor de gas a presión, se puede evitar con el manejo cuidadoso en todo momento. Esto incluye el resguardo de los cilindros previendo una caída, evitando las situaciones que puedan hacer que se rompa la válvula y nunca utilizar los cilindros de gas comprimido con otro propósito que no sea el de contenedor.[13]



## DISEÑO E INSTALACIÓN

En la década pasada, muchos de los cambios lejanamente alcanzables se dieron en la aplicación de las regulaciones BPF's actualizadas (Buenas prácticas de Fabricación, GMP-Good Manufacturing Practices por sus siglas en inglés) relativas a la industria farmacéutica. Las palabras "actualizadas y buenas" implantaron la atención al rigor en el control en la manufactura de medicamentos y la mejora continua en el tiempo, dando la noción de que en cuanto se reconocieran las prácticas valiosas en el aseguramiento de calidad, estas se volverían estándares para la industria. Así, la mejora continua de calidad tiene su inicio en el concepto de BPF's.

En este contexto, la industria farmacéutica busca mejoras en la eficiencia de la manufactura para mantener la ventaja estratégica en el mercado con los costos de bienes y velocidad del mercado en forma imperativa, con esto gastos en inversión de capital cada vez más costosos se dedican a alcanzar esta ventaja competitiva. Estas estrategias usualmente incluyen la construcción de nuevas instalaciones o modernización de las existentes.

El diseño, construcción, "commissioning" y validación de las instalaciones farmacéuticas significan grandes retos para los gerentes, ingenieros y personal de calidad. Constantemente sumergidos en el dilema entre el presupuesto y fechas límite, deben entregar un producto final que debe cumplir con regulaciones, normas y estipulaciones ambientales, salubres y seguras. La instalación debe también ser validada para acatar las regulaciones BPF's.

Por el momento describiremos brevemente la "validación de instalaciones" como; "proveer la documentación necesaria para demostrar que las instalaciones, sistemas de servicio y equipo de proceso es operacionalmente efectivo, seguro y eficiente". La relación con el departamento de ingeniería por lo tanto es determinante en el término exitoso de todo el proyecto (diseño, construcción, "commissioning" y validación). Mas adelante se definirá lo que constituye las actividades y proceso de validación.

Dicho esto, la Diagrama de flujo típico para la validación de instalaciones Ilustración 17 nos muestra un ejemplo de diagrama de flujo para la validación de una planta farmacéutica con actividades de ingeniería y validación paralelas. El acercamiento al ciclo fundamental de validación ha sido aceptado internacionalmente. El antecedente básico define una división del sistema en componentes o fases. El ciclo del proyecto de validación sigue una estructura metódica para el la planeación, diseño, implementación, prueba y operación del sistema desde su concepción hasta la culminación para uso y de "commissioning" o también regresar al ciclo con el cambio y la revalidación.

El aspecto importante en este diagrama, es la interacción e interdependencia de varias de las actividades de validación e ingeniería, tales como:

La confirmación de la Calificación de Diseño (Design Qualification, DQ por sus siglas en inglés) acerca del cumplimiento de las BPF's por el diseño de la instalación, de los servicios y del equipo. Esto se puede conducir en paralelo con el desarrollo de las metodologías de Prueba de Aceptación en Fábrica (Factory Acceptance test, FAT por sus siglas en inglés) y de la Prueba de Aceptación en Sitio (Site Acceptance test, SAT por sus siglas en inglés).

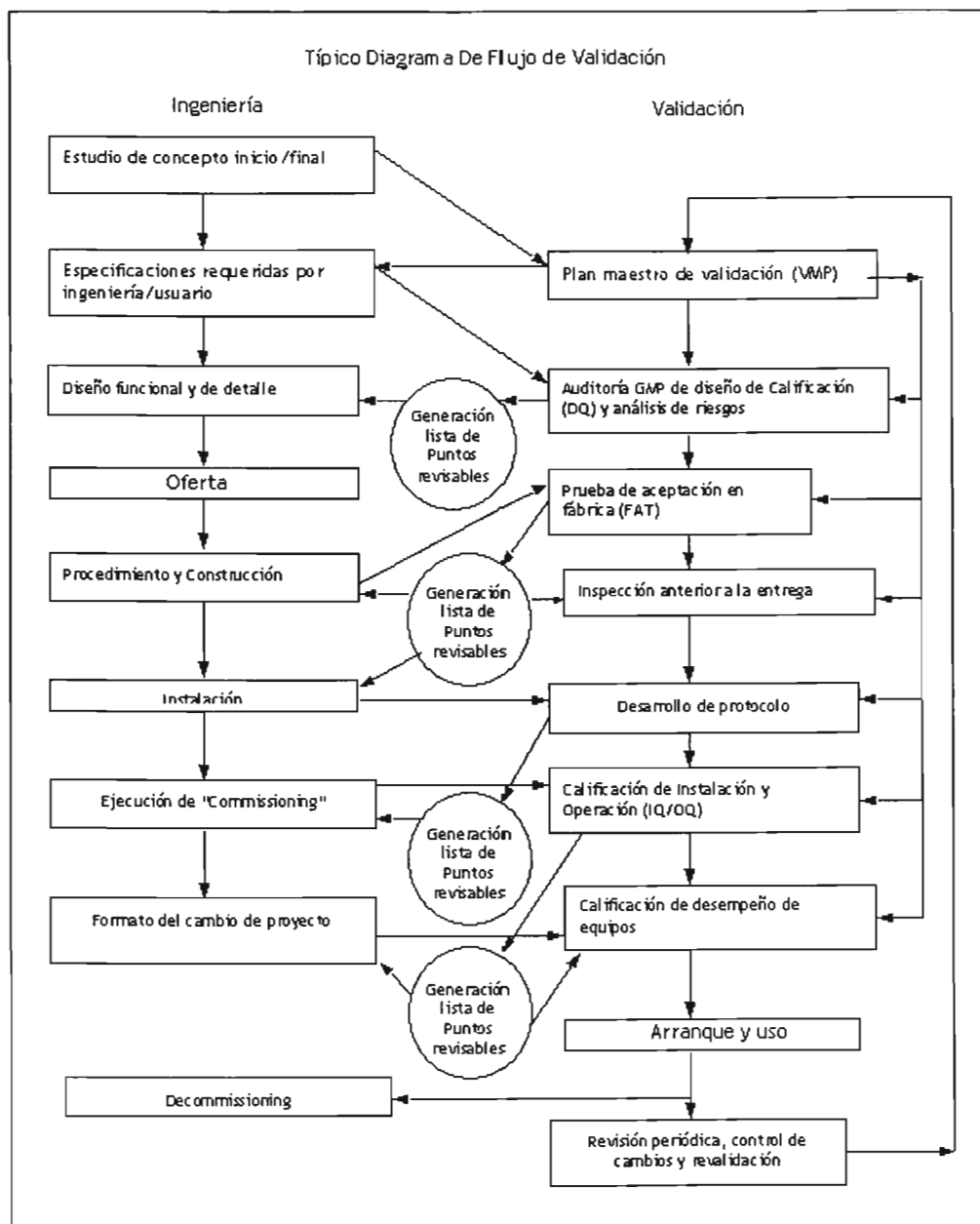


Ilustración 17: Diagrama de flujo típico para la validación de instalaciones

La Pre-Inspección de entrega (Pre-delicery inspection, PDI por sus siglas en inglés) de los componentes de sistemas mayores puede contribuir a la calificación de operación (Operational Qualification, OQ por sus siglas en inglés).

Las actividades de “commissioning” se pueden traslapar con las actividades de IQ/OQ (Calificación de instalación - Installation Qualification, IQ por sus siglas en inglés) y pueden confirmar los requerimientos de especificación de usuario (URS por sus siglas en inglés) hacia el impacto directo en los sistemas.

El IQ verifica la construcción e instalación.

El OQ verifica la funcionalidad del diseño.

El PQ (Calificación de desempeño - Performance Qualification, PQ por sus siglas en inglés) verifica las URS y reta una serie de los sistemas de impacto directo e indirecto al trabajar juntos.

Para la instalación del sistema deberemos exponer lo que implica el diseño, la verificación de la instalación será realizada mediante el “commissioning”, que describiremos en el capítulo siguiente, por lo que debemos estar conscientes de los requerimientos del diseño mismo, así, describiremos los puntos mas importantes del proceso de diseño de instalaciones.

Hablando de lo que ocurre en general, para el diseño de las instalaciones se puede contratar una compañía de consultoría en ingeniería, que a su vez subcontrata el trabajo a otros varios contratistas. El ingeniero consultor está a cargo de la coordinación y planeación de la misma. Sus equipos subcontratistas son responsables de la construcción y acreditación del “commissioning”, contratando a los vendedores de equipo en ciertas etapas del proyecto.

Así también por parte de la propia empresa, se debe montar el equipo multidisciplinario para cubrir lo concerniente a lo técnico y regulaciones. (representativo de producción, ingeniería, aseguramiento de calidad, validaciones, desarrollo de producto, seguridad y ecología y capacitación), que a su vez encabezaran cinco equipos de sub-proyectos para llevar a cabo lo pertinente.

## **Primera Fase de Diseño**

### ***Conformación del equipo de proyectos.***

Establecer un equipo de proyecto con las habilidades adecuadas para el tamaño y complejidad del proyecto es la clave para el inicio. La representación del equipo debe basarse en el enfoque del proyecto, requerimientos de recursos y personal de responsabilidades clave.

Para asegurar el término del proyecto en tiempo y costo efectivo, es esencial tener excelente comunicación, planeación y coordinación entre los miembros del equipo. La organización de estos equipos, establecimiento de roles, responsabilidades y expectativas, niveles de autoridad, desempeño del monitoreo, y determinación de las acciones correctivas son puntos de la administración de proyectos fundamentales que enfrentarán los líderes de proyecto.

Esta etapa de diseño es conceptual, usada si es necesario, para generar varias alternativas para evaluación en respuesta a las demandas de los requisitos del usuario final y las especificaciones de requisitos para sistemas individuales.

---

---

### ***Especificaciones Funcionales y/ó de Requerimientos de Usuario(ERU).***

Un proyecto exitoso depende de la definición clara, comunicación y entendimiento del enfoque del proyecto mismo y sus objetivos, como sean definidos por el usuario final. Al principio del proyecto, después de terminar el estudio conceptual el usuario debe especificar sus requerimientos para los aspectos individuales de la instalación, equipo, servicio o sistema en términos de funcionamiento, rendimiento de procesamiento, operabilidad y cumplimiento con los estándares locales. Esto permite el desarrollo de opciones de ingeniería específicas. Estos requerimientos están normalmente registrados y detallados en el documento especificaciones de requerimientos de usuario, ERU's (User Requirements Specifications, URS por sus siglas en inglés)

El objetivo de este equipo de profesionales, es el definir el cumplimiento de los requerimientos del producto, proceso, operaciones y mantenimiento que influirán de manera conceptual la instalación. ( se recomienda que sean 7 miembros con 35% de su tiempo).

Normalmente se preparan las características técnicas (especificaciones funcionales) del contrato para definir los requisitos básicos del sistema. El contrato de especificación establece los códigos aplicables y normas, los requisitos de la planta, y las obligaciones de las partes involucradas en el proyecto. Se espera que la organización encargada del diseño, desarrollará todos los datos (orientados a la satisfacción del dueño) no expresados por el dueño en la especificación del contrato.

Para nuestro proyecto específico hemos definido algunos lineamientos en el capítulo anterior

### ***Planeación de la validación.***

Debido a los esfuerzos significativos de validación que involucran los múltiples sistemas de servicios y equipos, se debe desarrollar inicialmente un proyecto de "plan maestro de validaciones" (Validation master plan, VMP por sus siglas en inglés), durante la 1ª etapa de diseño de ingeniería, para definir en total la filosofía de la validación y metodología a emplear en el transcurso del proyecto. Esto permite a los responsables la planeación de recursos, agendar los requerimientos y asegurar que las especificaciones de diseño son útiles para la validación. Para conformar este PMV se detallará a fondo la estructura y necesidades en el capítulo de Validación

### ***Normatividad.***

Sea una construcción nueva o modernización, todas las instalaciones normalmente son reguladas por una agencia gubernamental. Las cuales establecen las normas de seguridad para proteger a obreros y el público general. Estas regulaciones pueden ser documentos emitidos directamente a la industria o por normatividad general a la industria.

Por tanto, antes de continuar con el plan, el ingeniero encargado del diseño, debe establecer cuales son los requisitos a cumplir (preferentemente en la especificación del contrato).

---

---

***Auditoria BPF de los sistemas de instalación, diseño de calificación y dictamen de riesgos.***

La temprana introducción de las funciones de QA (Aseguramiento de calidad, Quality Assurance QA por sus siglas en inglés), asegura el claro entendimiento en el enfoque del proyecto, instalaciones, procesos y equipo. Este acceso por parte de QA, significa cobertura durante las auditorias, por ejemplo, debe advertir los aspectos regulatorios, asegurando que los procedimientos y practicas establecidas en un inicio sean efectivas dentro del proyecto. Esta auditoría BPF, puede conducirse en paralelo con el dictamen de riesgos si es requerido.

El diseño funcional del sistema o equipo, debe confirmarse al estar conforme y apropiado para los requerimientos de URS. Esta confirmación se realizará mediante comparaciones detalladas del diseño funcional con requerimientos regulatorios, procedimientos de compañías, documentación de manufactura y las URS en un protocolo formal DQ.

**Análisis de riesgo:** Se define como el método de evaluación y caracterización de los parámetros críticos en la funcionalidad de un equipo o proceso.

Los objetivos del análisis de riesgos son:

1. Evitar riesgos para la seguridad:

- Paciente.
- Producto.
- Equipo.
- Empresa.

2. Maximizar beneficios:

- Optimización desempeño del sistema.
- Optimización del proceso.
- Optimización mantenimiento.
- Otros.

En cuanto a la seguridad, el equipo del proyecto debe desarrollar un plan que sea específico para el proyecto durante la planificación de la construcción, debe incorporar los requerimientos tanto de la firma de construcción como del dueño. En resumen, las revisiones de los análisis de peligros en la construcción son necesarios para identificar actividades que puedan tener un riesgo mayor para los empleados y la propiedad, por lo tanto se deben incluir planes específicos, procedimientos y adiestramientos en la propuesta.

El análisis de riesgo debe llevarse a cabo durante todo el ciclo de vida de la calificación del sistema o de la validación del proceso donde se involucra éste.

***Criterios de diseño.***

Antes de proceder con el diseño detallado, es normalmente ventajoso para el proyecto preparar un conjunto útil de los documentos que definen los criterios de diseño del sistema. Este debe ser parte del criterio de diseño del proyecto global o ser parte de un documento separado preparado solamente para el diseño de la tubería. En cualquier caso, el criterio del diseño deberá reiterar los requisitos del diseño delineados en las especificaciones del usuario y deben definir las normas aplicables, las condiciones ambientales, parámetros de diseño, y otras bases que regirán el trabajo. Los criterios de diseño pueden actualizarse como el progreso del diseño se refleje en cualquier cambio.

---

---

### *Cálculos*

Los cálculos son los documentos preparados para apoyar el establecimiento de flujos, sistema de presiones, temperaturas, espesor de tubería y pared de recipientes, flujos de calor, y otros parámetros de diseño. Los cálculos son además preparados para la tensión de la tubería y análisis de flexibilidad y diseño de apoyo de tubería.

Así mismo, porque el proceso del plan es un proceso iterativo (repetición sistemática de cálculos basándose en los resultados preliminares hasta encontrar la solución útil), es usual emitir los cálculos al término de cada fase, basándose en la firmeza del objetivo inicial del diseño. El uso intencional del cálculo debe ser correspondiente con la fiabilidad de los resultados. Pueden emitirse los cálculos "estado preliminar" para la revisión interna, de forma estimada. A menos que las condiciones del proyecto dicten otra cosa, los contratos, fabricación, y puesta en marcha, deben sólo basarse en los últimos cálculos derivados de los datos verdaderos. Si los cálculos, no son estables, deben tomarse las precauciones pertinentes para minimizar el impacto en los resultados de cualquier cambio en estos.

### *Descripción del sistema.*

Las diversas organizaciones comprometidas en el diseño del sistema de tubería, pueden variar el formato y contenido de las descripciones del sistema SD's ( System description, por sus siglas en inglés) basado en sus propias necesidades.

El propósito de la descripción de los sistemas es definir por escrito, las funciones, intención del diseño, y rasgos mayores del sistema. Algunos de los sistemas tienen exigencias mecánicas, eléctricas, sistemas de entradas de mando, etc. y cada una puede requerir su propia descripción de sistema o, alternativamente, un documento puede contener todos los criterios. Habitualmente, la disciplina mecánica asume la primacía para preparar las descripciones de los sistemas de tubería. Los cuatro temas mayores cubiertos en un SD típico son

- (1) las bases de diseño del sistema;
- (2) los modos de operación (inicio, normal, apagado, emergencia, o lo apropiado);
- (3) las descripciones y evaluaciones de desempeño de equipo mayor; y
- (4) los conceptos del mando.

La base de diseño declarada en el SD se usa para desarrollar el diagrama de flujo de sistema (qué muestra los rasgos necesario para cumplir con la base de diseño) y el diagrama de instrumentación (qué muestra los mandos básicos, interruptores, tuberías, válvulas, tanques de almacenamiento, bombas, y el equipo misceláneo que comprende el sistema). Por consiguiente, la descripción del sistema es importante en el desarrollo de los documentos usado en la manufactura, fabricación, y construcción.

En la Tabla 4 se presentan los temas a cubrir en una descripción del sistema, aunque algunos sistemas no requieran de todos. En todo caso, el SD deberá incluir más y no menos de lo que se exige para cumplir el propósito declarado anteriormente. En este caso, se presenta lo que es necesario obtener para permisos de construcción y operación y para proporcionar la guía común a los usuarios del documento (diseñadores, ingenieros, operadores, vendedores, etc.).

**Tabla 4: Temas Típicos: la Descripción del Sistema**

Función:
Bases de diseño
Bases de seguridad de diseño
El plan del contrato más bajo
Códigos y normas
Descripción
Descripción general
Funcionamiento del sistema
Descripción de componentes principales
Dudas*
Referencias a las fuentes de los criterios de diseño

\*Esta sección se usa para rastrear lo indeterminado durante el desarrollo del diseño

**Diagrama de Flujo del sistema.**

El diagrama de flujo de sistema (System Flow Diagram, SFD por sus siglas en inglés) ilustra la descripción del sistema. El SFD extiende los propósitos declarados por el SD, mostrando las relaciones operacionales esquemáticamente entre los componentes del sistema mayores y determinando el diseño y variables esperadas de proceso para los modos seleccionados de operación. La Tabla 5 presenta una lista de los aspectos incluidos y excluidos del SFD.

**Tabla 5: Temas cubiertos en el Diagrama de Flujo de Sistema**

<b>Los diagramas de flujo deben mostrar a lo siguiente:</b>
Todo el equipo de mayor impacto.
Nombres de los equipos
Número de identificación de los equipos
Los “bypass” y líneas de recirculación.
Válvulas de control
Válvulas necesarias para demostrar la ruta para todos los modos
Dimensiones de la tubería
Las interconexiones a otros sistemas
Evaluaciones de equipo o capacidades
<b>Los diagramas de flujo no deben mostrar a lo siguiente:</b>
La clase de la tubería
Los números de línea de tubería
El aislamiento y válvulas de cierre
Alivio y válvulas de seguridad.
Información de la normatividad.
El informe de la clase sísmica

Es imposible generalizar todos los SFD’s. La lista anterior está sujeta a muchas variaciones de acuerdo a cada proyecto, compañía, etc.

**Diagrama de Tubería e Instrumentación**

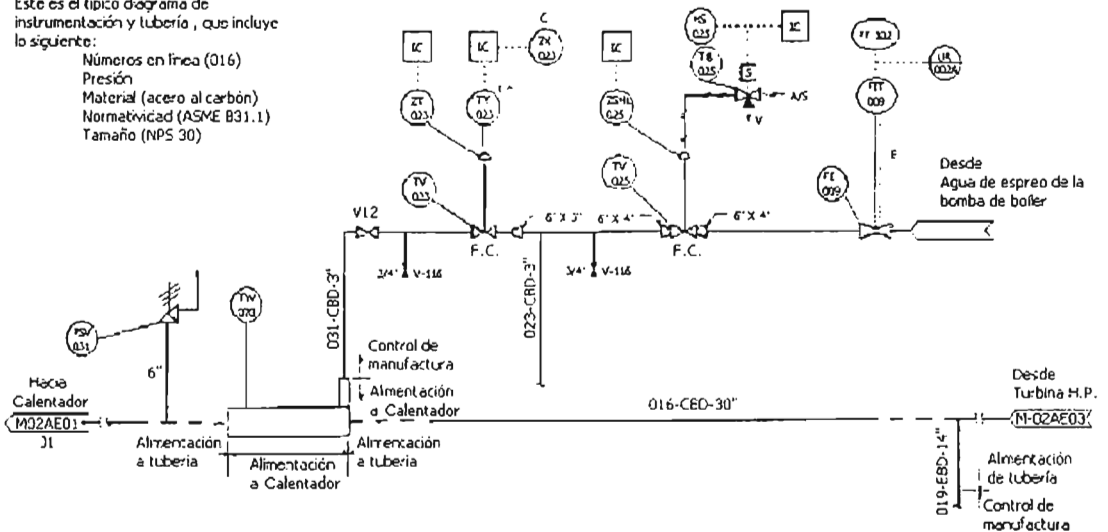
El diagrama de tubería e instrumentación, (Piping and Instrumentation Diagram, P&ID por sus siglas en inglés), proporciona una representación esquemática del proceso de control de tubería e instrumentación, los cuales muestran las relaciones funcionales entre los componentes del sistema. (Ilustración 18)

El P&ID además proporciona importante información necesaria para el constructor y fabricante para desarrollar otros documentos (dibujos isométricos o planos lay-out). El P&ID proporciona la entrada directa al campo del diseño físico e instalación de la tubería en sitio. Por la claridad, es usual utilizar el mismo esquema general de patrones de flujo del P&ID que en el diagrama de flujo.

El P&ID conjunta la descripción del sistema, el diagrama de flujo, los esquemas eléctricos de control, y el diagrama de lógica de mando. Esto se cumple mostrando toda la tubería, el equipo, los instrumentos principales, los circuitos (“loops”) principales, los instrumentos de estos circuitos, y controladores (“interlocks”) de mando (Tabla 6). El P&ID contiene una cantidad mínima de texto en las notas. El primer P&ID deberá contener el listado de los símbolos utilizados. El P&ID es además usado para la organización de arranque al preparar los procedimientos de ruptura del sistema de tuberías y de operación del sistema. La integridad y fidelidad de los SD, SFD, y dibujos de P&ID son cruciales en el éxito del proyecto.

**Nota:**  
Este es el típico diagrama de instrumentación y tubería, que incluye lo siguiente:

- Números en línea (016)
- Presión
- Material (acero al carbón)
- Normatividad (ASME B31.1)
- Tamaño (NPS 30)



**Ilustración 18: Diagrama de Instrumentación y tubería**



**Tabla 6: Conceptos cubiertos en el Diagrama de Instrumentación y tuberías.**

Equipo mecánico
Todas las válvulas asociadas con el proceso de flujo en las tuberías
Los instrumentos importantes en el proceso, incluyendo:
Las tuberías de proceso
Las aperturas y desagües
Los montajes especiales
Líneas de muestreo
Líneas permanentes de entrada y salida
La información específica aplicable al trabajo:
Nombres de instrumentos
Nombres de equipo y números
Identificación de líneas de tubería
Identificación de válvulas
Todas las modificaciones de tamaño en la línea.
Reducciones e incrementos, etc.
Dirección del flujo
Interfaces para los cambios de clase
Categoría sísmica
Nivel de calidad
Referencias de la interconexión
Señales de Entrada
Señales en computadora de la planta
Interfaces de vendedor y/o contratistas
Identificación de componentes y subsistemas referenciados a los dibujos del vendedor que no se muestran en el P&ID
La sucesión física pensada del equipo, ramificación de las líneas, reducciones etc.
El P&ID no debe mostrar a lo siguiente a menos que exista una gran necesidad de aclaración.
Las válvulas de los instrumentos.
Capacidad de los equipo.
Mandos de paro
Interruptores manuales.
Luces indicadoras.
Instrumentos primarios tubería y válvulas
Datos de Presión, temperatura. y datos de flujo
Tubería de los equipos que no tengan ninguna interfase con el diseño o construcción.
Los codos, T's y los montajes normativos similares
Extensas notas explicativas

### ***Bocetos de la tubería y Dibujos Compuestos.***

Los bocetos de la tubería isométricos son hechos, inicialmente considerando los aspectos generales y después se incluyen los detalles pequeños como lo determinen los requisitos del proyecto. Pueden incluirse en estos bocetos: partes de otros sistemas de tubería, así como estructurales, eléctricos, de control, y del sistema HVAC (en cuyo caso se llaman dibujos compuestos). Estos dibujos de la tubería forman la base para los diagramas físicos de trabajo como los isométricos. Cabe aclarar que estos bocetos no se usan para la construcción o fabricación; ellos representan la versión inicial de los computacionales siendo base de datos del diseño en el sistema CAD o cualquiera similar, el cual puede proveer los estudios de diseño más eficientemente que los métodos manuales hoy en día.

### **Segunda fase de diseño**

Con la realización del proyecto inicial de los cálculos y P&IDs, los progresos del diseño de tubería en la segunda fase, consiste en el detalle físico del diseño del sistema de tubería, análisis de tensión y materiales con la colaboración del proveedor como parte fundamental para entonces tener una oferta aprobada y continuar con la elaboración/compra de los componentes del sistema.

Los documentos típicamente emitidos durante esta fase son las especificaciones de compra, las especificaciones de diseño, las especificaciones de construcción, los dibujos de tubería ortográficos, los diagramas isométricos, los detalles de fabricación y listas de equipos.

### ***Prueba FAT***

Cuando sea posible, se deberá tratar de inspeccionar y probar los sistemas o componentes mayores de los sistemas antes de decidir la compra. Esto permitirá agilizar la solución de cualquier falla y evitará demoras al itinerario del proyecto, al descubrir problemas ya dentro de la compañía. La ejecución de la prueba de aceptación en fábrica (FAT por sus siglas en inglés), antes de la entrega del equipo a la instalación, puede adelantar tiempo del proyecto si se conduce adecuadamente, para esto alguna o toda la documentación se puede utilizar para el “commissioning” y la prueba de aceptación en sitio (SAT por sus siglas en inglés).

El FAT asegura que el equipo específico, se desempeña conforme al diseño del vendedor, y la certificación se determina al confirmar el desempeño correcto. En esta fase, todos los elementos de seguridad y calidad deberán ser examinados y documentados. Toda la documentación debe ser revisada y las anomalías registradas, todo junto con los elementos sujetos a calibración y conexión de servicios. Estos FAT's deben contribuir al estudio OQ. La inspección pre-entrega y prueba de los componentes mayores de los sistemas anterior a la entrega, también pueden contribuir al estudio IQ.

Para el caso del sistema crítico de Nitrógeno, la prueba FAT no se puede llevar a cabo sobre el equipo que se va a comprar finalmente, pero lo que se usa generalmente es la visita a alguna planta (todo coordinado por parte del proveedor) donde se haya instalado el sistema por parte del mismo proveedor, viendo entonces el sistema en operación y dando la posibilidad de implementar mejoras o alternativas para la nueva instalación.

El documento generado debe incluir la información siguiente:

Descripción breve de las características de las máquinas  
Servicios auxiliares requeridos y área requerida.

En caso de decidir la compra, los documentos que se deben solicitar son:

- orden de compra
- lista de componentes
- manuales de instalación, operación y mantenimiento
- listas de planos, refacciones, lubricantes
- certificados de materiales
- descripción y validación del software y programas de cómputo
- certificados de calibración de instrumentos

Por parte del encargado de ejecutar el FAT, se debe verificar:

- Existencia de respaldo del software
- El cumplimiento de las especificaciones de diseño de los componentes principales y su estado físico
- Los materiales en contacto con el producto.
- Los lubricantes.
- Funcionamiento de los componentes de seguridad.
- Funciones de control y operación de la máquina
- Calibración de los instrumentos de medición

Como pruebas al funcionamiento se debe probar:

- Funcionamiento en capacidad mínima y máxima de operación
- Operar un tiempo representativo de la operación normal.
- Evaluar la calidad del producto

### ***Especificaciones de Diseño.***

Las especificaciones de diseño se preparan, por parte del proveedor, para definir los requerimientos de desempeño para los servicios y materiales. Pueden prepararse para el control de calidad del trabajo de diseño o la especificación emitida para administrar los servicios contratados.

### ***Las especificaciones de materiales.***

Las especificaciones de materiales para la fabricación de la tubería deben definir el alcance de trabajo, códigos y normas aplicables, las condiciones ambientales, requerimientos de material, tipo de fabricación, requisitos de supervisión, pruebas y requisitos de documentación. Esta especificación se debe hacer en base a los documentos de diseño aplicables (por ejemplo, diagramas isométricos de tubería) los cuales regulan el trabajo.

---

---

### ***La Especificación de construcción.***

La especificación para la construcción de la tubería debe definir los códigos aplicables y normas regulatorias. La especificación además debe determinar cualquier requerimiento de prueba de calidad, exámenes de fabricación, y requisitos adicionales a los que se marcan en la normatividad. Los documentos de fabricación, también deben incorporarse en esta especificación.

### ***Los Diagramas de diseño físicos***

La práctica general de ingeniería es elaborar los dibujos ortográficos. Con el desarrollo de paquetes computacionales tridimensionales de diseño (CAD), el diseñador puede evaluar las interferencias y generar diferentes vistas que en los dibujos ortográficos se completan, así, estos pueden emplearse para la fabricación de la tubería y construcción. Para los sistemas de tubería más complejos, lo común es desarrollar por separado los dibujos isométricos para cada tramo de tubería. Para el análisis de tensión de la tubería, fabricación, e instalación, los dibujos isométricos son más fáciles de usar que los dibujos ortográficos debido a que toda la información sobre el dibujo isométrico pertenece al conducto de interés.

### ***El Análisis de tensión.***

Los análisis de tensión de la tubería es un término aplicado a cálculos que se orientan a las cargas resultantes estáticas y dinámicas por efectos de gravedad, cambios de temperatura, por presiones internas y externas, cambios en el flujo de los fluidos, actividad sísmica, condiciones ambientales, fuego otras.

Los códigos y s normales establecen el alcance del mínimos de un análisis de tensión o de estrés. Algunos prescriben las combinaciones de carga enfocados a no exceder los límites. Para los requisitos específicos refiérase a la normatividad pertinente.

### ***Diagramas de tubería “spool”***

Estos diagramas de tubería “spool” (también llamado la hoja “spool”) es el detalle desarrollado por el fabricante del isométrico, u ortográfico, para cada sección de tubería. Puede verse un ejemplo en la Ilustración 19. Generalmente, una hoja “spool”, cubre un solo “spool”, o si este consiste de un componente o varios (limitados en el tamaño sólo por envío o capacidad de manipulación). La hoja debe especificar todas las dimensiones, materiales, procedimientos de fabricación, requisitos de evaluación y requisitos de identificación aplicables. La hoja puede usarse para documentar el desempeño de las operaciones requeridas.

Es de costumbre para el departamento de ingeniería revisar estas hojas para asegurar que los códigos, especificaciones y documentos de diseño sean correctos.



fabricar los PNOortes de acuerdo con el dibujo. En el segundo caso, el ingeniero especifica la dirección de la corriente, el tipo de apoyo (por ejemplo, variable, constante, o rígido), así como la carga que PNOortará. Entonces el fabricante se encargará de preparar los dibujos detallados. Los diagramas de apoyo deben contener el mismo nivel de detalle descrito para las hojas “spool”, y como en estas, se deberá revisar a la entrega que se cumpla con las especificaciones de compra.

### ***Inspección anterior a la entrega.***

Un representante de aseguramiento de calidad debe realizar una revisión y aprobar todos los procedimientos a ser usados en el diseño e instalación de un sistema crítico. Estos procedimientos deben incluir a lo siguiente:

1. La inspección de los componentes para ambiente de alta pureza previamente limpios.
2. Los procedimientos escritos para el uso de equipo para soldar en la fabricación del sistema de tubería.
3. El personal calificado para trabajar en el sistema de tubería de alta pureza, incluyendo, la calificación para soldar
4. La prueba contra fugas de la tubería.
5. Prueba y análisis de muestras del gas de oxígeno, hidrocarbónos, y partículas.

El representante de aseguramiento de calidad debe vigilar el último análisis del sistema para verificar que se cumplen todas las especificaciones de construcción y de pureza.

### ***Desarrollo de protocolo DQ***

La Calificación de Diseño: es la verificación documentada que demuestra que el diseño de instalaciones, sistemas y equipos es apropiado para el propósito establecido.

En el desarrollo de esta fase del proyecto, se realiza el protocolo de Calificación de Diseño (DQ por sus siglas en inglés) el cual ya cuenta con la información convenida entre los Requerimientos de Usuario y proveedores.

### **Tercera fase de diseño**

Cuando la sistema de tubería se termina de fabricar y los materiales empiezan a llegar a la planta, el proyecto entra en la tercera fase y empieza la instalación del sistema.

Durante la instalación del sistema, es indispensable que las desviaciones del diseño desencadenadas por las variaciones en las condiciones en campo se controlen y asimilen por el departamento de ingeniería. Para este propósito, ingenieros y constructores tienen varias formas por las cuales se identifiquen las desviaciones y se resuelvan. Las siguientes secciones, describen algunas de estas formas. Los títulos de estos documentos pueden variar en cada compañía; sin embargo, su propósito es el mismo.

### ***Análisis de Riesgos***

Una vez que el DQ esté completado, se podrá conducir un análisis de riesgos o dictamen de impacto. La clave para una implementación exitosa de proyectos, es una buena definición del enfoque del proyecto, lo cual hace que el equipo de validación determine el grado de esfuerzo y recursos requeridos, haciéndolos enfocarse en las responsabilidades definidas. Es la función de la instalación, equipo, servicio la que determina el nivel de “commissioning” (actividad que se detallará en el capítulo siguiente) y/o calificación necesario. El mostrar el enfoque de la validación y/o “commissioning” es normalmente acompañado por la conducción de un análisis de riesgos, donde se evalúa el impacto de un sistema en la calidad del producto y se identifican aquellos componenetes críticos de los sistemas. Aquí se hará la separación de los sistemas y equipos entre aquellos que tengan contacto directo o indirecto con el producto, los que tengan impacto en la calidad del producto y finalmente los que no afecten la calidad del producto en ningún sentido.

Ejemplos de los llamados sistemas de impacto directo son los sistemas que tienen contacto físico directo con el medicamento, un sistema que ofrece datos usados para aceptar o rechazar productos, o los sistemas de control de procesos que pueden afectar la calidad del producto.

Los sistemas de impacto indirecto pueden ser los sistemas de apoyo como los sistemas de transferencia de calor, del servicio eléctrico, y de las aguas que no se encuentran en el proceso. Estas son no críticas y no necesitan ser calificadas, de cualquier forma, el monitoreo y control de cualquiera de los parámetros críticos a los que este sistema afecte, deben ser validados. Ambos tipos de sistemas requieren de “commissioning”. De cualquier forma los sistemas de impacto directo estarán sujetos a prácticas adicionales de calificación para obtener los requerimientos regulatorios adicionales.

Los sistemas sin impacto no tienen efecto directo ni indirecto y tampoco en la calidad del producto. Estos sistemas están diseñados realizando el “commissioning” siguiendo solamente las buenas prácticas de ingeniería, BPI. (Good engineering practices, GEP por sus siglas en inglés).

Para la dirección de la validación, es una buena oportunidad para utilizar el análisis de impacto basado en la significancia BPF y verificar las decisiones relacionadas con el exceso de validación.

Estos estudios deben llevarse a cabo por las personas con experiencia y aptitud apropiada para hacer la decisión informada basada en el conocimiento del producto, proceso y tipo de sistemas y componentes de la instalación.

Los responsables deberán incluir representantes del proceso, ingeniería, validación y aseguramiento de calidad con experiencia y responsabilidad en ese campo.

### ***Control de cambios.***

El control de cambios (CC), es un sistema formal por el cual el personal calificado de las disciplinas apropiadas revisan los cambios actuales o propuestos que pudieran afectar el estado validado de los sistemas, instalaciones, equipos o procesos. La intención de éste es determinar la necesidad de acciones para asegurar y documentar que el sistema se mantiene en estado validado.

Si un contratista no puede instalar un artículo de la forma que se muestra en los documentos de diseño

(o si identifican una alternativa más ventajosa al diseño), el contratista puede pedir un control de cambio, llenando la forma correspondiente identificando la condición existente, la razón del cambio, y la persona encargada de la nueva propuesta. El departamento de ingeniería entonces evaluará la condición y dará una contestación, en la misma forma. (se detallará este concepto mas adelante en el capitulo de Validación: Mantenimiento del estado validado)

### ***Reporte de No-Conformidad.***

Cuando una instalación no satisface al documento del diseño, se deberá generar un informe de no-Conformidad para documentar la diferencia. El informe será enviado al personal responsable para la evaluación y disposición. Si el ingeniero a cargo determina que la condición todavía satisface los requisitos funcionales del diseño original, se aceptará la no-conformidad. Sin embargo, si la desviación no es aceptable, el ingeniero requerirá que el objeto de la no-conformidad sea reparado o reemplazado para reunir el requisito de diseño original.

### ***Primer Arranque.***

En este punto se puede apreciar la integración y superposición de las actividades de Diseño, Construcción, commissioning y validación.

Cuando la instalación del sistema es completada, el contratista debe probar el arranque y desempeño, por lo que para esta prueba deberá estar presente el personal indicado con la documentación pertinente de "commissioning", y si se cree pertinente IQ/OQ. Cualquier deficiencia encontrada será documentada en el informe de arranque en campo que será sometida al ingeniero encargado. En el informe debe describirse la deficiencia y si posible ofrecer la acción correctiva como recomendación.

La preparación oportuna de documentos de diseño es crucial en la instalación exitosa de un sistema de tubería. Mientras se preparen en la secuencia apropiada los documentos y se tenga la información necesaria, los documentos sub-secuentes serán mejor realizados, y así se tendrá un desarrollo organizado y metódico del proyecto. En esta forma, el número de iteraciones en el proceso de diseño se minimizará y la programación y costos podrá ser controlada.

### ***Comprobación.***

La comprobación de la limpieza del sistema será requerido en varios puntos dentro de la programación del proyecto de instalación, además de la realización de la certificación al termino del análisis. Esto involucra la certificación de pureza del gas, certificación de limpieza de partículas, así como la certificación de la ausencia de fugas en el sistema.

Para asegurar que migre la mínima contaminación en el sistema de suministro de gas de -alta-pureza, el suministro de gas del sistema de tuberías debe estar lo más firme posible para evitar las fugas.

Por todo esto se han desarrollado diversos sistemas computacionales controladores del sistema de forma automática y artificial mediante monitores donde se vigilarán los parámetros críticos como, pureza de gas, y limpieza de partículas. Estos sistemas especialistas harán un análisis de fallas del sistema o harán sonar las alarmas necesarias.



Los componentes del sistema que analizaremos entonces son:

- Tanque de almacenamiento
- Vaporizador
- Tubería
- Válvulas de control

Además se puede contar con un sistema de reserva en caso de falla.

Se recomienda además contar con un equipo dentro de la empresa de “Prácticas actualizadas de buenas prácticas de manufactura”, el cual se dedicará a definir el flujo de trabajo y las políticas concernientes a la nueva instalación, asegurando se haya impartido el entrenamiento suficiente, y que exista la concordancia entre la instalación y la operación del equipo.[16][17][18] [19]

## “COMMISSIONING”

El concepto del “commissioning” surge de la necesidad de un acercamiento bien planificado, documentado y administrado, para la inicialización y traspaso de instalaciones, sistemas y equipos al usuario final; que resulta en un ambiente seguro y funcional, que cumple con requisitos de diseño establecidos y expectativas del dueño/usuario.

### **Objetivo del commissioning.**

Para una instalación nueva o en remodelación, el “commissioning” y validación son parte fundamental del éxito para la posterior validación de procesos. Antes de comenzar a validar los procesos de manufactura, se debe contar con las instalaciones, servicios y equipo de las operaciones de manufactura.

Las actividades de calificación de instalación (parte de la validación que provee documentos del equipo o sistemas auxiliares están correctamente instalados, funcionan correctamente y nos brindan los resultados esperados), y validación (establecer evidencia documentada que brinda un alto grado de seguridad que los procesos de manufactura, incluyendo edificios, sistemas y equipo producen consistentemente los resultados deseados de acuerdo a las especificaciones y atributos de calidad) establecerán la evidencia documentada de:

- Los objetivos iniciales, los servicios, equipo y procesos están diseñados de acuerdo a los requerimientos BPF
- Los servicios, servicios y equipo se han construido e instalado en cumplimiento con las especificaciones de diseño.
- Las instalaciones, los servicios y el equipo operan de acuerdo a las especificaciones de diseño
- Las instalaciones, servicios o equipo que pueden afectar la calidad del producto se comportan como se determinó en los criterios de aceptación. Esto constituye una Calificación de Desempeño (PQ) y una vez que la instalación está validada (IQ+OQ+PQ), la validación de procesos puede comenzar.
- Un proceso específico producirá constantemente un producto con determinadas especificaciones y atributos de calidad. Esto constituye una validación de proceso.

Estas buenas prácticas de Validación entonces juegan una parte crucial en llevar a cabo una operación efectiva, segura y eficiente de las instalaciones, aire de proceso, servicios y equipo. También ofrecen el medio por el cual el cumplimiento se registra, archiva y demuestra.

### **Descripción**

El “commissioning” es llevado a cabo tanto en instalaciones nuevas como en existentes ayuda a asegurar que los sistemas e interconexiones están instalados, que se ha probado su funcionalidad y que están en condiciones de ser operados y de mantenerse con buen desempeño en conformidad con el diseño original y las necesidades del dueño o usuario. El proceso se define comúnmente como parte de las pruebas de calificación del sistema y corrige los problemas que se identifiquen para asegurar que la nueva instalación empiece su ciclo de vida con productividad óptima. El “commissioning” también puede restaurar instalaciones existentes para una operación óptima. Más aún, cuando el

“commissioning” se repite periódicamente a través de la vida útil, aumenta la posibilidad de que la instalación se mantenga en un alto nivel de desempeño y operación.

Los deberes principales del equipo encargado del “commissioning” son asegurar que la reubicación dividida en fases, instalación, “commissioning” y calificación del equipo/servicios se realice de acuerdo a lo planeado, con el impacto mínimo de horarios de producción.

En contraste con las prácticas de calificación oficiales, las actividades del “commissioning” no necesitan cumplir con necesidades impuestas por autoridades regulatorias. Para la industria farmacéutica, el “commissioning” se define como sigue: “Es el proceso de asegurar que la construcción y sistemas de proceso están diseñados, instalados, funcionalmente probados, y capaces de operar en conformidad con lo pretendido en el diseño”. Otra definición es “Es un acercamiento de ingeniería bien planeado, documentado y administrado hacia la apertura y entrega de instalaciones, sistemas y equipo al usuario que resulta en un medio funcional y seguro que alcanza los requerimientos de diseño establecidos y las expectativas de los responsables”.

Los pasos del proceso de “commissioning” incluyen la documentación de sistemas, encendido de equipo, calibración de sistemas de control, pruebas y ajustes, desempeño y apagado.

La Ilustración 20: Alcance de Validación y “Commissioning” muestra la interacción e interdependencia entre el “commissioning” y las actividades de validación, y muestra los estudios de campo requeridos para validar los sistemas de instalación críticos de impacto directo, en contraposición con los sistemas de instalación no críticos y de no-impacto.

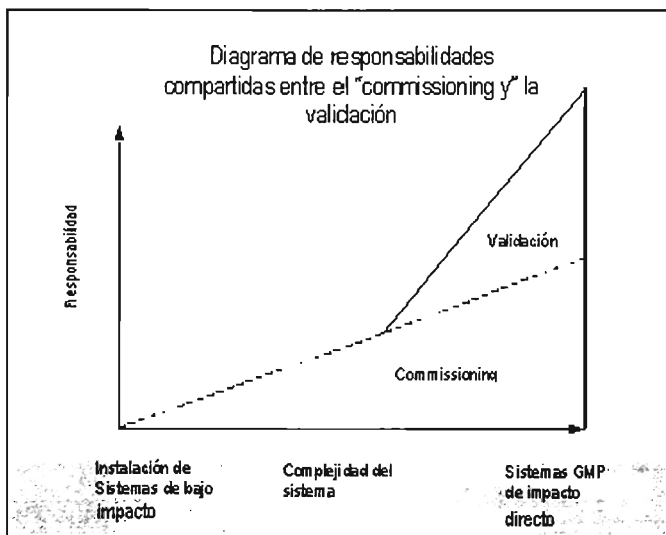


Ilustración 20: Alcance de Validación y "Commissioning"

El “commissioning” incorpora un método sistemático de pruebas y documentación de sistemas y equipos en la conclusión de la construcción del proyecto, pero previo a la validación del proceso. La ejecución del estudio de “commissioning” se efectúa entre la culminación física y la entrega al usuario o al equipo de validación y las actividades de detalles, tales como la inspección del sistema (Prueba visual), ajustes y regulaciones, pruebas (pruebas del sistema individual) y pruebas de desempeño (pruebas de sistemas combinados). Además el “commissioning” incluye varias actividades diseñadas para preparar al equipo para el estreno y validación, tales como instalación de filtros, alineación de motores, lubricación y calibración de medidores críticos e instrumentos.

El desarrollo de PNO, los procedimientos de mantenimiento preventivo (PM), y la capacitación del usuario, se deben llevar a cabo en el comienzo durante la etapa del proyecto de “commissioning”. La capacitación es un elemento ignorado por las compañías en la mayoría de los programas de “commissioning”. Pero el personal capacitado se debería volver parte del programa de calificación y “commissioning” (normalmente en el OQ). La capacitación del personal y transferencia temporal es un efecto sistemático planteado para ayudar en la operación técnica, así como la mejora del personal de mantenimiento para desarrollar las habilidades y conocimientos para el arranque y sostenimiento de las nuevas operaciones a varios niveles de desempeño.

### *Los Beneficios del “commissioning”*

El avance en la tecnología de manufactura también hace que las instalaciones sean cada vez mas y mas complejas contrayendo varias peculiaridades para su uso, calidad y eficiencia. El miedo a la pérdida financiera debido a cortes de energía obliga a las compañías a invertir en beneficios dados por el “commissioning” efectivo y programas de validación.

El proceso de “commissioning” involucra pruebas de desempeño funcionales y otros métodos de diagnóstico, documentación de los resultados de las pruebas así como también las reparaciones derivadas. Estas actividades ayudan a determinar que tan bien se desempeñan los sistemas tanto individualmente como en conjunto. Un proceso de “commissioning” extensivo confirmará que los sistemas operan propiamente, permitiendo obtener los siguientes beneficios:

- Mejorar el sistema de control
- Incrementar la eficiencia de la energía;
- Mejorar el desempeño del equipo
- Mejorar la calidad interior, la comodidad de los ocupantes y la productividad;
- Disminuir riesgos potenciales
- Reducir los costos de operación y mantenimiento

### *Valor del “commissioning”.*

Como dijimos antes, los estudios de “commissioning” implican la implementación de los servicios de manufactura, este es el elemento vital en la culminación del proyecto. Esto asegura que toda la construcción y sistemas de proceso, están diseñadas, instaladas, y funcionalmente probadas, capaces de operar en conformidad con lo pretendido en el diseño.

---

## **El “commissioning” durante el proyecto**

### ***El “commissioning” en la 1ª Fase del proyecto***

Todo proyecto debe incluir por lo menos el “commissioning” de los sistemas de servicio de la planta. Cuando la complejidad del proyecto lo justifica, se puede decidir que un consultor de “commissioning” independiente sea parte del proyecto. Cuando se requiera un “commissioning” independiente, el presupuesto del proyecto se re-estructurará para contar con este apoyo también, en los procedimientos de validación en general si es que no se cuenta con el personal capacitado dentro de la misma compañía.

Si se utiliza un consultor de “commissioning” independiente, deben proveerse los servicios a una interfase apropiada con el consultor durante todas las fases de diseño y construcción. La decisión de utilizar un consultor de “commissioning” independiente se debe hacer en etapas muy tempranas del desarrollo del proyecto, preferentemente antes de que el trabajo de diseño comience con el objetivo de obtener todos los beneficios de los servicios del consultor durante la fase de diseño. Si se utiliza un consultor de “commissioning”, el director del proyecto debe arreglar la selección y el establecimiento del contrato con una firma apropiada para llevar a cabo esos servicios. El consultor debe participar en el desarrollo de los planes del proyecto, en la revisión de planos y en la revisión, aportación y recomendación de lenguaje de los Documentos de Licitación de la Construcción estructurando los servicios de construcción del contratista y los requerimientos para el “commissioning”.

### ***El commissioning en la 2ª fase***

El director del proyecto incluirá en el contrato como “Alcance del Trabajo” y en los “Documentos de Construcción” que sean licitados; las tareas y entrega de información que sea necesaria en la ejecución del “commissioning” (que deben empezarse tan pronto como sea posible). Se deberá organizar la elaboración del plan de seguimiento del “commissioning” (Protocolo de commissioning”), además se debe estandarizar el desempeño de los servicios del “commissioning” cuando se haya terminado la instalación. El plan debe utilizar e incorporar al personal del mantenimiento de la compañía en la inspección final y en las actividades de entrenamiento de operaciones.

### ***Protocolo de “commissioning”***

Si se utiliza un consultor de “commissioning” independiente, éste tiene la responsabilidad principal en la preparación del protocolo de commissioning. Si no se ha contratado un consultor, el encargado de la validación debe tener la responsabilidad principal realizando consultas al personal de mantenimiento y de ingeniería.

La planeación del “commissioning” en el protocolo debe incluir como mínimo los siguientes puntos:

1. Descripción de los equipos y sistemas que serán probados, incluyendo el alcance de las pruebas de muestreo.
2. Las funciones que serán probadas (por ejemplo calibración, control economizador, etc.).
3. La definición de las pruebas describe las condiciones bajo las cuales las pruebas se llevarán a cabo (por ejemplo, las condiciones de diseño para climas fríos, el aire externo, etc.) y la metodología .

4. Los criterios que pueden ser medidos para un desarrollo aceptable.
5. Inspección, verificación y documentación del arranque inicial de los componentes del sistema.
6. Verificación y documentación de las pruebas del sistema, balance y establecimiento de los parámetros operacionales iniciales. Las pruebas funcionales deben verificar y documentar objetivamente que los sistemas se desempeñan interactivamente de acuerdo a los documentos del proyecto y del diseño deseado.
7. Programación, dirección y documentación de una demostración completa y del entrenamiento del personal de mantenimiento de la compañía.
8. Verificación de la recepción por parte de la compañía y una apropiada distribución de los documentos de registro del proyecto y de los manuales de operación y mantenimiento.
9. Establecimiento de los procedimientos de garantía y de los contactos apropiados.
10. Establecimiento e iniciación de los procedimientos de operación del edificio actuales y de los esquemas de mantenimiento.
11. Instalación de los equipos sin contacto y de materiales (muebles, teléfonos, equipos para los ocupantes, etc.).

### ***3ª Fase (Construcción/Instalación)***

Durante las primeras etapas de las actividades de instalación, el director del proyecto se deben reunir con representantes del personal de mantenimiento y dirección, para discutir los aspectos del diseño deseado de los componentes mayores, su operación y preocupaciones específicas para la inspección y verificación por parte del personal de la compañía. El grupo debe establecer un plan y procedimientos específicos de los puntos de inspección deseados durante la construcción.

Al término de la construcción nominal, el personal de la compañía debe realizar una inspección minuciosa a todos los sistemas y sus componentes buscando deficiencias aparentes para incluirlas en la lista de detalles por terminar del contratista.

### ***Etapas del “commissioning”***

Se debe preparar un protocolo específico previamente planeado para las actividades de “commissioning” y todas las partes participantes debe estar de acuerdo antes de la terminación de la construcción. El diseño debe incluir la descripción específica de las tareas, así como la determinación de su secuencia y programación. También se debe especificar a quien se han asignado dichas tareas.

Durante las actividades de la fase de “commissioning”, se deben hacer reuniones regulares semanales del responsable del proyecto, representantes de operación, personal de mantenimiento, aseguramiento de calidad y del consultor de “commissioning”. En dichas reuniones se deben verificar los progresos del plan y resolver contratiempos.

El “commissioning” es el elemento vital en el proceso para la entrega de las nuevas instalaciones. A menudo alterando las prácticas del “commissioning” se obtienen demoras costosas en implementación cuando los integrantes del equipo de proyecto, manejan pobremente los aspectos del “commissioning”, iniciando y reiniciando la puesta en marcha de las instalaciones. Muy seguido, los procesos de

validación tienen una gran carga de proyectos de “commissioning” sin terminar, resultando en la demora de inicio de las instalaciones.

### **Reportes de “commissioning”**

Se deben preparar reportes preliminares y finales del “commissioning” sin importar si se han contratado los servicios de un consultor independiente.

Los reportes preliminares del “commissioning” deben incluir los siguientes puntos:

1. Deficiencias encontradas durante las pruebas que no han sido corregidas al momento de la preparación del reporte y datos anticipados para su corrección.
2. Pruebas diferidas que no han podido ser llevadas a cabo hasta ese momento debido a las condiciones climáticas.
3. Las condiciones climáticas requeridas para realizar las pruebas diferidas y datos anticipados de dichas pruebas diferidas.

El **reporte final de “commissioning”** debe proveer un reporte completo de los procedimientos de las pruebas y sus resultados.

En la culminación de las actividades de “commissioning”, existe normalmente un traspaso del equipo o sistema al usuario o al equipo de validaciones, junto con la documentación del estudio de “commissioning” (por ejemplo; dibujos, documentos de diseño, procedimientos de pruebas, evidencia de pruebas en fabrica, evidencia de pruebas de campo, datos de calibración, records de inspección y manuales de Operación y mantenimiento.

Las demoras de varios meses se encuentran cuando las instalaciones no cuentan con un proceso ordenado de “commissioning” y/o traspaso.

### **Errores comunes durante el “commissioning”:**

Debemos poner atención específicamente, en la duplicación de esfuerzos y repetición de prácticas costosas de:

- Repetición de pasos de calificación durante el proceso de validación
- Calificación de sistemas que solo requieren comisionamiento
- Generación de documentación insuficiente o en exceso
- Itinerarios de proyectos excesivamente largos
- Retrasos los cuales pueden resultar en la interrupción de abastecimiento de productos o retrasos en el lanzamiento de productos

## VALIDACIÓN

La calidad es la capacidad que tiene un producto para ser utilizado y producir consistentemente el resultado esperado, esta no es un accidente, hay que planificarla e impartirla durante la fabricación de un producto; controlando las fases del proceso que son significativas o determinantes en el desempeño del producto.

Un sistema de calidad entonces lo definimos como la estructura organizacional, los procedimientos, los procesos y los recursos necesarios para la administración de la calidad, con el objetivo de prevenir riesgos, detectar discrepancias y corregirlas, mejorar la eficiencia, y reducir costos.

El desarrollo de este sistema de calidad se establece por medio de la difusión y capacitación de todo el personal involucrado; estableciendo la organización en el trabajo, determinando niveles en la documentación y los responsables de esta información y por último dando seguimiento al sistema con auditorías, que pueden ser internas o externas.

Dentro de esta planificación de la calidad encontramos la validación como parte importante de este sistema.

Históricamente, el requerimiento legal para la validación de los procesos de manufactura farmacéuticos se originó en Estados Unidos, con la agencia de Administración de Medicamentos y Comida (FDA por sus siglas en inglés), promulgando la regulación BPF(“Buenas Prácticas de Fabricación” por sus siglas en inglés) en 1979. Esto provocó un trabajo intenso de las compañías farmacéuticas para instalar programas de validación enfocados a las necesidades individuales, capacidades financieras y filosofías de las compañías. Estas regulaciones se han escrito de tal forma que dejan interpretación al usuario. Así la confusión y mal-interpretación de la industria en el enfoque y extensión de este requerimiento, ha llevado al aumento de costos durante el cumplimiento de estas BPF’s.

El costo de la validación de una instalación se determina por el tiempo empleado en documentación, desarrollo de protocolos, realización de PNO’s (Procedimientos Normales de Operación, Standardized operation procedures SOP’s por sus siglas en inglés), y el tiempo empleado en recolección de datos, trabajo en campo y análisis. Estos costos se han incrementado con los años, reflejando mas altos estándares requeridos por las autoridades, pero más se han incrementado por la ineficiente y costosa estrategia de validación por parte de las industrias. Como resultado de esto, existe una continua lucha y desafío al tratar de cumplir las regulaciones manteniendo los costos bajos y persiguiendo un negocio productivo, es interesante notar que una buena regla de dedo es que los costos de validación se encontrarán entre 4 a 8 % del costo total del proyecto para una planta farmacéutica en expansión.

### Buenas practicas de fabricación

Para la Organización mundial de la salud (World Health Organization, WHO por sus siglas en inglés), las buenas prácticas de fabricación (BPF), son la parte del aseguramiento de calidad de los productos, que son producidos consistentemente y controladamente para lograr los estándares de calidad apropiados para su uso y los requeridos para la autorización de su venta, Las BPF’s cubren todos los aspectos del proceso de fabricación: definición del proceso de fabricación, validación de los pasos de fabricación críticos, y aspectos convenientes como almacenamiento, transporte, personal de producción y calidad entrenado y calificado, instalaciones adecuadas de laboratorio, instrucciones y procedimientos escritos aprobados, registros donde se demuestre que se han seguido todos los pasos de los



procedimientos definidos: completa rastreabilidad de un producto a través de sus registros de lotificación y distribución, también cubre los sistemas de recogimiento de producto del mercado e investigación de quejas.

El principio básico de las BPF's es que la calidad de un producto se construye y no solo se prueba. Así el aseguramiento no solo es que cumpla con las especificaciones finales sino que se haya fabricado bajo los mismos procedimientos y bajo las mismas condiciones cada vez. Existen muchas formas en que esto se controla. Validación, es la parte de las BPF's que asegura que las instalaciones, equipos, procesos y procedimientos de prueba están controlados y por lo tanto producen consistentemente productos de calidad. [19]

La industria farmacéutica, autoridades, organizaciones, instituciones y corporaciones en países como Estados Unidos, Europa y Japón, están gestionando la armonización de sus normas y prácticas relativas a las BPF's. Las naciones alrededor del mundo como Australia y Sudáfrica gradualmente están adoptando estas reglas, normas y prácticas.

Así para las BPF's, debe haber además mejora continua de la calidad en las buenas prácticas de validación, formas de reducir el proceso con métodos que satisfagan las necesidades de calidad y económicas, así también los requerimientos de regulación deben reforzarse para asegurar que la industria permanezca competitiva y cumpla de manera eficiente y efectiva.

Esta tesis entonces presenta un ejemplo de validación de servicio y describe metodologías para mejorar, integrar y reducir la validación de instalaciones para lograr rutas mas cortas, identificar actividades innecesarias y contribuir con nuevos logros para reducir costos y mejorar la eficiencia.

### **Definición de validación**

La validación inició en la década de los 60's [19]. De acuerdo a la Secretaría de Salud, en la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, la definición de Validación es:

“Validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.”

Y de la misma fuente:

“Calificación es la evaluación de las características de los elementos del proceso”.

La validación va de lo utópico a lo real. Le permite a la empresa establecer un programa que le ayude a conocer la situación actual de cada fase del proceso

Como dijimos entonces, validación se define como el establecimiento de evidencia documentada que provee un alto grado de aseguramiento que un proceso dado, actuará consistentemente de acuerdo a los resultados específicos esperados. La validación/calificación aplica para pruebas analíticas, equipos, sistemas; tales como aire, vapor, gas, agua, y procesos tales como fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, etc. Los estudios de validación verifican el sistema bajo prueba, bajo

condiciones extremas esperadas en el proceso, que el sistema se mantiene bajo control. Una vez que el proceso o sistema se ha validado, se espera que se mantenga en control mientras no se hagan cambios, en el caso de que se hagan cambios, ocurran problemas, el equipo se reemplace, o se cambie de lugar, será necesaria la revalidación. Los procesos y equipos críticos se deben revalidar rutinariamente en intervalos apropiados, para demostrar que el proceso se mantiene en control.

El rol del equipo de validación, será asegurar que los requerimientos de la calificación de instalación y servicios se inter-comuniquen y conjunten. El enfoque de validación es tan extenso que se requerirá un recurso temporal emergente de validación para actividades no relacionadas con el proyecto. Así debemos decir que para muchos lugares, tal vez no se cuente con consultores locales de validación, por lo que dentro de la compañía se debe estar acostumbrado y capacitado. Todos los proyectos de validación deben ser aprobados por el departamento de QA.

El “commissioning” y calificación de instalaciones, equipo y servicios son la base de la validación de procesos. La validación de procesos incluye la consideración de conveniencia en materiales usados y el estado físico de la planta, así como el desempeño y confiabilidad del equipo y sistemas. Esto es generalmente hecho por separado del plan de calificación.

### **Buenas prácticas de Validación.**

Para poder aplicar realizar cualquier actividad de validación se requiere contar con una cultura y filosofía de trabajo en el cual se consideren los siguientes puntos:

- Un producto se considerará adulterado si no se siguen las Buenas Prácticas de Fabricación durante su proceso, sin importar cual es la calidad final del mismo. La documentación en forma completa, veraz, clara, oportuna y rastreable es la única evidencia histórica que puede demostrar que el producto se fabricó cumpliendo las Buenas Prácticas de Fabricación.
  - “Di lo que haces y haz lo que dices”.
  - “Si no esta documentado no existe, es solo un rumor”.
  - “El trabajo no se termina hasta que se termina la documentación”. “El trabajo está tan bien hecho como este documentado”. Cada empresa debe establecer sus propios procedimientos y controles de acuerdo a la naturaleza de sus productos. La calidad de los productos debe estar basada en programas que apoyen la operación de manufactura.

### **Plan maestro de Validaciones**

El PMV debe ser un plan estructurado y detallado que defina todas las pruebas, criterios de aceptación y documentación requerida para satisfacer a las autoridades regulatorias así como apoyar el proceso de validación. Basado en un dictamen de impacto, el plan define claramente también el enfoque y extensión de la calificación o proceso de validación listando una matriz de los productos, procesos sistemas y equipo afectados.

El Plan maestro de Validación, además asigna las responsabilidades para el desarrollo y ejecución de las actividades programadas.

Un buen Plan maestro de validaciones incluye:

1. Revisiones de personal responsable y aprobaciones.
2. Introducción/Antecedentes
  - Resumen ejecutivo
  - Definiciones
  - Objetivos y Ubicación.
  - Programación general.
  - Referencias a políticas relevantes, planeación de proyectos, especificaciones
- 3 Enfoque del Proyecto
  - Descripción del Proyecto (Lo que lo acompaña: Limpieza, Procesos, Equipo, Instalaciones, servicios)
- 4 Requerimientos de regulación, Políticas a seguir de cada compañía
- 5 Administración de la Validación.
  - Requerimientos generales de la validación / estrategia de implementación
  - Roles y Responsabilidades
  - Estructura organizacional.
  - Revisión administrativa y auditorias
  - Controles de Proyectos
  - Fases de proyectos.
- 6 Metodología / Alcance de la validación
  - Consideraciones en la metodología de la validación.
  - Alcance de los sistemas
  - Prioridades en la validación. Documentos “Commissioning” / Calificación de diseño
  - Verificación de instalaciones
  - Calificación de instalaciones.
  - Calificación de operación y desempeño
  - Validación de sistemas computacionales.
  - Validación de procesos
  - Validación de limpieza.
  - Validación de Documentos y sistema de numeración
- 7 Procedimientos
  - Requerimientos de documentación.
  - Modelo del ciclo de vida de la validación.
  - Proceso de análisis de riesgo
  - fase de conceptos
  - fase de planeación
  - Definición de requerimientos
  - Fase de diseño•Desarrollo de pruebas y fase de construcción
  - Revisión de construcción, pruebas de aceptación y fase de “commissioning”
  - Fase de calificación/validación
  - Criterios de aceptación
  - Sistemas de mantenimiento/ mantenimiento del estado validado
  - Fase de retiro
  - Protocolos y Reportes
  - Capacitación de Personal
  - Sistema de control de cambios
  - Justificación de las revisiones del PMV

- Administración de la documentación
- Seguridad y medio ambiente
- Recursos incluyendo compañías contratistas

### **Protocolo.**

Es una serie de instrucciones escritas mas amplias que las abarcadas en los procedimientos normalizados de operación PNO's (Standardized Operational Procedures, SOP's por sus siglas en inglés). Los PNO's son instrucciones escritas detalladas para procedimientos realizados rutinariamente en las actividades asociadas a la fabricación de fármacos. Un protocolo describe los detalles de un estudio planeado que comprende la investigación de la operación consistente de un equipo/sistema nuevo, nuevo procedimiento o la aceptación de nuevos procesos antes de su implementación. Los protocolos incluyen información de fondo, explican el análisis razonado y el objetivo del estudio, da una descripción total de los procedimientos a seguir, precisan los parámetros a medir , describen como deben ser analizados los resultados y proveen criterios de aceptación predeterminados para hacer conclusiones. Los protocolos de validación son importantes al asegurar que se toma la evidencia documentada, demostrando así que un equipo, sistema proceso o método actúa establemente en un nivel específico.

Los protocolos de validación para equipos y sistemas se dividen normalmente en tres segmentos: Calificación de instalación, Calificación de Operación y Calificación de desempeño, (Installation Qualification, Operation Qualification, Performance Qualification; IQ, OQ PQ, por sus siglas en inglés). Para sistemas y equipos, la calificación de desempeño PQ muchas veces es sinónimo de validación. Dependiendo de la función y operación de algunos equipos, solamente se requiere el IQ/OQ, Para equipo del cual la operación correcta es suficiente indicio de su funcionamiento, y que es monitoreado y/o calibrado de forma regular (ejemplos: medidor de pH , incubadora, centrifuga, congelador), las calificacione de instalación y operación son de desempeño.

Cada protocolo IQ, OQ y PQ, nos da el procedimiento específico a seguir, la información a registrar, los criterios de aceptación, la lista de materiales, equipo y documentos necesarios para llevar a cabo la validación.

### ***Protocolo Calificación de Instalación (IQ).***

Este documento debe ser escrito para el equipo de proceso y sistemas críticos, por ejemplo el sistema HVAC, la autoclave o el medidor de pH..

En el protocolo IQ debe identificarse para cada pieza del equipo o sistema, el nombre, descripción, modelo y números de identificación, localización, servicios requeridos, conexiones y los aditamentos de seguridad que necesiten ser registrados. Se debe verificar que el elemento, cumpla con las especificaciones de compra, y que todos los dibujos, manuales, lista de refacciones, domicilio del vendedor, número telefónico del contacto y toda la documentación pertinente esté disponible. [19]

### ***Protocolo Calificación de operación (OQ).***

Este documento indica la información que se requiere para proveer evidencia de que todos los componentes de un sistema o pieza de equipo, operan como está especificado. Esto involucra las pruebas de todos los componentes normales de operación, alarmas, apagadores, desplegados de pantallas, controles interactivos y cualquier otra indicación de operaciones y funciones. El documento OQ, debe proveer un listado de PNO's (o referencias al manual de instrucciones) para la operación, mantenimiento y calibración; información en la capacitación de operadores e instrucciones para cualquier prueba estática o dinámica para mostrar que el equipo opera como se espera en condiciones normales de operación. Las especificaciones y criterios de aceptación, se deben definir para todas las operaciones. El documento OQ deberá incluir información del equipo o sistema de calibración, actividades pre-operacionales, operaciones rutinarias y el criterio de aceptación. [19]

Los protocolos de calificación son normalmente presentados por escrito para los sistemas de impacto directo. Estos documentos individuales que describen el sistema bajo consideración, existencia de documentación, planes de pruebas, criterios de aceptación y formas de registro de los resultados aseguran que el sistema está instalado y opera de acuerdo a especificaciones predeterminadas. Los protocolos de IQ y OQ deberán estar combinados en un solo documento o los protocolos podrán ser guardados por separado.

Después del término de ejecución del protocolo, se requerirá la aprobación por escrito en el protocolo original para continuar con el PQ. Para esta revisión de aprobación, se deberá escribir un reporte final que resuma los resultados del IQ/OQ con el análisis de datos. Este puede ser entregado al finalizar la ejecución del protocolo PQ.

### ***Protocolo Calificación de desempeño (PQ).***

El PQ es la actividad final de calificación antes del inicio de la validación de proceso (process validation PV por sus siglas en inglés). Solo los sistemas de impacto directo estarán sujetos a PQ, el PQ integra procedimientos, personal, sistemas y materiales para verificar que la instalación farmacéutica produce lo necesario en cuanto a ambiente, equipo y sistemas. En esta etapa de la calificación, las actividades de "commissioning" están terminadas y el IQ/OQ también, todas las desviaciones han sido resueltas, los PNO's pertinentes se han aprobado y la capacitación en estas área está completa y documentada.

El documento PQ, describe el procedimiento o procedimientos para demostrar que un sistema o pieza del equipo puede consistentemente operar y alcanzar las especificaciones requeridas bajo la operación rutinaria y, con límites apropiados. El PQ debe incluir una descripción de los procedimientos requeridos, las pruebas de ejecución detalladas a realizar y el criterio de aceptación para cada prueba. El PQ, además requiere que los equipos de apoyo utilizados durante la calificación hayan sido validados.[19]

En la fase de término de ejecución del PQ; los sistemas individuales y áreas de proceso se revisan para satisfacer el cumplimiento de los objetivos del proyecto y regulaciones.

### **La calificación de operación e instalaciones.**

Ya definimos lo que es el protocolo de IQ/OQ, pero en este orden diremos que varias veces, las pruebas y actividades de calificación y “commissioning” están Inter.-relacionadas, así las pruebas hechas durante el “commissioning” podrían ser usadas como apoyo de las actividades de calificación.

La ejecución de protocolos deberá estar ligada fuertemente con la construcción del programa de construcción de tal manera que al finalizar cada sección o sistema, sean inspeccionadas y los resultados sean documentados en el protocolo de instalación.

Una vez que los resultados de la ejecución del IQ se han terminado, puede comenzar el OQ. La ejecución de este deberá estar fuertemente ligada al programa de “commissioning” de tal forma que al finalizar cada sección o sistema, estas se prueben y se documenten los resultados en el protocolo OQ. Como parte de las actividades del IQ/OQ, la relación con los sistemas de computo deben ser validados como parte de o combinación de los protocolos individuales.

Los errores típicos en las calificación de instalación son:

- Documentación:
  - No disponible.
  - Incompleta.
  - Tiene errores o se usan malas prácticas de documentación.
  - Planos no actualizados o no reflejan el sistema según esta instalado.
- Programas:
  - Instrumentos del sistema sin calibrar.(se detallara la calibración mas adelante)
  - Uso de instrumentos de referencia que no están calibrados.
  - No hay mantenimiento preventivo.
  - No hay PNO.
  - No se ha dado capacitación al personal.
  - Investigaciones poco detalladas y documentadas.
- Operacionales:
  - Servicios o energías que no cumplen con los requerimientos operacionales del equipo.
  - Cableado sin identificar.

Los errores típicos en las calificación de operación son:

- Parámetros operacionales fuera de límites especificados.
- Alarmas sin funcionar.
- No cumple con la capacidad requerida.
- Selección de la tecnología: infraestructura de planta insuficiente.

Los errores típicos en las calificación de desempeño son:No se tomo la muestra.

- No se tomo la cantidad de muestra necesaria.
- Se perdió la muestra.
- No se analizo y se daño la muestra.
- No se verifico que la muestra fuera tomada.
- No se revisaron los resultados hasta que se termino el estudio.
- Utilización de especificaciones incorrectas.

Otras Desviaciones a las Buenas Prácticas de Validación Querer validar procesos sin antes haber calificado áreas, equipos y sistemas.

- Querer justificar todo con validación retrospectiva.
  - Creer que con los FAT'S y SAT's ya no es necesario calificar o validar.
- [9][10][16][17][18][21]

### **Validación de Servicios.**

Las instalaciones asépticas farmacéuticas modernas requieren de varios servicios para mantener un ambiente apropiado, así como para mantener el funcionamiento del equipo dentro del edificio. A menos que los servicios provistos sean apropiados en calidad y cantidad, no es posible que el equipo funcione de acuerdo a los parámetros validados.

Si se asume que estas declaraciones están correctas, llega a ser necesario entonces el "certificar" los servicios para asegurar que los procesos conducidos dentro del edificio se realicen rutinariamente dentro de parámetros validados.

La certificación de servicios consiste en generalmente varias partes:

1. Definición del sistema por el ingeniero de procesos
2. Calificación de instalación
3. Calificación de la operación
4. Validación o certificación documentada desde el punto de vista de construcción así como operacional.

**Los servicios deben cumplir con especificaciones cualitativas y cuantitativas para ser satisfactorias. Los criterios actuales que se aplican varían de un servicio a otro, y se pueden incluso influenciar por el equipo particular al cual brindan servicio. Por lo tanto, es imposible presentar cualquier esquema para la validación de servicios sin introducir el comentario que todos los programas de la validación variarán y nunca habrá solamente una manera correcta de validar.**

Una compañía farmacéutica deberá tener calificado y validado lo siguiente, para las instalaciones (nuevas o modernizadas):

- Diseño de instalaciones, instalación y funcionamiento.
- Servicios de PNOorte críticos del proceso (HVAC, sistema de Nitrógeno, aire comprimido, vapor, extracción, agua, etc)
- Equipo de proceso, diseño, instalación y operación.

Finalmente el equipo de "Cumplimiento de regulación de producto/tecnología de proceso" se encargará de facilitar la transferencia de tecnología a la nueva instalación, evaluando el impacto regulatorio del equipo

### **Validación de Gases**

Los gases inertes más utilizados en la manufactura farmacéutica son los siguientes:

1. Nitrógeno
2. Dioxido de Carbono
3. Aire Comprimido (con aceite y libre de aceite)

Los puntos generales involucrados en la validación de sistemas de gases inertes son los siguientes:

1. La alimentación del gas debe ser de pureza y cantidad adecuada. El gas será evaluado por su pureza y su uso al máximo flujo debe ser menor del que el sistema pueda generar satisfaciendo los requerimientos de presión apropiados.
2. El almacenamiento del gas inerte debe ser de tamaño y materiales apropiados de modo que no sea reactivo con el gas.
3. El sistema de distribución debe ser del tamaño adecuado para proporcionar los volúmenes de gas requeridos; debe ser construido de materiales convenientes de modo que el sistema no afecte la calidad del gas y no debe ser interconectado a ningún otro sistema que pudiera contaminar el gas a transportar.

#### **Validación de un sistema de gas Nitrógeno.**

##### ***Calidad del Nitrógeno producido por un sistema de generación***

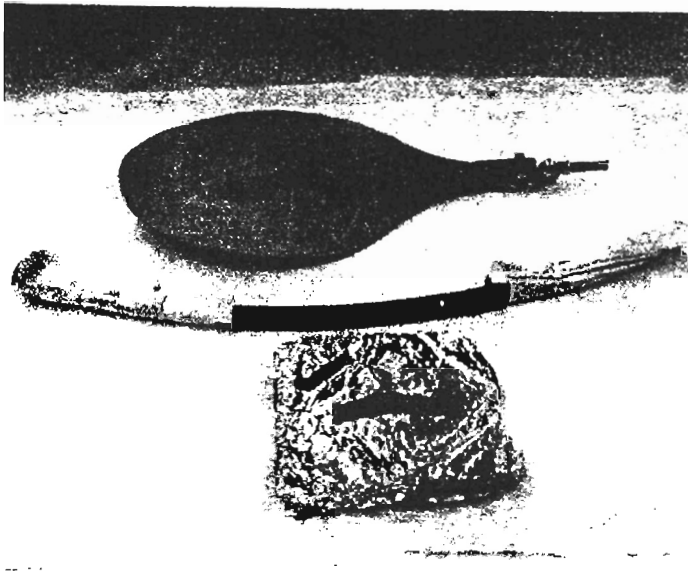
- a. Pruebe la salida del generador del gas para asegurarse de que el gas producido cumpla con las especificaciones indicadas anteriormente. Esto requiere el muestreo del gas usando un bolso de gas u otros medios convenientes y demostrar que el gas es 99% puro y que el contenido del monóxido de carbono es 0.001 o menos. Los instrumentos típicos para el muestreo de pureza del gas se muestra en los cuadros 1 y 2. El generador puede también probarse para demostrar que bajo condiciones de la demanda máxima, la calidad y la cantidad adecuadas se pueden mantener. Esto se determinará haciendo la prueba de calidad mientras que se simula la demanda máxima para el gas. La demanda máxima puede exceder la generación por períodos cortos si se utiliza un depósito grande.
- b. El generador debe cumplir las especificaciones, esto incluye la orden de compra y todo el papeleo usados para especificar el generador pedido. Esta información entonces se convierte en la base para el protocolo de la calificación.
- c. La calificación de la instalación del generador del gas:
  - i. Los servicios requeridos para la operación
    1. Servicio eléctrico (voltaje amperaje y frecuencia)
    2. Agua de enfriamiento. (volumen y temperatura)
  - ii. Procedimientos anteriores al arranque:
    1. Limpieza del sistema para quitar impurezas de la construcción reciente, lubricantes etc.
    2. Llenado de reservas de lubricante
    3. Revisión de las conexiones del servicio.
    4. Prueba de los instrumentos de seguridad (paro automático y equipo de seguridad general)
  - iii. Calibración de todos los instrumentos y medidores críticos.



1. Procedimientos de operación de calibración (PNO's) escritos
  2. Establecimiento de los estándares apropiados para llevar a cabo la calibración.
  3. Definición de los instrumentos y medidores críticos y los convenientes.
- iv. Calificación del generador.
1. Procedimientos de Operación (PNO's) escritos para el arranque y operación.
  2. Determinación y documentación de los parámetros normales de operación.
  3. Pruebas y documentación del sistema general de instrumentación y alarmas.

### *Tanque de almacenamiento*

- d. Compruebe el tanque de almacenaje para saber si hay la capacidad adecuada para que el proceso y la conformidad compren especificaciones.
- e. Compruebe que el material y la construcción se conforme con las especificaciones de la compra.



**Ilustración 21: Equipo necesario para muestreo de la pureza de gases: Todo el equipo se esteriliza antes de uso y consiste en: (i) bolso de goma tipo vejiga, (2) manguera de plástico, y (3) cuadrados del papel de aluminio.**

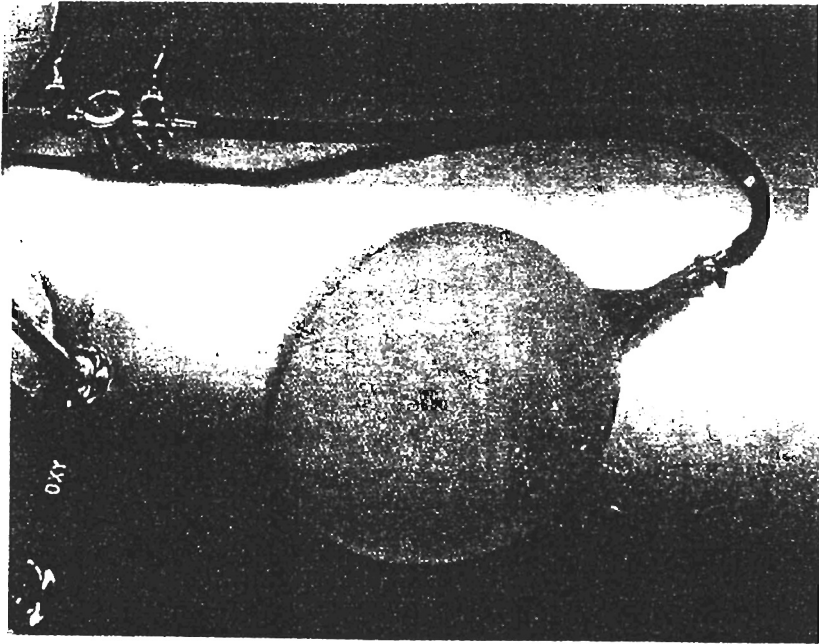
- f. Conduzca la prueba de carga de presión para determinar que el escape está dentro de lo especificado. Esto se puede conducir según especificaciones de ASME (American Society of Mechanical Engineers) usando pruebas hidrostáticas o neumáticas, o ambas.
- g. Documente los procedimientos de limpieza para el tanque después de la instalación.
- h. Compruebe y documente todos los grados de presión para el tanque y los componentes contra especificaciones de la compra.

- i. Calibre y documente todo los manómetros y sensores de presión, ambos, los de supervisión y de control.

### *Sistema de Distribución.*

#### *Calificación de instalación.*

1. Los materiales de construcción y parámetros de diseño especificados por el ingeniero de proceso deben confirmarse y documentarse.
2. Los diagramas de diseño del sistema deberán poder ser usados para rastrear el sistema construido actual así como deberán incluirse cualquier modificación durante la construcción.
3. Se probará y documentará una prueba de presión del sistema para confirmar su integridad utilizando la prueba ASME neumática o hidrostática y documentarán los resultados.



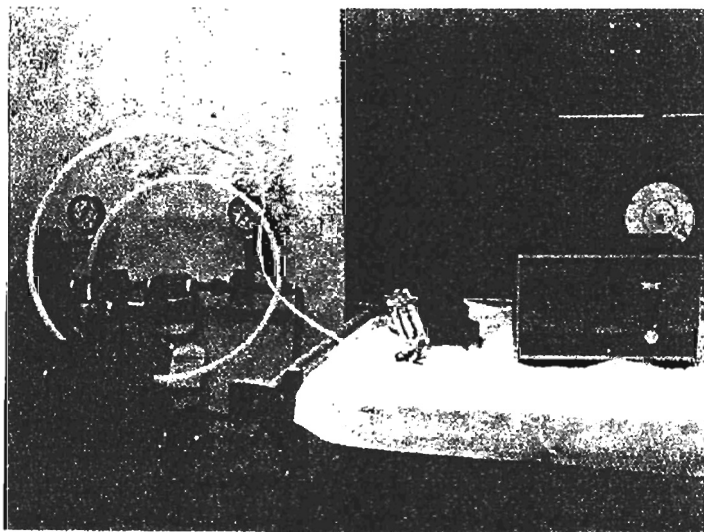
**Ilustración 22:** La técnica de muestreo para la pureza del gas: El bolso de goma de la vejiga se une al enchufe que será muestreado con la tubería estéril. El bolso se infla y desinfla varias veces para desplazar manualmente el aire residual. La válvula se cierra en el

4. Se limpia el sistema y se documentan los procedimientos usados y todas las muestras que se tomaron, se etiquetan de acuerdo a su el contenido.

*Calificación de Operación del sistema.*

Se probarán los puntos de uso para los siguientes parámetros.

1. A todos los puntos del uso se probará identidad del gas, cuenta de partículas no viables, y cuenta microbiana.
2. Se probará en varias ubicaciones (los peores puntos), la pureza del gas y el punto de condensación del Nitrógeno (Ilustración 23). Estas localizaciones son señaladas típicamente como las localizaciones más lejanas en cada rama del sistema de distribución. La prueba de punto de condensación es útil para asegurarse de que el sistema está seco, ya que un sistema mojado puede crear típicamente condiciones degradables, así como crear una condición que apoyará crecimiento microbiano. En la siguiente figura se muestra un dispositivo y la disposición de este para la medición de los puntos de condensación.



**Ilustración 23:** Dispositivo automático para determinar el punto de condensación de gases: El punto de condensación se utiliza para determinar que tan seca está la fuente del gas.

*Validación del sistema.*

Consiste en el terminar de la documentación de los varios pasos ya mencionados, junto con la repetición de la prueba operacional especificada en el protocolo de la validación (alimentación adecuada durante uso máximo, prueba de pureza en los varios puntos de condensación, cuenta de partículas no viables, y cuenta microbiana).

### ***Filtros.***

Si los filtros se utilizan en el sistema (común en los puntos del uso), deben ser probada la integridad periódicamente, y proporcionar la documentación para asegurarse de que no hay fuga de partículas. Los datos del uso y la prueba rutinaria se pueden utilizar para determinar la vida de servicio de los filtros y controlar el mantenimiento de los filtros.

[16][17][19][21][22][23][24]

### **Apertura y arranque oficial.**

Una vez que el proceso de validación IQ/OQ/PQ está completo, la planeación del arranque puede comenzar.

Las instalaciones y sistemas se considerarán aceptables para su uso siguiendo la revisión de la documentación de validación que concluye que esta ha alcanzado los requerimientos impuestos anteriormente en el plan de validación, y todas las desviaciones incurridas durante esta validación se han identificado, documentado y resuelto. La autoridad para liberar las instalaciones la tiene la unidad de QA.

La planeación para el arranque incluye la planeación de la transferencia de tecnología, capacitación de personal, logística de la materia prima, la distribución del producto final y los sistemas técnicos y comerciales. Estos elementos deben estar listos antes del arranque para asegurar la correcta operación del conjunto.

Cuando se han enfrentado los problemas necesarios durante el estudio de “commissioning”, la calificación, y la validación, usualmente la pérdida de tiempo se debe a la falta de planeación del arranque en la etapa de programación del proyecto.

### **Mantenimiento del estado validado**

#### ***Programas relacionados con la validación.***

Los programas relacionados se realizan para atender e informar en apoyo a las actividades de calificación. Las actividades dentro de estos programas se pueden manejar a través del PMV o a través de planes independientes y programas referenciados en el PMV, en general son:

- Programa de Control de Cambios.
- Investigación de desviaciones.
- Programa de Capacitación.
- Programa de Mantenimiento.
- Programa de Calibraciones.
- Programa de PNO's
- Revisiones regulares y anuales de Aseguramiento de Calidad. Programa de recalificaciones

### ***La revisión periódica, controles de cambios y revalidación.***

Para verificar el cumplimiento con los procedimientos y políticas, los sistemas validados deberían ser sujetos a las auditorías operacionales en marcha. Para la revisión de un sistema previamente validado se recomienda identificar las posibles tendencias del comportamiento del mismo. Esta revisión periódica deberá ser conducida de acuerdo a un PNO, y en concordancia con la programación establecida y documentada en la planeación de auditorías de QA. La frecuencia de las auditorías debe basarse en la importancia del sistema relativa a las operaciones reguladas. Sobre el término de la evaluación, se debe agregar un reporte de lo encontrado, incluyendo las acciones recomendadas y la correspondiente documentación de apoyo. El resultado de esta revisión periódica determinará, si fuera necesario, la necesidad y grado de revalidación del sistema.

Un estudio de calificación/validación se diseña para parámetros y mediciones definidas específicas. Cualquier modificación hace que el equipo, sistemas, procesos o procedimientos cambien estos parámetros o afectar los resultados previstos. Por lo tanto cualquier cambio se realice que después de que la validación inicial haya sido finalizada; debe ser controlado.

El "control del cambio" debe ser un proceso formal después de un procedimiento predeterminado precisado en un documento de la garantía de calidad (PNO o en el PMV). El procedimiento del control del cambio debe incluir el planeamiento y la forma de proponer el cambio; con un análisis razonado y un impacto anticipado en la función, la operación o el funcionamiento. La propuesta se debe preparar por el departamento que solicita el cambio y repasar y aprobar por QA, la gerencia y otros departamentos apropiados (equipo del control del cambio).

También se debe tener en cuenta que el efecto del cambio en el sistema/proceso bajo consideración, puede tener alguna implicación más amplia para otros sistemas y procesos de la planta, con esto; la revalidación de este y otros sistemas/procesos pueden ser necesarias dependiendo de la importancia del cambio.

El control de cambios es esencial para un buen sistema de administración del mantenimiento, y deberá encontrarse a la mano cuando se le dé servicio al sistema. Después de que un sistema se valida y se vuelve operativo, habrá cambios durante su vida de operación que pueden impactar el estado validado. Si un cambio se juzga puede afectar la validación del sistema, se deben tomar medidas apropiadas para su recalificación y/o revalidación, documentarlas y aprobarlas.

Ningún cambios se deben realizar para cualquier equipo/sistema/prueba/proceso validado-aprobado sin la revisión formal y la aprobación vía el procedimiento del control del cambio.

Un control de cambios mantiene la funcionalidad conforme el sistema evoluciona y provee un seguimiento auditable que ayuda a mantener el sistema en un estado validado.

### ***Calibración de instrumentos***

En función de mantener una correcta operación de los equipos/sistemas validados, debe determinarse para el conjunto de operaciones que lo requieran, bajo condiciones específicas; la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema para medir, registrar, y controlar, el valor representado

por una medida, y el valor conocido correspondiente de un estándar de la referencia. Así mismo, los límites para la aceptación de los resultados de estas mediciones deben ser establecidos; a esto se le llama Calibración.

La administración de esta actividad es periódica, ya que para medir, pesar registrar y controlar; los equipos e instrumentos se deben mantener y calibrar en intervalos específicos así como mantener en buen estado los expedientes. Para asegurar el buen funcionamiento, los instrumentos deben comprobarse diariamente o antes de su uso al realizar pruebas analíticas.

Además se debe indicar claramente la fecha de la calibración y del mantenimiento así como la fecha de la re-calibración, preferiblemente en una etiqueta unida al instrumento.

Para cumplir con todos los instrumentos que requieren de este servicio, debe existir una lista aprobada de instrumentos que deben calibrarse. Para cada uno debe también haber un certificado de calibración vigente con toda la información necesaria (Datos del patrón, exactitud, descripción del instrumento, error encontrado, fecha de calibración, incertidumbre, etc).

Los procedimientos de funcionamiento PNO's deben existir y estar disponibles para cada instrumento y equipo. Por otro lado, los registros de estos equipos se deben guardar apropiadamente para usarlos en cualquier validación, durante las calibraciones, mantenimiento, limpieza, o las operaciones de la reparación, incluyendo fechas y la identidad de la gente que llevó estas operaciones.

**No se puede ejecutar una calificación mientras no se haya verificado la calibración de los instrumentos necesarios.**

[24][23][22][21][19][18][17][16]

## PRUEBAS

### Valoración de las características del Nitrógeno

Debe contener no menos de 99.0% volumen de Nitrógeno.

Solubilidad. Es soluble en alcohol a 20°C y a presión de 760mm Hg; poco soluble en agua.

Ensayo de identidad. La flama de una astilla de madera ardiendo, se extingue cuando se inserta un tubo lleno de Nitrógeno.

Monóxido de carbono. Pasar 1050±50mL. De la muestra, a través de un tubo detector de monóxido de carbono a la velocidad especificada para el tubo. El cambio del indicador corresponde a no mas de 0.001%.

Oxígeno. No más de 1.0%, y determinar como se indica a continuación en la valoración.  
[25]

### ***Valoración Gases.***

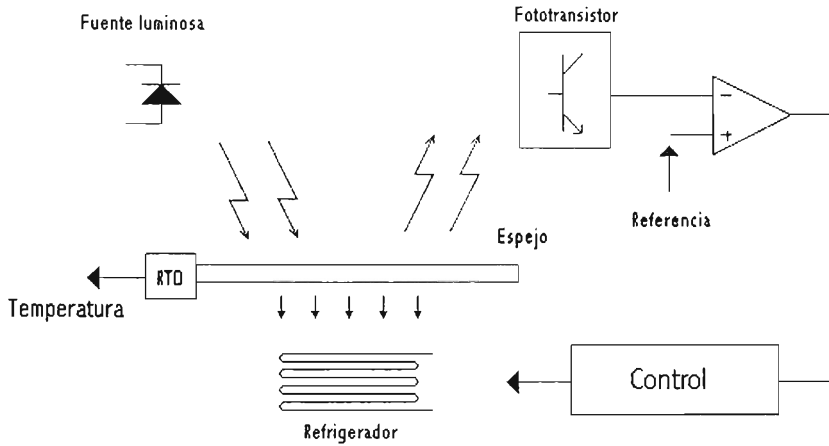
Introducir la muestra en un cromatógrafo de gases por medio de una válvula adecuada. Seleccionar las condiciones de operación de tal manera que la señal resultante del pico de referencia del siguiente procedimiento corresponda a no menos del 70%de la escala total. Preferentemente utilizar un aparato de tipo general equipado con una columna de 3.0m de longitud y 4.0mm de diámetro interno empacada con una malla molecular, preparada con un aluminosilicato metal-alcalino sintético capaz de absorber moléculas que tengan diámetros arriba de 0.5mm, lo cual permita la completa separación de oxígeno del Nitrógeno. Utilizar helio grado industrial (99.99%) como gas de arrastre con un detector de conductividad térmica y controlar la temperatura de la columna. La respuesta del pico producida por la muestra exhibe un tiempo de retención correspondiente al que produce una referencia de oxígeno-helio de pureza certificada, indicando no menos de 99.0% por volumen de Nitrógeno.

### **Dispositivos usados para medición del punto de rocío.**

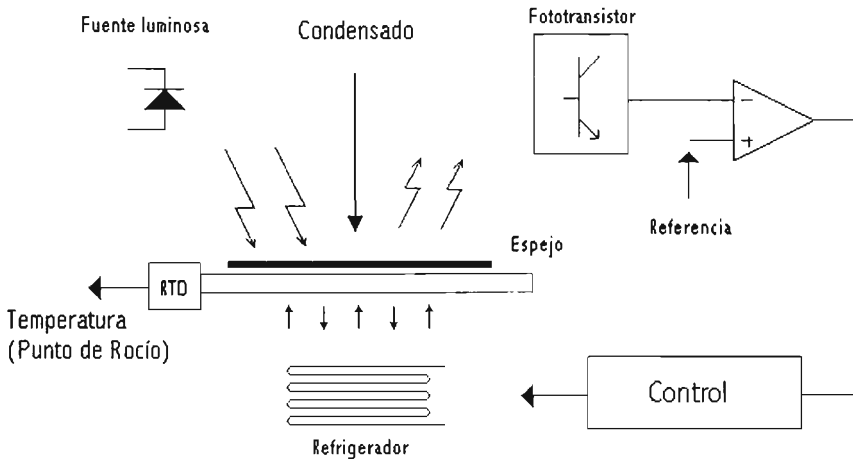
#### ***Higrómetro óptico de condensación***

El higrómetro óptico es considerado el método más preciso para la medición del punto de rocío. Esta es una medición primaria, que mide, como su nombre indica, el punto efectivo de condensación del gas ambiente y para el que se pueden con facilidad establecer estándares internacionales de calibración. El sensor contiene un pequeño espejo metálico cuya superficie es enfriada hasta que el agua de la muestra de gas condense. El espejo es iluminado por un fuente de luz y su reflexión es detectada por un fototransistor. Cuando la condensación ocurre la luz reflejada sufre una dispersión y por lo tanto disminuye la intensidad captada por el detector. Un sistema de control se encarga de mantener la temperatura de espejo en el punto necesario para mantener una delgada capa de condensación. Un PRT embebido en el espejo mide su temperatura y por lo tanto la temperatura de punto de rocío. Con el higrómetro óptico son posibles precisiones de +/- 0.2°. Ciertos equipos especiales pueden tener

un rango completo desde  $-85^{\circ}$  hasta casi  $100^{\circ}$  de punto de rocío. Los tiempos de respuesta son rápidos y la operación está relativamente libre de problemas de pérdida de calibración.



**Ilustración 24: Higrómetro óptico cuando empieza la medición**



**Ilustración 25: Higrómetro óptico cuando alcanza el punto de medición**



### ***Dispositivos usados para mediciones de PPM***

Para medir el vapor de agua en las regiones de bajo PPM se utilizan sensores electrólíticos, piezo-resonadores y ópticos. Cuando se hacen mediciones en este rango y utilizando el método de toma de muestras, en oposición a las técnicas de medición in-situ, ya que veces las condiciones del proceso, alta temperatura, presión, gases corrosivos etc., y/o cuando el tipo de tecnología del sensor utilizada imposibilita las mediciones in-situ, es vital asegurarse que los recintos para medición son herméticos, construidos con materiales no higroscópicos (por ejemplo acero inoxidable) y cuando se inicia la medición, se debe permitir un tiempo adecuado para que el sistema se equilibre y seque.

### ***Higrómetro electrolítico***

El higrómetro electrolítico normalmente se utiliza para la medición de gases secos ya que provee una performance confiable para largos períodos en el rango de bajos valores de PPM. Los sensores electrolíticos típicamente requieren que el gas medido esté limpio y no debería reaccionar con la solución de ácido fosfórico, aunque desarrollos recientes en la tecnología de sensores de celda y los sistemas de acondicionamiento de muestras permiten aplicaciones más hostiles, como pueden ser la medición de humedad en cloruro.

Los sensores electrolíticos utilizan una celda revestida con una delgada capa de pentóxido fosforoso (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), que absorbe agua del gas bajo medición. Cuando una corriente eléctrica se aplica a los electrodos, el vapor de agua absorbido por el P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> se disocia en moléculas de hidrógeno y oxígeno. La cantidad de corriente requerida para disociar el agua es proporcional a el número de moléculas de agua presentes en la muestra. Este valor junto con el caudal y la temperatura se usan para determinar la concentración de las partes por millón por volumen (PPMv) del vapor de agua. El sensor electrolítico se utiliza en aplicaciones secas de hasta un máximo de 1000 PPMv y es apropiado para el uso en procesos industriales tales como gases ultra-puros, química fina, y producción de circuitos integrados, etc. En cada uno de estos casos el éxito de estos procesos industriales depende del mantenimiento de condiciones inertes. Esto significa que un suministro continuo de Nitrógeno o argón se debe usar para purgar el ambiente de producción. Así como el mantenimiento de la pureza del gas, el contenido de vapor de agua debería mantenerse muy bajo ya que estas son las condiciones para las que el higrómetro electrolítico trabaja apropiadamente.

En resumen, el higrómetro electrolítico suministra una medición primaria y confiable a bajos niveles de humedad, pero la precisión del dispositivo depende del mantenimiento del un flujo de muestras controlado. Las aplicaciones deben seleccionarse cuidadosamente ya que ciertos gases podrían corroer y/o contaminar el sensor.

### ***Sensor Piezo-resonante***

El sensor piezo-resonante opera con el principio de equilibrio de RH donde la absorción de agua incrementa la masa de cristal lo que afecta directamente su frecuencia de resonancia.

El sensor tiene un revestimiento sensible a la humedad ubicado sobre la superficie del cristal resonante. La frecuencia de resonancia del cristal cambia a medida que el revestimiento sensitivo a la humedad

---

absorba o elimine vapor de agua en respuesta a los cambios en los niveles de humedad ambiente. Esta frecuencia de resonancia es comparada con mediciones similares en el gas seco o a la frecuencia de referencia a la que ha sido calibrado.

***Higrómetro óptico por condensación con capacidad máxima de enfriamiento***

Como se dijo previamente se dijo en la sección sobre la medición del punto de rocío/escarcha, un higrómetro óptico de condensación con múltiples niveles de enfriamiento, suplentado en algunos casos con enfriamiento adicional por aire o glicol/agua, puede alcanzar mediciones del punto de rocío a niveles menores de  $-85^{\circ}$ , lo que implica contenidos de agua de 0.25 PPMv a 1 atmósfera de presión.

## DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES.

Después de establecer los conceptos de validación, diseño y generalidades del sistema, podemos decidir cuales son los requerimientos mínimos para la calificación de instalación y operación del sistema crítico de Nitrógeno en a industria farmacéutica, estableciendo los protocolos IQ y OQ (apéndice C y D) generales, estos podrán detallarse para cada caso dependiendo de las circunstancias de las plantas.

Por otro lado debemos discutir la problemática del seguimiento de estos procedimientos en la práctica común.

Si la validación inició en la década de los 60's; ¿qué es lo que ha cambiado en los últimos 40 años?, ¿realmente las compañías creen firmemente en la validación?, ¿se está haciendo todo lo posible para llevar a cabo las validaciones lo mejor posible?, Desgraciadamente no.

Mientras la validación es un elemento muy necesario, para cualquier compañía que se encuentra bajo el escrutinio de agencias regulatorias gubernamentales, no se ha recibido el reconocimiento merecido.

Muy a menudo los departamentos encargados de las validaciones son obligados a mantenerse al margen en comparación con lo que debe ser pretendido.

¿cómo pueden los profesionistas de la validación provocar algún cambio?

¿Cómo se pueden hacer que se den los eventos para lograr una validación exitosa?

¿Por que la validación ha sido tan relegada?

¿Cómo pueden los recursos de validación distribuirse entre la planeación y la ejecución de validaciones? Como puede una compañía asegurarse de que sus recursos tiene lo necesario para completar una validación?

Actualmente el nivel de desperdicio e ineficiencia en validación se encuentra fuera de control.. Esto debido a que la mayoría de las organizaciones pierden el claro entendimiento de las razones para la validación, fracasan en el desarrollo de procedimientos que les permitan validar eficientemente, y raramente se permiten el tiempo y recursos para llevar a cabo las actividades de validación. Los planes maestros de validación (PMV's por sus siglas en inglés) se apresuran y se construyen pobremente. El contenido y presentación de documentación es frecuentemente inadecuado y el personal de validaciones son regularmente poco capacitados.

Como se ha expuesto, se puede ver que las actividades de validación conforman un gran porcentaje de tiempo y dinero en la mayoría de los proyectos farmacéuticos, y el costo de la validación y mantenimiento de las instalaciones diseñadas para cumplir con los requerimientos de c-BPF's puede ser abrumador para pequeñas compañías farmacéuticas y plantas con recursos limitados.

Basado en una investigación estadounidense, se ha estimado que se gasta para actividades de validación tanto como 75% del total en calificación de instalaciones y equipo. Las normas industriales estiman que el costo de validación de instalaciones que varían entre el 4 y 10% del total del costo de instalación del proyecto. Algunas experiencias indican además que el proceso de "commissioning" tiene un costo de entre el 2 y 4 % del total del costo de instalación. De acuerdo a lo observado, en México, el panorama no es mejor. La siguiente figura muestra un ejemplo de desglose de los costos totales.

**Tabla 7 Desglose de los costos totales del proyecto de instalación**

<b>Gastos de proyecto de construcción de instalaciones</b>	
Servicio	Porcentaje total del costo de instalación
Arquitectura/Ingeniería (1)	51.00%
Equipo	39.00%
Commissioning/arranque	1.00%
Validación (2)	9.00%
(1) Incluye la administración del proyecto y los costos de supervisión en campo	
(2) Incluye salarios, costos de traslado para evaluación FAT, y costos de documentación de la validación del equipo al fabricante	

¿Que puede hacerse para controlar el costo y tiempo de validación? Como es usual, la respuesta reside en la administración del proceso de validación. En esta sección, lo determina el lograr el éxito total del proceso, utilizando un método de aproximación integrado para optimizar las actividades de validación y “commissioning” en el proyecto. Un éxito total en el proceso sería:

- Reducir los costos de proyecto
- Reducir los tiempos programados del proyecto y en general mejorar el manejo de la programación.
- Reducir el tiempo de arranque necesario en el campo.
- Reducir defectos
- Reducir las necesidades de recursos internos al final del proyecto.
- Apego a los requerimientos por cumplir.
- Mejora en general de la calidad del proyecto.

La dirección de las actividades de validación y “commissioning” existentes se apegan a los siguientes principios básicos:

- Inicio del proyecto por evaluación del impacto de un sistema en la calidad del producto.
- Enfoque de los recursos en la calificación de sistemas con impacto directo en la calidad del producto de acuerdo a las BPF.
- Brindar de antemano los requerimientos de acuerdo al proyecto de validación a los contratistas, vendedores e ingenieros para que sean capaces de lograrlos al planear las instalaciones.
- Diseñar y realizar el “commissioning” a todos aquellos sistemas que no tienen impacto directo en la calidad del producto de acuerdo a las GEP.
- Alentar el proceso de aprobación, revisión y generación de la documentación de “commissioning”, calificación y validación.
- Integrar las actividades de “commissioning” y calificación para evitar la duplicación de trabajo.
- Adiestrar a los empleados, contratistas, consultores y cualquier otro personal de forma oportuna durante el proyecto.

Par llevar a cabo estos puntos se detalla a continuación algunas estrategias que pueden seguirse para reducir los requerimientos de recursos del proyecto, y mejorar la eficiencia de los programas de "commissioning" y validación:

#### REQUISITOS PARA UNA VALIDACIÓN EXITOSA.

##### **Entendimiento.**

Probablemente el único y más importante elemento requerido es el buen entendimiento de lo que es la validación. Este entendimiento actualmente va más allá de la definición básica y más allá del concepto "requeridas mínimas tres corridas". Este entendimiento debe ser anclado por años de experiencia práctica y conocimiento. Esto nos permitirá tomar decisiones lógicas aún en las situaciones más difíciles.

Dado el hecho de que los fabricantes deben realizar validaciones, es muy importante que la comprensión se comparta en toda la organización. Una compañía obtiene muy poco beneficio si el conocimiento de la validación se mantiene dentro del departamento de validación, y en la realidad vemos que no hay ni siquiera el concepto del término para el departamento responsable de aprobar el presupuesto de validación.

Muy a menudo, la validación se vuelve un desconocido del resto de la compañía debido a la falta de entendimiento. ¿Por qué el laboratorio no puede utilizar el equipo que se está validando?, ¿por qué no se pueden utilizar las instalaciones del laboratorio antes de terminar el análisis microbiológico?, ¿por qué las validaciones son tan caras?. Naturalmente, si la compañía completa está bien educada en lo que la validación exige, se llevará menos tiempo en defender las actividades de validaciones.

El buen entendimiento se debe diseminar a través de la organización entera. Por supuesto se deberá comenzar con el grupo encargado de realizar las validaciones. Al final, es la responsabilidad de la compañía de comprender la importancia de asegurar que este entendimiento sea compartido entre los grupos clave.

##### **Comunicación.**

Uno de los mejores métodos de mejorar el entendimiento de forma general, es a través de la comunicación. La comunicación es esencial para cualquier actividad que requiera mas de un recurso para completarse. Es de esperar que este punto sea entendido considerando que realizar una validación exitosa involucra varios departamentos.

¿cuándo se planea comenzar la validación de la unidad?

¿qué recursos va a requerir?

¿cuándo serán aprobados los protocolos?

¿en que sitios se hará el muestreo?

Estas preguntas son las típicas que pueden ser resueltas con la comunicación entre departamentos. Una de las claves para una comunicación efectiva es determinar la forma apropiada de conducir esta

comunicación. La mayor parte de las organizaciones se comunica a través de una o mas de los siguientes métodos: conversaciones, métodos, juntas periódicas, sesiones de capacitación.

Mientras se utilice cualquiera de los métodos mencionados, la comunicación será mejor.

### **Experiencia.**

Una compañía debe tener recursos en la sólida experiencia en validación, con el fin de que su programa de validaciones se cumpla exitosamente. Si la persona encargada nunca ha tenido la responsabilidad de realizar una calificación de instalación de una bomba, será capaz de ejecutar la calificación de operación?, lo mismo ocurre con la persona encargada de planear o ejecutar las validaciones.

El punto es que a mayor responsabilidad encargada a una persona, la mayor experiencia que tendrá. Así mismo se incrementará el conocimiento, entendimiento y lógica. Por ejemplo, un repetido recurso de validación al encontrar una falla, es que se repita el estudio por completo. Así, al trabajar con esta serie de eventos, dará mayor experiencia para resolver los problemas.

¿Es razonable esperar inexperiencia de la gerencia para obtener validaciones exitosas?

No en la mayoría de los casos, De cualquier forma con la consultoría adecuada, se puede llegar a tener varios éxitos.

### **Enfoque y cooperación.**

Porqué se necesita la cooperación del personal para llevar a cabo las validaciones?

Primero debemos comprender entonces los varios departamentos que a veces interactúan a lo largo de la ejecución/programación/organización de la validación: Contabilidad, Control de calidad (QC por sus siglas en inglés), Ingeniería de proyectos, Ingeniería de procesos Aseguramiento de la calidad (QA por sus siglas en inglés), Metrología, Mantenimiento, Regulatoria, etc. Con esto asumiremos que estos departamentos tendrán cierta prioridad.

¿Y que tan exitoso sería este grupo?

Si alguien falla al aprobar el protocolo o muestrear, el costo de la validación aumentará de manera notable. ¿Porqué?, por que se requerirá mas tiempo (buscando aprobaciones, escribiendo la explicación de la falta de muestra) Así, la cooperación es esencial y crítica y por lo tanto cada persona deberá estar al tanto de sus tareas y cooperar al 100%.

### ***Participación del usuario y responsable.***

Los sistemas de impacto directo demandan cercana implicación de el usuario y/o grupo responsable. Donde los usuarios finales apropiados deberán involucrarse en las auditorias al vendedor para evaluar los posibles vendedores y en los FAT de los sistemas anteriores a la entrega.

El proceso de integración a la calificación/validación deberá también cambiar la forma en que los protocolos se ejecuten. Es beneficioso hacer que aquellas personas que vayan a ser parte del sistema operativo y de mantenimiento, parte del procedimiento de validación, debido a la experiencia y entendimiento que ganarían. Producción e ingeniería deberán ser responsables de asegurar el entendimiento de las pruebas mecánicas, eléctricas y de funcionalidad de control y para asegurar que la documentación cumple con los estándares de ingeniería de la compañía. La validación entonces revisará

mucha de las actividades de calificación, en lugar de realizar por si mismos el trabajo. Esta postura será también valiosa cuando sea necesario revalidar debido a los cambios o modificaciones del sistema.

***Estructurar el equipo de proyectos apropiadamente y definición de los roles y responsabilidades.***

Las compañías farmacéuticas típicamente requieren recursos considerables en términos de tiempo, dinero y personal para validar una instalación BPF. Esto puede ser una tarea abrumadora para una compañía pequeña con recursos limitados. Por esto, los aspectos fundamentales de la administración de proyectos, tales como la organización el equipo, establecimiento de responsabilidades, roles y expectativas, monitoreo del desempeño, especialmente el proceso de "commissioning", y la toma de acciones correctivas, son retos constantes en el administrador del proyecto para alcanzar el costo, programa y calidad. La toma de la ventaja de este método integrado, y subsecuentemente controlar el costo, requiere un equipo multidisciplinario, planeación efectiva y comunicación, dirección y apoyo al plan de validación. La administración de proyectos debe ser capaz de manejar sus propios recursos y tiempo y el tiempo y recursos de cada miembro del equipo de proyectos, mientras sobre-pesa las necesidades de la organización contra las necesidades del proyecto.

La representación del equipo de proyecto debe basarse en el enfoque del proyecto, requerimientos de recursos y responsables clave vinculados por el resultado del proyecto. Los miembros individuales del equipo, necesitan entender los roles, responsabilidades y niveles de autoridad para ambos líderes de equipo y otros miembros del equipo. Además deben apreciar como el equipo debe ser manejado (frecuencia de juntas, reportes, comunicación, resolución de problemas, etc). Funciones típicas y roles que construyen un equipo de proyectos, incluyen: responsable de proyectos, administrador del proyecto, ingeniería y mantenimiento, construcción, líder de "commissioning", operaciones/producción, validación, QA, QC, Seguridad, compras y dibujantes.

Para reducir el proceso de validación, es crítico el formar el equipo de validaciones desde el inicio del proyecto. Esto asegurará que todos los requerimientos de validación sean integrados en el diseño y especificaciones del proyecto. Los conceptos principales de calificación de proyectos y la información que necesita ser capturada y documentada está identificada para asegurar la culminación de todas las responsabilidades de validación a tiempo y de forma efectiva. También se debe asegurar que la mayoría de los individuos mayormente calificados técnicamente, sean lo líderes, por ejemplo en los estudios de calificación de equipos. Los elementos individuales del equipo de proyectos necesitan estar relacionados fuertemente en el proyecto para lograr el verdadero conocimiento del uso pretendido, diseño y características operacionales de los sistemas relevantes.

Para que la validación sea completamente integral en el proyecto, debe ser también la responsabilidad de cada miembro del equipo de proyectos, el asegurar que cualquier trabajo realizado, este deba ser realizado con la validación como punto final en mente. Esto mantendrá en curso las actividades de validación donde sea posible, de forma que la validación no duplique el trabajo realizado por otras disciplinas, ayudando a identificar las áreas que están incompletas y sin aprobación, y colectando datos relevantes.

### **Recursos**

En realidad no importa cuanto conocimiento, experiencia y entendimiento tenga una compañía si no asigna los recursos suficientes para llevar a cabo las validaciones.

¿A que nos referimos con recursos?

Por supuesto nos referimos al personal que planeará y ejecutará, el equipo que se utiliza para validar, materiales y laboratorios para realizar los análisis y el TIEMPO para realizarlas. Las validaciones pueden comenzar, pero no siempre terminarse con la falta de cualquiera de estos recursos.

### **Presupuesto**

Es importante comprender que las validaciones deben ser realizadas hasta la culminación. Normalmente se limita con personal que no tiene la apreciación de lo que se requiere para llevar a cabo la validación, Además es importante entender que las validaciones cuestan. Una regla de dedo ha sido que el equipo para realizar las calificaciones que son parte esencial de la validación, cuesta entre 10 y 20% del costo total ¿De donde provienen estos costos?

Normalmente se relacionan con el tiempo para realizar lo siguiente:

- Investigación y adquisición de información.
- Juntas de organización.
- Planeación
- Realización del protocolo
- Ejecución del protocolo
- Solución de problemas
- Conjunción del esfuerzo.

Consideremos cómo se fundan los proyectos dentro de las corporaciones.

Cada departamento debe preparar un presupuesto anual para gastos anticipados. Es muy importante que los costos anticipados se compartan con los altos directivos, para asegurarnos que existe un correcto capital. Ahora consideremos la validación desde un punto de vista corporativo, cada uno de estos elementos y la lista de actividades anterior y veremos que cada uno necesita tiempo, y por lo tanto tiene un costo asociado.

### **Planeación.**

Teniendo en cuenta lo importante de la planeación en cualquier equipo deportivo, podemos ver que la organización de las validaciones dentro de muchas compañías, involucrarán varios departamentos y disciplinas. Estas disciplinas necesitan un plan para conseguir una buena sinergia. Además este plan debe ser comunicado para aceptación y cumplimiento.

¿Cuándo recibirá el laboratorio las muestras?

¿Cómo se deben manejar las desviaciones?

¿Cómo se deben monitorear las cámaras de temperaturas?

¿Cuándo ocurrió el primer evento?

¿Se requerirá mayor personal de manufactura al realizar las validaciones?

Es esencial que el líder de la validación, sepa las respuestas a las preguntas anteriores asegurándose que estas sean compartidas en sesiones de pre-validación previas.



### ***Realizar un análisis de impacto temprano en el proyecto.***

Es imperativo que las compañías nuevas en validación, y con recursos limitados, establezcan un método razonable a la validación de instalaciones. Un error muy común para muchas es la situación de reconstrucción, y las compañías que inician normalmente no cuentan con los recursos para realizar esto, así que se necesita un método de "ahora o nunca". Basar el nivel de documentación y validación en la complejidad del sistema o instalación, recursos con los que se cuenta y los riesgos/costos potenciales. El realizar el análisis de impacto e identificar el impacto directo o los sistemas o procesos críticos por BPF's para la validación puede enfocar los recursos en los sistemas de impacto directo en la calidad del producto. Esta determinación debe ser integrado en toda la programación del proyecto, y hecha por todos los que tengan la experiencia y capacidad para tomar una decisión informada. Los sistemas de impacto indirecto o sin impacto y sus componentes no estarán sujetas a calificación, pero serán diseñadas, instaladas y con "commissioning" de acuerdo a las BPI solamente. Las decisiones relacionadas al exceso de validación utilizando este análisis de impacto son la mayor oportunidad para reducir la validación, de forma que las decisiones analizadas racionalmente se tomen, documenten y aprueben por el personal adecuado.

### ***Desarrollo de un buen plan maestro de validación.***

Si la validación será integrada en el proyecto, esta debe tener el mismo estatus que otras actividades dentro del programa del proyecto. El desarrollo de un buen plan maestro de validación, detallando el enfoque del trabajo y programación asegurará que la validación es integral en el proyecto, con el mismo estatus que otras actividades dentro de la programación. El uso del PMV es una forma eficiente de reafirmar que se han comprendido los requerimientos de validación y de acordarlos por todos los involucrados. El proceso de integración debe comenzar cuando el los atributos de diseño conceptual se transforman en los diagramas lay-out, hojas de datos de equipos y diagramas de flujo de proceso. El PMV debe delinear la filosofía general de validación y el alcance a usar durante el proyecto incluyendo lo siguiente:

- El análisis razonado de la calificación y estrategia (También debería incluir la estrategia del "commissioning" y planeación pero esto es poco común)
- Una lista describiendo la instalación, equipo, controles y sistemas.
- Una secuencia de prueba integral con el programa en general de la construcción, "commissioning" y arranque, en concordancia con el PMV
- Los requerimientos de documentación para el proyecto.
- Las responsabilidades claves dentro del proyecto.

Por todo esto, el PMV, es la clave que determina las pruebas y documentación requerida para la satisfacción de las autoridades regulatorias. Este documento será el tratado en común con todas las partes, y por tanto el originador de la integración y misión en común del equipo de proyectos.

El PMV debe volverse un documento útil, periódicamente actualizado que refleje las condiciones actuales de diseño.

### ***Integración de Programas de validación dentro del Programa general del proyecto.***

El administrador del proyecto, debe asegurar el desarrollo del plan de "commissioning" y validación como parte integral de la planeación integral y programación. La integración de la validación dentro del

programa, puede ahorrar tiempo y dinero. Estos programas integrales deberán ser desarrollados con la colaboración de los equipos de validación y construcción, y mantenida y revisada regularmente.

El IQ/OQ deberá ser conducido como parte de la culminación física de la instalación, por lo que el vincular fuertemente el IQ/OQ con el enfoque del contratista, incluye el ““commissioning””. Para evitar la inconveniencia de descubrir los problemas básicos y su rectificación, se recomienda que todos los sistemas se prueben informalmente anterior a la fase de IQ/OQ. Esto ayudará a suavizar la transición entre el IQ y el OQ minimizando el número de cambios durante estos.

La programación del PQ es particularmente crítica, ya que esta es la parte crítica de la validación por el consumo de tiempo que lleva. Esta programación debe tener en cuenta cualquier pre-requisito que deba lograrse antes de la ejecución del PQ, (tales como el ““commissioning”” de todos los sistemas de apoyo, disponibilidad de PNO's, interdependencia entre los sistemas). El protocolo PQ a menudo tiene el mayor escrutinio del equipo de aprobación, y esto provoca un proceso mayor en la autorización, por lo que se debe permitir una mayor cantidad de tiempo para esta actividad.

#### ***Integración del “commissioning” con las actividades de validación.***

Existen ventajas de tiempo, dinero y calidad en la integración de muchas funciones llevadas por los recursos capaces, tales como el contratista de ingeniería y los equipos de validación. Una gran parte del trabajo de validación, que tradicionalmente se ha llevado a cabo por separado del trabajo de ingeniería, se puede asociar con la ingeniería y “commissioning” de la instalación, integrado en el ámbito del proyecto. La responsabilidad para la ejecución pertinente y apropiada, se vuelve de forma combinada entre los equipos de validación e ingeniería, de forma tal que se vuelvan indispensables los unos de los otros, reduciendo el tiempo empleado en la validación y en la implementación de producción. El uso de un equipo experto multi-disciplinario asegurará que se ejerce la mejor práctica y se evita la duplicidad de actividades.

La documentación del “commissioning” puede ser un muy útil estudio para la validación si se mantiene consistentemente en apego con los mismos requerimientos de c-BPF's y calidad.

La integración de las actividades DQ,FAT,SAT y “commissioning” a las actividades de validación y calificación pueden controlar los costos de validación. Los instrumentos y equipos pueden verificarse donde el vendedor durante el FAT y PDI. Esto reduce las demoras que provienen de la identificación de problemas que se cuentan una vez que el equipo está entregado. Si estos componentes no se alteran o desmantelan de alguna forma para su transportación, estas revisiones, si se documentan bien, pueden utilizarse para las actividades de calificación de SAT.

Para el OQ, se puede acortar la duración de las pruebas, identificando los criterios operacionales que requieren pruebas anteriores a la instalación, servicio o equipo utilizado en producción, y planeando un programa eficiente.

Si el FAT se ejecuta para equipo como alarmas y apagadores, algunas de estas pruebas se pueden realizar donde el vendedor, o bien como parte del “commissioning” y el OQ apoyarse en ellas.

El desempeño de las pruebas llevadas a cabo como parte del “commissioning” pueden contribuir al PQ si se realizan de acuerdo a las prácticas calificadas.

Por todo esto, si el método integrado se utiliza, las inspecciones, documentación y ciertos trabajos de ejecución se realizan por el contratista o vendedor, entonces el enfoque de la validación se puede reducir a la revisión, monitoreo y recopilación. La integración del "commissioning" y márgenes de calificación, minimizan los requerimientos de recursos y reduce el esfuerzo de validación bajando el número de protocolos y reportes.

#### ***Separación de los programas de verificación de los protocolos de validación.***

Los programas relacionados se tienen para proveer la asistencia e información en apoyo de las actividades de validación, por ejemplo seguridad, PNO's capacitación procedimientos de mantenimiento y calibración. En lugar que estas actividades de los programas sean canalizadas y administradas a través del PMV, deben manejarse bajo la responsabilidad del equipo de "commissioning" representado por ingeniería, EHS, capacitación y escritura técnica. Esto significará que estos programas necesitarán establecerse en un inicio en la vida del proyecto. Esto reducirá el alcance de la validación dividiéndola en protocolos individuales de calificación.

La seguridad es un requerimiento necesario en todos los sistemas. Esta puede ser manejada en una forma similar al programa de calificación, y el equipo de proyectos puede desarrollar un plan específico de seguridad al proyecto durante la planeación de la construcción para así administrar la seguridad.

Los PNO's se establecerán para asegurar que las actividades se realizan consistentemente cada vez. Estos además juegan un papel importante en el mantenimiento del estado validado del sistema. Es recomendable establecer un programa de PNO's de forma temprana en el proyecto. Un equipo del proyecto puede ir escribiendo los PNO's de la operación detallada, mantenimiento, forma de inicio de acciones, equipo de calibración, así como para la limpieza de las instalaciones y equipo. Estos deben ser preferentemente escritos y finalizados anteriormente a la fase PQ.

La capacitación se enlista como un requerimiento en cumplimiento de las BPF's. El proyecto de entrenamiento así como el entrenamiento en curso durante la instalación, se puede administrar dentro del programa de entrenamiento. El proceso general del proceso PQ se puede reducir si se instaura el programa de capacitación apropiada. Los factores clave que deben ser canalizados en la capacitación del personal en un sistema nuevo, incluyen: diagrama de seguimiento del producto y del personal, procedimientos, operación y mantenimiento aplicables al sistema/equipo, documentación de acuerdo a las BPF's de la capacitación, monitoreo ambiental, limpieza y muestreo, y controles de cambios.

Los componentes que se han determinado críticos para la calidad del producto, tendrán calibraciones y mantenimientos más seguidos en la programación. De esta forma estos programas son clave en el mantenimiento de los sistemas de impacto directo en un estado validado y controlado. El proceso de establecer procedimientos claros y entendibles y llevar a cabo un diagnóstico crítico formal, nos permitirá manejar las actividades de mantenimiento y calibración para concentrar los recursos donde más se necesiten. De esta forma la calibración de instrumentos críticos se verificará en el IQ antes de continuar cualquier prueba de calificación, para asegurar que los resultados de las pruebas del OQ son válidos. Esta verificación, en conjunto con los certificados de calibración y procedimientos, proveerán la evidencia documental requerida para demostrar que el sistema opera en estado controlado.

### **Capacitación.**

El entrenamiento es esencial para cualquier validación, aun cuando el grupo encargado de las actividades normales sepan realizar sus actividades, es posible que no sepa muestrear en un punto nuevo, por lo cual requerirá la capacitación. Normalmente esta comienza con el personal de validaciones. Es esencial que el líder del proyecto de validación inicie, facilite, coordine y comunique las necesidades de capacitación. En algunas compañías la solución es que los recursos de validación provea el entrenamiento como se requiera.

Actualmente el requerimiento va más allá del acto de enseñar. La regulación requiere documentación apropiada organizada para probar que los recursos clave se han puesto en marcha gracias al entrenamiento necesario. Así la documentación debe incluir la identificación apropiada del empleado, descripción del curso y la fecha en la cual ocurrió el entrenamiento.

### ***Procedimientos normalizados de operación (PNO's)***

Los PNO's registran las actividades que ocurren rutinariamente en una organización. Los departamentos encargados de actuar bajo estos PNO's deben estar capacitados en los mismos. Muchos PNO's se basan normalmente en las validaciones. En muchos casos, los borradores de los procedimientos de los equipos se realizan en las fases iniciales de calificación y se concluyen al finalizar el OQ. Un caso particular sería el PNO para el set-up y operación de un nuevo equipo. A menudo, el manual del vendedor nos dice como se opera. En la fase de OQ, es normalmente transcrita para su uso en forma de borrador de PNO. Una vez que los pasos OQ se completan, el resultado debe ser el PNO terminado, aprobado capacitado e implementado en el uso rutinario.

Lo esperado es que estos PNO's se terminen antes de que el equipo se utilice apoyando así el proceso de validación.

### ***Adopción de procedimientos formales de "commissioning"***

Dependiendo del sistema, el "commissioning" debe ser el precursor de la calificación del equipo y finalmente del proceso de validación para los sistemas de impacto directo. O bien, la actividad final para sistemas de de impacto indirecto. Si el "commissioning" no se realiza de forma adecuada, los ajustes que se deberían haber registrado en las hojas de "commissioning", se volverán no-conformidades en la etapa de IQ/OQ. Lo cual no es deseable debido a la prolongación en la validación y a lo concerniente a las auditorías.

Los beneficios de implementar procedimientos formales de "commissioning" en los proyectos de construcción de instalaciones son:

- La verificación de que el equipo que se tenga corresponda con lo que se compró, implementando los procedimientos de inspección que verifiquen que todos los sistemas y equipo sea provisto, instalado y pueda operarse como está especificado.
- Asegura el desempeño del sistema diseñado probando este y sus componentes en todos los modos de operación, verificando la integración apropiada con los demás sistemas.
- Maximiza la eficiencia operativa del sistema, asegurando que los intentos operacionales y diseñados están completamente entendidos e implementados.

- Minimiza la pérdida por uso, por apagado, y la inconveniencia de los usuarios al asegurar que cada sistema se utiliza en línea de forma previa al apagado.
- Evita las responsabilidades financieras reduciendo las posibilidades a fallas de sistemas críticos.
- Reduce los costos de mantenimiento y mejora las responsabilidades de mantenimiento, capacitando al operador en sesiones de precaución y proveyendo los manuales de operación y servicio necesarios.
- Determina mayores ahorros en costo si los protocolos de "commissioning" se integran propiamente al plan de validación general.

### *Control de calidad (QC) /apoyo del laboratorio*

Durante la mayoría de las validaciones se requieren pruebas de laboratorio, en la mayoría de estos casos estas pruebas se realizan por el grupo de control de calidad.

En la mayor parte de las organizaciones, QC(Control de Calidad - Quality control QC por sus inglés) enfrenta la responsabilidad para desarrollar y validar los métodos analíticos usados), además se espera que provea los resultados de forma pertinente. Muy a menudo la espera de resultados detiene el proyecto de validación. ¿Por qué?, por que las validaciones se basan en los resultados obtenidos.

En consecuencia la participación de QC se requiere en la preparación del protocolo. Si el laboratorio QC pierde organización, competencia técnica, métodos apropiados, etc se deberá contratar laboratorios a parte por contratistas.

### *Apoyo de Aseguramiento de Calidad (QA)*

La calificación puede ser grandemente impulsada y reducida por la inclusión temprana de QA, para asegurar que el conocimiento, experiencia y término de las áreas tipo BPF, expectativas regulatorias y tratos industriales se incorporen en el proyecto desde los conceptos de diseño hacia delante.

Todos los recursos de validación podría no ser lo mejor para los procedimientos, por lo cual deberán revisarse los protocolos antes, durante y después de su ejecución.

Esta inclusión asegura que las prácticas de calidad apropiadas sean adoptadas tempranamente en el proyecto, y asegura que lo requerimientos regulatorios y las expectativas, se tengan y cumplan. La aplicación práctica de los requerimientos regulatorios es la clave de la administración de la reducción y eficiencia de las actividades de calificación. QA entonces provee los implementos para el análisis de impacto, provee la retroalimentación y provee planes y protocolos utilizados para llevar a acabo las actividades de calificación, resultados y conclusiones.

Esta vigilancia deberá ser hecha contra PNO's internos y regulaciones externas. El objetivo es que QA revise los conceptos de cumplimiento y con esto se prevenga cualquier percance auditable. Si algún auditor descubre el incumplimiento de puntos requeridos, será responsabilidad de QA. Se debe comprender que un buen recurso de QA, usualmente no es un recurso que a otros departamentos



operativos les agrade, de cualquier manera el valor del buen organizamiento de validaciones no debe minimizarse.

Durante la fase de ingería del proyecto, QA puede auditar el equipo aprobado y el sistema de servicio instalado para verificar que se cuenta con la calidad necesaria de los sistemas y asegurar por tanto la calidad del producto o servicio. Parte del concepto de integración involucra además la auditoría del diseño y actividades de construcción para el cumplimiento de las BPF's, verificando la documentación y manteniendo una observación cercana en el proceso de instalación en la etapa de la construcción del proyecto. QA debe revisar y aprobar la documentación del "commissioning".

También deberá existir la documentación de control de cambios apropiada durante el periodo de edificación del proyecto, y a través del tiempo de validación después de que el proyecto se completa. La unidad de QA debe rutinariamente involucrarse en la administración de cambios de ingeniería cuando los cambios sean de impacto en algún dictamen, cambien el concepto del diseño, o se desvíen de la especificación del usuario original.

#### ***Importancia de la Documentación, Administración de la documentación y Proceso de aprobación.***

La implementación de la documentación de validación es una parte esencial para cualquier programa de validación. De hecho la documentación comienza el proceso de validación. Para el trabajo de validación que se integre en el proyecto, el trabajo den papel, se debe guardar para lo necesario en validación. La validación debe ser lógica, estructurada, verificable y sobre todo, correctamente documentada. El más grande problema para los autores de protocolos es la pérdida de información y tiempo. Estos problemas son usualmente debidos a la pobre integración de la validación dentro del proceso del proyecto, los requerimientos de validación no escritos en las especificaciones de diseño, los requerimientos no acordados con el contratista/vendedor de equipo, identificación tardía de los componentes. (por ejemplo los requerimientos de calibración) que debieron haberse incorporado en los documentos de diseño y los puntos BPF auditables no descritos en los documentos de diseño. (errores de diseño descubiertos durante la calificación).

La conducción del GAP análisis, para la reducción de la validación, cuando el proyecto está en fase de diseño para definir los requerimientos de documentación de validación.. Entonces se deberá proveer al proveedor o contratista con estos lineamientos para informarle de los requerimientos de documentación de validación como adelanto. Requiera que la información técnica esté disponible para el equipo conforme el diseño detallado continua. Esto minimizará que el equipo de validación lidie en la obtención de documentación bajo presión durante la escritura/ejecución del protocolo. Esto permite al equipo el inicio del desarrollo del segundo nivel de programación de tareas, programación de personal, planes de validación y protocolos, planes de muestreo, planes de pruebas, materiales de capacitación, etc.

La reducción de la cantidad de trabajo escrito requerido para brindar la evidencia documentada suficiente de la validación, puede incluir:

- Uso del protocolo estandarizado y borradores del reporte donde sea posible, para que los revisores se familiaricen al formato y contenido del protocolo.
- Estructurar reportes de los protocolos ejecutados para ver con claridad la necesidad de escribir el reporte por separado.

- La combinación de los documentos IQ OQ como IOQ resultará en menos documentos para desarrollar, rastrear, revisar y aprobar, pero debe tenerse en cuenta que el IQ debe completarse antes de que comience el OQ.
- Inclúyase solo las pruebas críticas en el protocolo y no se repitan las no críticas ya realizadas en la etapa del FAT o SAT.
- El determinar el criterio de aceptación del protocolo de validación basado en las demandas del proceso de reproducibilidad y calidad del producto. Una de las formas más seguras de crear el trabajo innecesario, costos extra y dolores de cabeza durante el programa de validación es implementar criterios de aceptación irreales o infundados.
- Registrar las desviaciones en el protocolo de validación y reportes en lugar de desarrollar sistemas de desviación muy elaborados.
- Asegurar que el sistema de documentación de “commissioning” para los sistemas de impacto directo está apropiadamente planeado originado, organizado y autorizado de tal forma que podrán volverse parte integral de la documentación de apoyo.
- Combinar la información de ingeniería y validación para minimizar la duplicación. Si la ingeniería y equipo de validación estuvieran totalmente integrados en la documentación de ingeniería con una revisión de QA, los protocolos no necesitarían contener alguna información.

Una vez que los protocolos se escriban, deben ser aprobados, y esto consumirá tiempo, así algunas formas de reducir este proceso son:

- Minimizar el número de aprobaciones requeridas.
- Clarificar el proceso de revisión con todas las partes de manera oportuna.
- Colectar todos los comentarios de las partes en un documento maestro.
- Instituir un proceso de rastreo formal.
- Minimizar el número de ciclos de revisión permitidos en el grupo.
- Implementar una revisión simple y procedimiento de aprobación. De cualquier manera debe tenerse en cuenta que los protocolos deberán revisarse cuidadosamente para minimizar las desviaciones y consumo de tiempo en explicaciones de errores en pruebas o reportes.
- Acordar juntas de revisión de protocolos para todas las partes involucradas.
- Asegurar se encuentre en la programación la revisión del protocolo y proceso de aprobación.

No importa que tan bien se reduzca la documentación, aún así habrá cientos de documentos (dibujos, especificaciones, manuales reportes de inspección y reportes de pruebas) para apoyar el estudio de calificación y el sistema de documentación de documentos necesita estar ahí.

#### *Permiso de llevar a cabo corridas preliminares (pruebas, demostraciones, etc.)*

Cuando un sistema está bajo validación, el deseo es que se elimine el error de la operación; y así como caminar, las validaciones requieren de práctica. Dado el hecho de que las validaciones son generalmente caras, se debe entender, que cualquier cosa que asegure bajar los costos, será un acierto. Así se sugiere conceder el permiso para la realización de algunas corridas preliminares. Estas corridas, se pueden utilizar para capacitación del operador, para investigar los valores recomendados por el vendedor o especificaciones en los manuales o para investigar acerca de los límites propuestos para la validación.

Estas corridas de prueba se deben contemplar en el presupuesto para validaciones. Mientras que cada una asocian un costo, el enfoque debe verse en el costo entero de la validación o del programa de validación como total.

Debe considerarse además el esfuerzo del OQ. Por un momento asumamos que los requerimientos específicos se generan y que los protocolos se y aprueban, y durante la ejecución se descubre que las especificaciones son incorrectas, y por lo tanto se generarán múltiples desviaciones, requiriendo cada una tiempo para resolverla, cada resolución requerirá mínimo la aprobación de QA. Cada aprobación de QA requerirá de tiempo para explicar la solución a QA y a los demás departamentos. Típicamente el resultado es el presupuesto aumentado y la desconfianza hacia la validación.

El beneficio de una corrida vacía es que resulta menor el tiempo, dinero, problemas y explicaciones. Así esto se puede planear y así impactar lo menos posible en el horario de manufactura.

### *Fechas de término realistas.*

Normalmente, la expectativa es que una vez que el tiempo dado para las tres corridas termina, el sistema bajo validación se libere y se encuentre listo para usar. Desafortunadamente este caso es raro, por ejemplo, la actividad de validación de limpieza requiere tiempo para terminar, incluyendo las siguientes actividades:

- Capacitación
- Llevar a cabo eventos de limpieza
- Tener material de limpieza (esponjas y tubos de ensayo)
- Resultados de pruebas microbiológicas
- Evaluación de resultados
- Escritura de conclusiones
- Búsqueda y obtención de aprobación.

Por lo tanto, debe ser relativamente fácil ver que eso requiere mucho más de las básicas tres corridas. Aquí es donde el diagrama de Gantt o cualquier otra herramienta de manejo de tiempo. Así las validaciones

La compañía debe entender que esta una situación de pérdida/pérdida ya que si la planeación es muy optimista, habrá decepciones al no cumplir la fecha compromiso. De manera frecuente, las campañas comerciales se planean en base a la fecha de término proyectada y se involucra en compromisos de contrato, por lo que al no alcanzar la fecha, comienza a haber pérdidas. Si la planeación es muy pesimista, existe la probabilidad de que el ambiente no reaccione pasando tiempo de la validación. En este caso, las campañas no se alcanzarán de manera oportuna y la oportunidad de ahorro se perderá.

En ambos casos, cualquiera de estos extremos causa un grado de descontento, por lo que es responsabilidad del líder de validaciones el planear y comunicar detalladamente un programa de validaciones realista y considerado adecuadamente.



### RECOMENDACIÓN DEL USO DE UN MÉTODO DE REDUCCIÓN E INTEGRACIÓN

El proceso de integración y reducción no es una teoría complicada o una gran brecha, sino solamente una forma práctica y lógica a la validación de instalaciones. Así existe un dicho dentro de la industria farmacéutica que establece la forma más eficiente y efectiva de llevar a cabo una validación es incorporando el proceso de validación dentro de las actividades de ingeniería, compra, construcción, "commissioning" y arranque, todas estas asociadas al proyecto. Así la siguiente figura nos muestra como puede integrarse la calificación y validación:

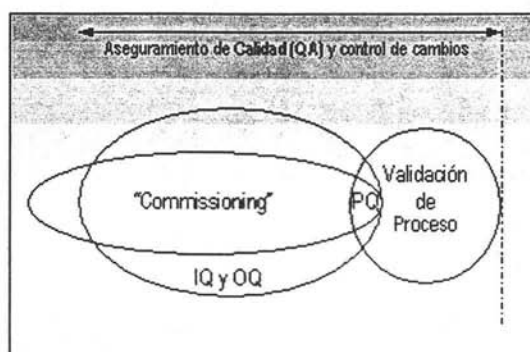


Ilustración 26: Integración de la calificación y validación.

La integración, al contrario que la validación como un evento en el proyecto, reducirá el costo total y la duración del proyecto, y proveerá beneficios de valor agregado en el arranque de las instalaciones. La validación ejecutada apropiadamente se paga por si misma y muchas veces no valorada en formas financieras.

Consultando en la bibliografía, podemos ver como un ejemplo, la distribución del tiempo en un proyecto consultado:

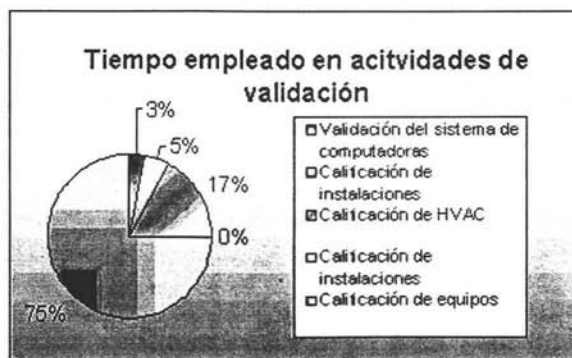


Ilustración 27: Tiempo dedicado a actividades de validación fase uno y dos.

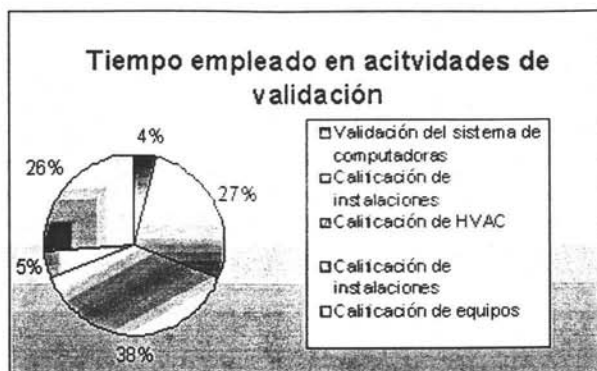


Ilustración 28: Tiempo dedicado a actividades de validación fase tres

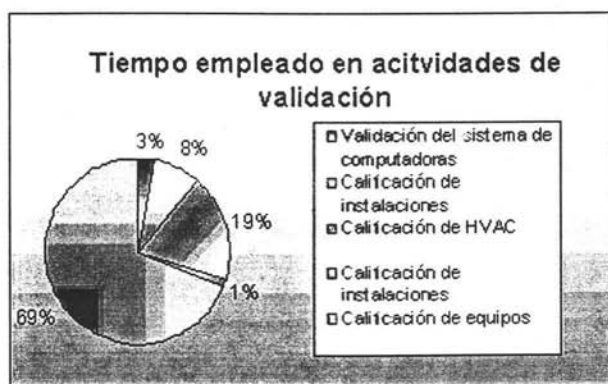


Ilustración 29: Tiempo dedicado a actividades de validación en total

En resumen, todos los elementos principales, costo, calidad y programación se lograron para este proyecto. Pero más allá, podemos ver que una integración y dirección de la validación tiene la posibilidad de proveer mas visión para los recursos excesivos de validaciones, estos aspectos serán discutidos a continuación.

En suma, la adopción de este método de integración y reducción de la validación, proveerá las siguientes ventajas:

- Fuerte apoyo al manejo de los costos efectivos de validación.
- Uniformidad del “commissioning”, y conceptos de validación con la implicación directa del equipo de proyectos.
- Uso óptimo del personal disponible, establecimiento apropiado de prioridades a través de la planeación, coordinación y monitoreo.

- Uso óptimo del conocimiento técnico de todos los miembros del equipo de proyectos.
- Capacitación efectiva de los operadores en procesos nuevos y equipo involucrándolos en los estudios de validación.
- Impulso de la preocupación por la calidad en el personal incluido en el proyecto.
- Contribución positiva de la industria al desarrollo de los estándares BPF's de validación.

Adoptando esos consejos prácticos de integración y reducción se puede llegar a reducir los costos totales de validación. En este caso, el tiempo de validación y costo para las fases subsecuentes del proyecto se redujeron al 50%. [16], [17], [18]

---

## CONCLUSIONES

La validación ha sido y continua siendo muy desentendida después de 4 décadas. Así se han discutido algunos remedios que pueden ayudar a mejorar el área de validaciones en cualquier organización que tenga el deseo de cumplir con las regulaciones. Mientras algunas de estas herramientas pueden parecer insignificantes todas son necesarias, por lo cual es importante que las compañías en búsqueda de la ejecución apropiada de las validaciones, se conduzcan a si mismas una asesoría interna para determinar cuales de estas herramientas existen en la organización, y cuales de estas pueden usarse en su mejora.

Una vez que esta auto-asesoría termine, la empresa podrá dar los pasos necesarios para continuar. El tiempo requerido para realizar el cambio dependerá en el interés que exista en la empresa por parte de los ejecutivos. Ellos son, después de todo, las personas responsables de asignar los recursos de validación necesarios.

En el presente trabajo se establecieron los protocolos de Instalación, Operación y Desempeño para el sistema crítico de Nitrógeno en una industria farmacéutica, habiendo analizado las características de los sistemas en general y analizamos la problemática de la validación, así como se propuso una metodología para la mejora de las condiciones.

APÉNDICE A PROPIEDADES FÍSICAS DEL NITRÓGENO.

Nitrógeno					M.W.	N.B.P.	T.P		
					28.0135	77.344 K	63.149 K		
N <sub>2</sub>					P <sub>c</sub>	T <sub>c</sub>	V <sub>c</sub>		
					3.4 MPa	126.2 K	0.089413 m <sup>3</sup> /kmol		
T	$C_P^0(T)$	Vapor Pressure	B(T)	dB/dT · T	C(T)	dC/dT · T	$\lambda$	$\eta$	
K	R	kPa	cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	cm <sup>6</sup> ·mol <sup>-2</sup>	cm <sup>6</sup> ·mol <sup>-2</sup>	mW/(m·K)	$\mu$ Pa·s	
Estimated Uncertainty	1%	1%	3%	-	5%	-	3%	3%	
77	3.50	97.19	-267.6	524.2	-7811	102120	7.4	5.4	
80	3.50	136.90	-248.3	482.6	-4451	74995	7.7	5.6	
85	3.50	228.82	-220.9	425.0	-877	45186	8.2	5.9	
90	3.50	360.29	-197.9	378.6	1154	27157	8.7	6.3	
95	3.50	540.22	-178.5	340.6	2299	15969	9.2	6.6	
100	3.50	777.99	-161.9	309.0	2925	8892	9.7	7.0	
110	3.50	1467.16	-134.9	259.7	3371	1425	10.6	7.6	
120	3.50	2515.42	-113.9	223.2	3342	-1681	11.5	8.3	
130	3.50	-	-97.2	195.2	3151	-2900	12.4	8.9	
140	3.50	-	-83.6	173.0	2919	-3272	13.3	9.5	
150	3.50	-	-72.3	155.2	2692	-3259	14.1	10.1	
160	3.50	-	-62.7	140.5	2487	-3077	14.9	10.7	
170	3.50	-	-54.6	128.2	2308	-2829	15.8	11.3	
180	3.50	-	-47.6	117.8	2154	-2565	16.6	11.8	
190	3.50	-	-41.4	108.8	2022	-2309	17.4	12.4	
200	3.50	-	-36.1	101.1	1910	-2071	18.2	12.9	
210	3.50	-	-31.3	94.3	1814	-1855	19.0	13.4	
220	3.50	-	-27.0	88.3	1732	-1661	19.7	14.0	
230	3.50	-	-23.2	83.0	1662	-1490	20.5	14.5	
240	3.50	-	-19.8	78.2	1602	-1337	21.2	15.0	
250	3.50	-	-16.7	74.0	1550	-1203	22.0	15.5	
260	3.50	-	-13.9	70.1	1505	-1084	22.7	15.9	
270	3.50	-	-11.3	66.6	1466	-979	23.5	16.4	
280	3.50	-	-8.9	63.4	1433	-886	24.2	16.9	
290	3.50	-	-6.8	60.4	1403	-804	24.9	17.3	
300	3.50	-	-4.8	57.7	1377	-731	25.6	17.8	

$T$ K	$\frac{C_p^0(T)}{R}$	Vapor Pressure kPa	$B(T)$ cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	$dB/dT \cdot T$ cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	$C(T)$ cm <sup>6</sup> ·mol <sup>-2</sup>	$dC/dT \cdot T$ cm <sup>6</sup> ·mol <sup>-2</sup>	$\lambda$ mW/(m·K)	$\eta$ μPa·s
Estimated Uncertainty	1%	1%	3%	-	5%	-	3%	3%
310	3.50	-	-2.9	55.2	1354	-666	26.3	18.2
320	3.50	-	-1.2	52.9	1334	-609	27.0	18.7
330	3.51	-	0.4	50.8	1316	-557	27.7	19.1
340	3.51	-	1.9	48.8	1300	-512	28.4	19.6
350	3.51	-	3.3	46.9	1286	-471	29.1	20.0
360	3.51	-	4.6	45.2	1273	-435	29.8	20.4
370	3.51	-	5.8	43.6	1262	-402	30.5	20.8
380	3.51	-	6.9	42.1	1251	-373	31.1	21.2
390	3.52	-	8.0	40.6	1242	-347	31.8	21.7
400	3.52	-	9.0	39.3	1233	-324	32.5	22.1
410	3.52	-	10.0	38.0	1226	-303	33.1	22.5
420	3.52	-	10.9	36.8	1219	-284	33.8	22.8
430	3.53	-	11.7	35.6	1212	-267	34.4	23.2
440	3.53	-	12.5	34.5	1206	-252	35.1	23.6
450	3.53	-	13.3	33.5	1201	-238	35.7	24.0
460	3.54	-	14.0	32.5	1195	-226	36.4	24.4
470	3.54	-	14.7	31.6	1191	-215	37.0	24.8
480	3.55	-	15.4	30.7	1186	-205	37.6	25.1
490	3.55	-	16.0	29.8	1182	-196	38.3	25.5
500	3.56	-	16.6	29.0	1178	-188	38.9	25.9
550	3.59	-	19.2	25.5	1162	-159	42.0	27.7
600	3.62	-	21.3	22.5	1149	-144	45.0	29.4
650	3.66	-	23.0	20.1	1138	-136	48.0	31.1
700	3.70	-	24.4	18.0	1128	-133	50.9	32.7
750	3.74	-	25.6	16.2	1118	-134	53.8	34.2
800	3.78	-	26.6	14.7	1110	-137	56.6	35.8
850	3.82	-	27.4	13.4	1101	-141	59.4	37.3
900	3.86	-	28.1	12.2	1093	-146	62.2	38.7
950	3.90	-	28.8	11.1	1085	-151	64.9	40.1
1000	3.93	-	29.3	10.2	1077	-156	67.6	41.5

**APÉNDICE B HOJAS DE SEGURIDAD DEL NITRÓGENO**

<b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b> Nitrógeno		No. CAS: 7727-37-9 No. UN (Gas): 1065 No. UN (Líquido): 1977
<b>NOMBRE COMERCIAL Y SINÓNIMOS</b> Nitrógeno, Nitrógeno Líquido (LIN)		
<b>NOMBRE QUÍMICO Y SINÓNIMOS</b> Nitrógeno		FECHA: JULIO 2004 NO. DE REVISIÓN: 6
<b>FÓRMULA</b> N <sub>2</sub> P.M. 28.01		<b>TELÉFONO PARA EMERGENCIAS</b> (24 HRS.) 01800-221-98-44 (01-55) 5310-6799
<b>FAMILIA QUÍMICA</b> Gases Inertes		<b>SERVICIO AL CLIENTE :</b> 01 800 221 98 44 01-800 712 2525

**INFORMACIÓN NECESARIA PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD**

<b>LÍMITE DE EXPOSICIÓN</b> OSHA: Ninguno establecido. ACGIH: Simple asfixiante. El nitrógeno no está clasificado como cancerígeno por NTP, IARC, o OSHA. CPT: Asfixiante puro CCT: Asfixiante puro IPVS: No aplica
<b>SÍNTOMAS DE EXPOSICIÓN</b> El nitrógeno es inodoro y no tóxico, pero puede producir asfixia al diluir la concentración de oxígeno en el aire, hasta niveles inferiores a los necesarios para mantener la vida. EL PERSONAL, INCLUYENDO LOS TRABAJADORES DE RESCATE, NO DEBEN ENTRAR EN ÁREAS DONDE LA CONCENTRACIÓN DE OXÍGENO SEA MENOR AL 19.5% SIN EQUIPO DE RESPIRACIÓN AUTÓNOMO O UNA MASCARILLA CON LÍNEA DE AIRE. La exposición a atmósferas deficientes de oxígeno puede producir mareo, náusea, vómito, inconsciencia y hasta la muerte. La muerte puede ser el resultado de un error en el juicio, confusión o inconsciencia que evitaria el rescate de uno mismo. La inconsciencia y la muerte en concentraciones bajas de oxígeno pueden presentarse en segundos sin previo aviso. La exposición al nitrógeno líquido o a los vapores fríos pueden producir graves daños a los tejidos o quemaduras.
<b>PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS</b> El nitrógeno no es tóxico, pero puede actuar como un simple asfixiante al desplazar del aire la cantidad de oxígeno necesaria para mantener la vida.
<b>TRATAMIENTO Y PRIMEROS AUXILIOS RECOMENDADOS</b> Las personas que sufren de falta de oxígeno deben ser trasladadas a un área con atmósfera normal. SE REQUIERE UTILIZAR EQUIPO DE RESPIRACIÓN AUTÓNOMO PARA EVITAR LA ASFIXIA DE LOS TRABAJADORES DE RESCATE. Si la víctima no está respirando bien, debe suministrarse respiración artificial o bien oxígeno adicional. Si el líquido criogénico o el gas vaporizado hacen contacto con la piel o los ojos de un trabajador, los tejidos congelados deben lavarse abundantemente con agua tibia (41-46°C). NO USE AGUA CALIENTE. Las quemaduras criogénicas que produzcan ampollas o la congelación profunda de los tejidos deben ser atendidas de inmediato por un médico.
<b>MEZCLAS PELIGROSAS DE OTROS LÍQUIDOS, SÓLIDOS O GASES</b> Ninguna

# N<sub>2</sub>

## PROPIEDADES FÍSICAS

<b>PUNTO DE EBULLICIÓN</b> @1 atm: - 320.5°F (- 195.8°C)	<b>DENSIDAD DEL LIQUIDO AL PUNTO DE EBULLICIÓN</b> @ 1 atm: 50.47 lb/pe <sup>3</sup>
<b>PREIÓN DE VAPOR</b> N/A	<b>DENSIDAD DEL GAS</b> @ 21.1 °C . 1 atm 0.07245 lb/pe <sup>3</sup>
<b>SOLUBILIDAD EN AGUA</b> @68°F(20°). 1 atm: 1.52% por volumen	<b>PUNTO DE CONGELAMIENTO</b> @1 atm: - 346.0 °F(-210.0 °C)
<b>APARIENCIA Y OLOR</b> El nitrógeno en estado líquido o gaseoso es incoloro. Gravedad específica a 68°F (Aire = 1) 0.967.	

## INFORMACIÓN SOBRE RIESGOS DE FUEGO Y EXPLOSIÓN

<b>DEFINICIÓN DEL GRADO DE RIESGO</b> SALUD: 3 INFLAMABILIDAD: 0 REACTIVIDAD: 0 ESPECIAL: N/A		
<b>PUNTO DE IGNICIÓN</b> (MÉTODO USADO) N/A	<b>TEMPERATURA DE AUTOIGNICIÓN</b> N/A	<b>LIMITES DE INFLAMABILIDAD % POR VOLUMEN</b> INFERIOR N/A SUPERIOR N/A
<b>MÉTODO DE EXTINCIÓN</b> N/A		<b>CLASIFICACIÓN ELÉCTRICA</b> N/A
<b>PROCEJIMIENTOS ESPECIALES PARA COMBATIR INCENDIOS</b> N/A		
<b>PELIGROS INUSUALES DE FUEGO Y EXPLOSIÓN</b> Los cilindros expuestos al calor o flama pueden ventearse rápidamente.		

## DATOS DE REACTIVIDAD

<b>ESTABILIDAD</b>		<b>CONDICIONES A EVITAR</b> Ninguna
<b>INESTABLE</b>	<b>ESTABLE</b> X	
<b>INCOMPATIBILIDAD (MATERIALES A EVITAR)</b> Ninguna		<b>PRODUCTOS DE DESCOMPOSICION PELIGROSOS</b> Ninguno
<b>RIESGO DE POLIMERIZACION</b>		<b>CONDICIONES A EVITAR</b> Ninguna
<b>PUEDA OCURRIR</b>	<b>NO OCURRE</b> X	

## PROCEDIMIENTOS EN CASOS DE FUGAS O DERRAMES

<b>MEDIDAS DE SEGURIDAD EN CASOS DE FUGAS O DERRAMES</b> Evitar el contacto del nitrógeno líquido o sus vapores fríos con la piel. Rocíar el nitrógeno líquido con agua para dispersarlo. Ventilar las áreas cerradas para evitar la formación de atmósferas deficientes de oxígeno causadas por la evaporación del nitrógeno gaseoso.
<b>MÉTODO DE ELIMINACIÓN DE DESECHOS</b> Permita que el nitrógeno líquido se evapore en un lugar abierto bien ventilado, lejos de las áreas de trabajo. Ventear el gas nitrógeno hacia un lugar exterior bien ventilado alejado de las áreas de trabajo. No intente desechar el nitrógeno residual en cilindros do gases comprimidos. Rogrese los cilindros a INFRA con una presión residual positiva, la válvula cerrada y el capuchón colocado en su lugar.



# N<sub>2</sub>

## INFORMACIÓN SOBRE TRANSPORTACIÓN

El nitrógeno gas comprimido está catalogado como un material peligroso. la unidad que lo transporte se rotula con la etiqueta de transporte de material peligroso. Además debe portar el rombo de señalamiento de seguridad (gas no inflamable) con el número de naciones unidas ubicando en la unidad según NOM-004-STC/1999. Cada envase requiere una etiqueta de identificación con información de riesgos primarios y secundarios.

La unidad deberá contar con su hoja de emergencia en transportación con la información necesaria para atender una emergencia según NOM-005-STC/1999.

Para este tipo de producto no existe ninguna restricción por incompatibilidad para el transporte con otro producto según NOM-010-STC/1999. Los cilindros deberán ser transportados por posición vertical y en unidades bien ventiladas, nunca transporte en el compartimento de pasajeros del vehículo.

## INFORMACIÓN SOBRE ECOLOGÍA

La atmósfera contiene aproximadamente un 78% de nitrógeno, no genera efectos adversos a la ecología, el nitrógeno no está catalogado como contaminante marino, el nitrógeno no se encuentra dentro de los listados que sirven para clasificar a una actividad como de alto riesgo.

### MÉTODO DE ELIMINACIÓN DE DESECHOS

Permita que el nitrógeno líquido se evapore en un lugar abierto bien ventilado, lejos de las áreas de trabajo. Ventear el gas nitrógeno hacia un lugar exterior bien ventilado alejado de las áreas de trabajo. No intente desechar el nitrógeno residual en cilindros de gases comprimidos. Regrese los cilindros a INFRA con una presión residual positiva, la válvula cerrada y el capuchón colocado en su lugar.

## INFORMACIÓN PARA PROTECCIÓN ESPECIAL

### PROTECCIÓN RESPIRATORIA (ESPECIFICAR EL TIPO)

Utilice equipo de respiración autónomo en atmósferas deficientes de oxígeno. ¡PRECAUCIÓN! Las mascarillas de cartucho no funcionarán. Su uso puede provocar asfixia.

### VENTILACIÓN

Natural o mecánica donde el gas o los vapores estén presentes.

### GUANTES DE PROTECCIÓN

(Líquido) Guantes de material impermeable fáciles de remover, tales como cuero. (Gas) Guantes de cuero para el manejo de cilindros de gas comprimido.

### PROTECCIÓN OCULAR

(Gas) Antojos de seguridad para el manejo de cilindros de alta presión. (Líquido) Protector facial o anteojos de seguridad para el manejo de LIN.

### OTRO EQUIPO DE PROTECCIÓN

Zapato con casquillo y ropa 100% algodón.

**N<sub>2</sub>**

### PRECAUCIONES ESPECIALES

#### RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA EL MANEJO

Evitar el contacto del nitrógeno líquido o sus vapores fríos con la piel descubierta. Evitar dejar líquido atrapado dentro de sistemas cerrados. Sólo utilícelo en áreas bien ventiladas. Los cilindros de gas comprimido contienen nitrógeno a presiones extremadamente altas y deben ser manejados con cuidado. Utilice un regulador para reducir la presión cuando se la conecte a sistemas de suministro de menor presión. Asegure los cilindros cuando estén en uso. Nunca use flama directa para calentar un cilindro de gas comprimido. Use una válvula check para evitar el retroceso de flujo al cilindro. Evite golpear, rodar o arrastrar los cilindros aun en distancias cortas. Use un carro de mano adecuado (diablo) para transportarlos. Para recomendaciones adicionales de manejo de los cilindros de gas comprimido, consulte el folleto P-1 de la CGA (Compressed Gas Association).

#### RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO

Almacene los cilindros y los contenedores en áreas bien ventiladas. Mantenga los cilindros alejados de las fuentes de calor. No los almacene en áreas de tráfico para evitar caídas accidentales o el daño al caerse objetos en movimiento. Separar los cilindros llenos de los vacíos. Almacénelos en áreas libres de material combustible. Evite exponerlos en áreas en las que haya sales u otros químicos corrosivos. Para recomendaciones adicionales de almacenamiento, ver el folleto P-1 de la CGA.

#### RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA EL ENVASADO

El nitrógeno gaseoso es envasado en cilindros que cumplen las especificaciones DOT (Department of Transportation), el código ASME (American Society of Mechanical Engineers) o la norma NOM S-11-1970. El nitrógeno líquido se almacena en contenedores aislados con alto vacío que cumplen las especificaciones DOT o el código ASME.

#### OTRAS PRECAUCIONES O RECOMENDACIONES

El nitrógeno líquido es un líquido criogénico. Los materiales de construcción deben seleccionarse con compatibilidad a temperaturas extremadamente bajas. Evite el uso de acero al carbón y otros materiales que sean frágiles a bajas temperaturas. Los cilindros de gas comprimido sólo pueden ser llenados por proveedores calificados de gases comprimidos. Si se sospecha que existe una atmósfera deficiente de oxígeno o esta puede ocurrir, use equipo de monitoreo de oxígeno para comprobarlo.

**APÉNDICE C: PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN IQ**

<b>Nombre de la instalación:</b> Sistema de crítico de Nitrógeno.		Fecha: _____		
<b>Número de protocolo:</b> _____		Edición: _____		
<b>Título del protocolo:</b> Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno.				
Elaborado por: _____		Departamento: _____		Fecha: _____
<b>Aprobado por:</b>		<b>Departamento</b>		<b>Fecha</b>
		Validación		
		Ingeniería		
		Aseguramiento de calidad		
		Producción		
		Responsable Sanitario		
<b>Histórico</b>				
<b>Documento</b>	<b>código</b>	<b>Versión</b>	<b>Descripción del cambio</b>	<b>Responsable</b>
<b>Objetivo:</b> Garantizar que el sistema crítico de Nitrógeno cumple con las especificaciones de diseño y construcción, está instalado de acuerdo con las especificaciones y requerimientos del fabricante y cumple los criterios de aceptación previamente establecidos.				
<b>Alcance:</b> El presente protocolo aplica a la calificación de instalación del sistema crítico de Nitrógeno ubicado en la planta de _____ el cual está integrado por: tanque de almacenamiento, sistema de distribución del flujo por tubería y los puntos de uso; durante el desarrollo de la:				
Instalación		Modificación		reubicación
<b>Responsabilidad:</b>				
Validación				
Ingeniería				
Aseguramiento de Calidad				
Metrología				
Mantenimiento				

Nombre del protocolo: Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____	Página de
Antecedentes	
Descripción del sistema:  El sistema consiste de un tanque de almacenaje de líquidos a granel, un vaporizador para convertir el líquido a gas, los sistemas de control para regular el flujo y presión necesarias para el uso del cliente, los purificadores de gas para quitar cualquier rastro de impurezas residuales del gas, sistemas de filtración para remover la contaminación de partículas, y el sistema de tubería para hacer el conducto del gas al punto del uso.	
Lista de los componentes principales:  Tanque de almacenamiento Sistema de distribución Puntos de uso	
Descripción de los sistemas de apoyo requeridos:  No Aplica	
Procedimiento:  a. Revisar todas las partes listadas (incluyendo las refacciones) de acuerdo a la orden de compra y especificaciones de manufactura. b. Registrar la información concerniente a cada parte, componente, equipo auxiliar e instalación de apoyo, y comparar contra las especificaciones de fábrica. c. Verificar los sistemas de seguridad instalados contra especificaciones de diseño d. Enlistar todos los instrumentos críticos del sistema indicando la fecha de calibración y vigencia e. Verificar que las instalaciones sean apropiadas; tanto para el sistema, como para cada uno de los componentes. f. Verificar la documentación, relacionado con el sistema, así como la de PNOorte de este o de cada uno de sus componentes. g. Registrar cualquier desviación detectada. h. Elaborar un reporte con las desviaciones encontradas, incluyendo la justificación de la aceptación (si existiera) y el impacto en el funcionamiento. i. Elaborar el reporte de Calificación de instalación. Esto deberá incluir la fecha de inicio del estudio, fecha de término, observaciones, problemas encontrados, información recolectada, resumen de reporte de desviaciones, datos de muestreos, resultados de pruebas, y cualquier información relevante al estudio. j. Elaborar las conclusiones acerca de la validez de la instalación. k. Someter a aprobación el reporte por Aseguramiento de Calidad.	

Nombre del protocolo: Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno.		Página		
Número de protocolo: _____		de _____		
<b>Componente:</b> Tanque de almacenamiento _____ <b>Número:</b> _____ <b>Código:</b> _____				
Descripción de funcionamiento: El tanque de almacenamiento es donde se almacena de manera compacta el Nitrógeno como líquido criogénico con una unidad vaporizadora para convertir este líquido en vapor utilizando el ambiente como medio de calentamiento. El contenedor está construido de acero inoxidable o metales equivalentes adecuados para el servicio de baja temperatura de acuerdo a los códigos vigentes. El contenedor es de 250psig como presión de diseño con una chaqueta de acero carbonizado alrededor del contenedor teniendo en medio el espacio lleno como aislante. La capacidad es de aproximadamente 10,000 galones.				
No.	Requerimiento	Especificaciones	Resultado	Observaciones
1	<b>Identificación</b>			
	a. No de serie.			
	b. No. De equipo			
	c. No de inventario			
	d. ubicación			
2	<b>Características de construcción</b>			
	a. Capacidad			
	b. Construcción			
	c. Materiales			
3	<b>Sistema de control</b>			
	a. controlador			
	b. cableado			
	c. alimentación eléctrica			
4	<b>Prueba hidrostática/neumática</b>			
5	<b>Documentación</b>			
	a. Manuales			
	b. Diagramas			
	• As built			
	• Eléctricos			
	• Mecánicos			

Nombre del protocolo: Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno.		Página de	
Número de protocolo: _____			
	• Bloques		
	c. Planos		
	• Distribución de equipos		
	• Isométrico de tuberías y equipos		
	• Lay Out		
	• Otros		
	d. Procedimientos normalizados de operación (PNO's)		
	• Operación		
	• Mantenimiento		
	• Limpieza		
	• Calibración		
	• Seguridad		
	e. Programas		
	• Calibración		
	• mantenimiento		
	f. Listados		
	• Parámetros de operación		
	• Símbolos y variables		
	• Consumibles		
	• refacciones		
	g. Bitácoras		
	• Operación		
	• Mantenimiento		
6	<b>Controles</b>		
	Monitoreo		
	Control		
7	<b>Requerimientos ambientales</b>		
8	<b>Servicios/Instalaciones</b>		
9	<b>Equipo de prueba o instrumentación</b>		
Ejecutado por: _____ Fecha: _____			
Observaciones: _____			
_____			
Verificado por: _____ Fechas: _____			

Nombre del protocolo: Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno.				Página
Número de protocolo: _____				de _____
<b>Componente:</b> Sistema de distribución _____ <b>Número:</b> _____ <b>Código:</b> _____				
Descripción de funcionamiento: Será definido en el diagrama SD requerido a continuación				
No	Requerimientos	Especificaciones	Resultado	Observaciones
1	<b>Identificación</b>			
	a. No de serie.			
	b. No. De equipo			
	c. No de inventario			
	d. ubicación			
2	<b>CARACTERÍSTICAS DE CONSTRUCCIÓN</b>			
	Parámetros de construcción			
	Materiales			
3	<b>Sistema de control</b>			
	a. controlador			
	b. cableado			
	c. alimentación eléctrica			
4	<b>Prueba hidrostática/neumática</b>			
5	<b>Integridad de filtros</b>			
6	<b>Documentación</b>			
	a. Manuales			
	b. Diagramas			
	• As built			
	• Eléctricos			
	• Mecánicos			
	c. Planos			
	• Distribución de equipos			
	• Isométrico de tuberías y equipos			
	• Lay Out			
• SD				

Nombre del protocolo: Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____			Página de
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SFD</li> <li>• P&amp;ID</li> <li>• Diagrama "spool"</li> </ul>		
	d. Procedimientos normalizados de operación (PNO's)		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación</li> <li>• Mantenimiento</li> <li>• Limpieza</li> <li>• Calibración</li> <li>• Seguridad</li> </ul>		
	e. Programas		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calibración</li> <li>• mantenimiento</li> </ul>		
	f. Listados		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parámetros de operación</li> <li>• Símbolos y variables</li> <li>• Consumibles</li> <li>• refacciones</li> </ul>		
	g. Bitácoras		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación</li> <li>• Mantenimiento</li> </ul>		
7	<b>Controles</b>		
8	<b>Requerimientos ambientales</b>		
9	<b>Servicios/Instalaciones</b>		
10	<b>Equipo de prueba o instrumentación</b>		
Ejecutado por: _____ Fecha: _____			
Observaciones: _____			
_____			
_____			
Verificado por: _____ Fechas: _____			



Nombre del protocolo: Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____		Página __de__
<b>Reporte de Desviaciones</b>		
<b>Desviaciones:</b>		
<b>Acciones correctivas:</b>		
<b>Responsable(s):</b>	<b>Fecha compromiso:</b>	
<b>Acciones preventivas:</b>		
<b>Responsable (s)</b>	<b>Fecha compromiso:</b>	
Reporte escrito por: _____	fecha: _____	

Nombre del protocolo: Calificación de Instalación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____		Página _de_
<b>Resultados finales</b>		
<b>Tanque</b>		
1. Identificación		
2. Características de construcción		
3. Sistema de control		
4. Prueba hidrostática / hidrodinámica		
5. Documentación		
6. Controles		
7. Requerimientos ambientales		
8. Servicios e Instalaciones		
9. Equipo de prueba o instrumentación		
<b>Sistema de distribución</b>		
1. Identificación		
2. Características de construcción		
3. Sistema de control		
4. Prueba hidrostática / hidrodinámica		
5. Integridad de filtros		
6. Documentación		
7. Controles		
8. Requerimientos ambientales		
9. Servicios e Instalaciones		
10. Equipo de prueba o instrumentación		
<b>Conclusiones</b>		
Realizado por: _____		Fecha: _____
Aprobado por Aseguramiento de Calidad: _____		Fecha: _____

**APÉNDICE D: PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN. OQ.**

<b>Nombre de la instalación:</b> Sistema de crítico de Nitrógeno.		Fecha: _____
<b>Número de protocolo:</b> _____		Edición: _____
<b>Título del protocolo:</b> Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno.		
Elaborado por: _____		Departamento: _____ Fecha: _____
<b>Aprobado por:</b>	<b>Departamento</b>	<b>Fecha</b>
	Validación	
	Ingeniería	
	Aseguramiento de calidad	
	Producción	
	Responsable Sanitario	
<b>Histórico</b>		
<b>Documento</b>	<b>código</b>	<b>Versión</b>
<b>Descripción del cambio</b>	<b>Responsable</b>	
<b>Objetivo:</b> Asegurar que el sistema crítico de Nitrógeno opera consistentemente de acuerdo con las especificaciones de diseño, las recomendadas por el fabricante y cumple con los criterios de aceptación establecidos en el presente protocolo.		
<b>Alcance:</b> El presente protocolo aplica a la calificación de operación del sistema crítico de Nitrógeno ubicado en la planta de _____ el cual está integrado por: tanque de almacenamiento, sistema de distribución del flujo por tubería y los puntos de uso; durante el desarrollo de la:		
Instalación	Modificación	reubicación
<b>Responsabilidad:</b>		
Validación		
Ingeniería		
Aseguramiento de Calidad		
Metrología		
Mantenimiento		

Nombre del protocolo: Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____	Página de _____
<b>Procedimiento.</b>  a. Determinar la lista de instrumentos necesarios de calibrar y registrar los datos de calibración de los instrumentos necesarios. b. Determinar la cuenta de partículas no viables c. Determinar la cuenta de partículas viables d. Probar y registrar las condiciones operativas de los puntos de control y alarmas. e. Probar y registrar las salidas de datos. f. Verificación de documentos g. Registrar y dar seguimiento a cualquier desviación detectada. h. Elaborar el reporte de la calificación incluyendo la fecha de inicio, la fecha de término, observaciones, problemas, estatus de información recolectada, resumen de reporte de desviaciones, resultados de las pruebas de alarma, datos tomados (si es necesario), ubicación de los datos complementarios, y cualquier otra información relevante finalizando con la conclusión de la validación del sistema.	
<b>Materiales y equipo necesarios.</b>	
<b>Material o implementos necesarios para llevar a cabo la calificación de Operación:</b>	<b>Código</b>
Termo-higrómetro	
Bolsa de goma tipo vejiga, estéril	
Manguera de plástico , estéril	
Cuadros de papel aluminio	
Jeringa para toma de muestra de gas en cromatógrafo de gases	
Medidor de flujo.	
Contador de partículas	
Agua peptonada*	
Manguera estéril*	
Matraz Erlenmeyer*	
Ejecutado por: _____ Fecha: _____	
<b>Observaciones:</b> _____ _____ _____	
Verificado por: _____ Fecha: _____	
*técnica alternativa para muestra de pureza	

Nombre del protocolo: Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____			Página de
<b>Calibración de aparatos e instrumentación necesarios para la calificación.</b>			
Aparato/Instrumento	Método de Calibración (No. Procedimiento)	Fecha de calibración	Vigencia
<b>INSTRUMENTOS PARA CALIBRAR</b>			
Termohigrómetro			
Cromatógrafo de gases			
Manómetros			
Válvulas de seguridad			
Sello de ruptura			
Contador de partículas			
Estándares de Nitrógeno			
Medidor de flujo			
<b>Instrumentos del sistema</b>			
Manómetro del tanque de alimentación			
Manómetro en el vaporizador (salida del tanque de alimentación)			
Manómetros en tubería			
Manómetros del suministro			
Rotámetro de salida			
Termómetro en el tanque			
<b>Verificación de documentos</b>			
PNO Título / número	Ubicación	Fecha de Aprobación por Aseguramiento de Calidad	
Operación del sistema crítico de Nitrógeno / #####			
Operación del termo-higrómetro / #####			
Operación de cromatógrafo de gases / #####			
Operación del contador de partículas / #####			
Toma de muestra para prueba de pureza / #####			
Método de prueba de conteo microbiológico / #####			
Método de prueba de conteo de partículas no viables / #####			
Ejecutado por: _____		Fecha: _____	
Observaciones: _____ _____ _____			
Verificado por: _____		Fecha: _____	

Nombre del protocolo: Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____		Página de _____
<b>Registros de Capacitación</b>		
<b>Título del curso</b>	<b>Personal capacitado</b>	<b>Fecha</b>
Operación del sistema crítico de Nitrógeno	Personal operativo	
Operación del termo-higrómetro	Personal de validaciones	
Operación del cromatógrafo de gases	Personal de laboratorio	
Operación del contador de partículas	Personal de validaciones	
Toma de muestra para prueba de pureza	Personal de validaciones	
Método de prueba de conteo microbiológico	Personal de laboratorio	
Método de prueba de conteo de partículas no viables	Personal de validaciones	
<b>Verificación de documentos del sistema</b>		
<b>Documento</b>	<b>Existe (si/no)</b>	
Certificado de prueba hidrostática/neumática (tanque/ sistema de tuberías)		
Manual tanque de operación		
Diagrama mecánico (tanque/ sistema de tuberías)		
Diagrama eléctrico (tanque/ sistema de tuberías)		
Plano isométrico (tanque/ sistema de tuberías)		
Plano lay out (tanque/ sistema de tuberías)		
Programa de calibración (tanque/ sistema de tuberías)		
Programa de mantenimiento (tanque/ sistema de tuberías)		
Listados de parámetros de operación (tanque/ sistema de tuberías)		
Símbolos y variables (tanque/ sistema de tuberías)		
Consumibles (tanque/ sistema de tuberías)		
Refacciones (tanque/ sistema de tuberías)		
Bitácora de operación		
Bitácora de mantenimiento (tanque/ sistema de tuberías)		
Manual de Termo-higrómetro		
Manual de Cromatógrafo de gases		
Manual de contador de partículas		
Ejecutado por: _____ Fecha: _____		
Observaciones: _____ _____ _____		
Verificado por: _____ Fecha: _____		

Nombre del protocolo: Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____			Página de
<b>Prueba de controles / alarmas</b>			
<b>Control/ alarma</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fecha</b>
Prueba del control de suministro			
Prueba de la válvula de alivio del tanque			
Verificación del disco de ruptura			
Indicadores de nivel			
Alarmas de presión			
<b>Registro de parámetros del sistema</b>			
<b>Parámetro</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fecha</b>
Presión del tanque de alimentación			
Presión en el vaporizador (salida del tanque de alimentación)			
Presión en tubería			
Flujo de salida			
Presión de salida			
Temperatura en el tanque			
Volumen de carga máxima de Nitrógeno			
Ejecutado por: _____ Fecha: _____			
<b>Observaciones:</b> _____ _____ _____			
Verificado por: _____ Fecha: _____			

Nombre del protocolo: Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____			Página de __ de __
<b>Pruebas al sistema específica</b>			
Condiciones normales: Presión en el tanque _____, flujo _____			
<b>Prueba de identidad</b>	<b>especificación</b>	<b>resultado</b>	<b>fecha</b>
Utilizando la jeringa para toma de muestra de gas en cromatógrafo de gases, se tomará una muestra y analizará por cromatografía de gases para determinar la identificación del Nitrógeno que deberá ser	mínimo de 99.90% en la muestra.		
	Oxígeno. No más de 1.0%		
<b>Prueba de pureza</b>	<b>especificación</b>	<b>resultado</b>	<b>fecha</b>
Conectar la manguera estéril al puerto de distribución, abrir el puerto y ajustar el regulador de presión entre 3 y 5 psi. Permita que fluya durante varios minutos. Conecte la otra parte de la manguera a la bolsa de hule tipo vejiga y llene. Desconecte la bolsa y desínflela repitiendo 3 veces La última vez que llene, tape la entrada con las hojas de aluminio estéril y lleve al laboratorio para el análisis de pureza (conteo de partículas y conteo microbiológico)	Menor a:  5 part/ft <sup>3</sup> > 0.1µm en tamaño.  1 part/ft <sup>3</sup> > 0.3µm en tamaño.  0.5 part/ft <sup>3</sup> > 0.5µm en tamaño.		
<b>Humedad / punto de rocío</b>	<b>especificación</b>	<b>resultado</b>	<b>fecha</b>
Coloque el termo-higrómetro en el punto de muestreo y mida la humedad y el punto de rocío.	no menos de 99.0% volumen de Nitrógeno		
Ejecutado por: _____ Fecha: _____			
<b>Observaciones:</b> _____ _____ _____			
Verificado por: _____ Fecha: _____			



Nombre del protocolo: Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno. Número de protocolo: _____		Página de _____
<b>Reporte de Desviaciones</b>		
<b>Desviaciones:</b>		
<b>Acciones correctivas</b>		
<b>Responsable(s):</b>	<b>Fecha compromiso</b>	
<b>Acciones preventivas:</b>		
<b>Responsable(s):</b>	<b>Fecha compromiso:</b>	
Reporte escrito por: _____		fecha: _____

Nombre del protocolo: <b>Calificación de Operación del sistema crítico de Nitrógeno.</b>		Página de
Número de protocolo: _____		
<b>Resultados finales</b>		
Calibración de aparatos e instrumentación necesario para la calificación		
Verificación de PNO's		
Registros de capacitación		
Verificación de documentos del sistema		
Prueba de controles / alarmas		
Registro de parámetros del sistema		
Prueba de identidad		
Prueba de pureza		
Prueba de humedad		
<b>Conclusiones</b>		
Realizado por: _____		Fecha: _____
Aprobado por Aseguramiento de Calidad: _____		Fecha: _____

## REFERENCIAS

- [1]. Química. Raymond Chang, Mc. Graw Hill, 7ª edición 2003
- [2]. Página internet NIST  
<http://properties.nist.gov/fluidsci/semiprop/>  
<http://properties.nist.gov/SemiProp/Gases/N2.html>
- [3]. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, electronic release, 6th ed, Weinheim : Wiley-VCH, 1999
- [4]. <http://www.infra.com.mx/seguridad/msds.htm>  
[http://www.infra.com.mx/docs\\_pdf/nitrogeno.pdf](http://www.infra.com.mx/docs_pdf/nitrogeno.pdf)
- [5]. "Method for deinfestation and rodent elimination in buildings of an urban or industrial type using asphyxiating atmospheres of nitrogen or carbon dioxide or nitrogen and carbon dioxide and equipment for deinfestation and rodent elimination using gas", patent number: IT1275335 fecha 1997-08-05, Inventor FOSCARINI UMBERTO (IT)
- [6]. Diccionario de la lengua española 22ª edición, <http://www.rae.es/>
- [7]. "Validation of sterile filtration of liquid nitrogen", Leesa D. Mc Burnie, Barry Bardo, "Pharmaceutical technology North America, octubre 2002,; Oct 2002; 26, 10;
- [8]. <http://www.us.lindegas.com>  
[http://www.us.lindegas.com/international/web/lg/us/likeigus.nsf/docbyalias/nav\\_industry\\_chem\\_ert](http://www.us.lindegas.com/international/web/lg/us/likeigus.nsf/docbyalias/nav_industry_chem_ert)  
[http://www.us.lindegas.com/international/web/lg/us/likeigus.nsf/docbyalias/nav\\_industry\\_chem\\_blank](http://www.us.lindegas.com/international/web/lg/us/likeigus.nsf/docbyalias/nav_industry_chem_blank)  
[http://www.us.lindegas.com/international/web/lg/us/likeigus.nsf/docbyalias/nav\\_industry\\_chem\\_purg](http://www.us.lindegas.com/international/web/lg/us/likeigus.nsf/docbyalias/nav_industry_chem_purg)
- [9]. "Guía para la industria: Medicamentos estériles producidos por procesos asépticos-actuales buenas prácticas de manufactura", desarrollada por la oficina de cumplimiento en el centro de evaluación e investigación de medicamentos (CDER por sus siglas en inglés) en conjunto con el Centro de evaluación e investigación Biológica (CBER por sus siglas en inglés) y la Oficina de asuntos regulatorios (ORA por sus siglas en inglés), septiembre 2004  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- [10]. "Guía de Buenas práctica sde manufactura de productos estériles"  
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpcover.html>  
[http://www.who.int/medicines/strategy/quality\\_safety/trs902ann6.pdf](http://www.who.int/medicines/strategy/quality_safety/trs902ann6.pdf)
- [11]. Kirk-Othmer concise encyclopedia of chemical technology, 4th ed, New York : J. Wiley, c1999
- [12]. "Especificaciones y características para la construcción y reconstrucción de los contenedores cisterna destinados al transporte multimodal de gases licuados refrigerados." NOM-030-SCT2-1994
- [13]. Handbook of compressed gases / Compressed gas association, ed 3, New york : Van Nostrand Reinhold, c1990
- [14]. Pressure vesels, The Asme Code simplified Robert Chuse and Bryce Carson Mc Graw Hill 7ª edición, 1993
- [15]. "Requerimientos generales para el diseño y construcción de autotanques destinados al transporte de materiales y residuos peligrosos, especificaciones SCT 306, SCT 307 y SCT 312", NOM-020-SCT2-1995
- [16]. "Pre-requisitos para una validación exitosa", Journal Validation Technology, Charlie Neal, Mayo 2003 Volumen 9, Número 3
- [17]. "Facility Validation: A Case Study for Integrating and Streamlining the Validation Approach to Reduce Project Resources", Graham C. Wrigley, Jan L. du Preez, Ph.D, Journal of Validation Technolog, Volume 8 Number 2 February 2002

- 
- [18]. An integrated approach to design, commissioning, and validation, Boddy Jerold, Scannell Kevin, pharmaceutical engineering, Noviembre/Diciembre 2003
  - [19]. "Piping handbook", Nayyar, Mohinder L. 6a edición, Mc Graw Hill 1998.
  - [20]. "Facility Standards for Design, Construction & Operations, Section 1:General Requirements, Appendix 1-H – Commissioning", City of Seattle Executive Services Department, Version 1.2000
  - [21]. "Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles (TRS 908, Annex 4)"<http://www.who.int/medicines/library/qsm/trs908/trs908-4.pdf>  
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpcover.html>
  - [22]. "Validation of pharmaceutical processes, sterile products"; J Carleton, Frederick; Agalloco, James; 2da ed, Marcel Dekker Inc.
  - [23]. "Pharmaceutical production facilities : Design and applications", Cole, Graham, New york : E. horwood, 1990
  - [24]. "Pharmaceutical Master Validation plan, the ultimate guide to FDA, GMP and GLP compliance", Syed Imtiaz Haider PhD, 2002.
  - [25]. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos / Secretaria de Salud ; Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7a ed, Mexico : [Secretaria de Salud], 2000

---

---

## GLOSARIO.

**Biocarga.** El número total de microorganismos asociados con un artículo específico anterior a la esterilización.

“Blanketing”. Extinción, en un sistema cerrado, de la presencia de una sustancia indeseable (principalmente el oxígeno del aire) y a su vez se mantiene aislado con una atmósfera de gas inerte

**BPF:** Buenas prácticas de fabricación, GMP-Good manufacturing practices. Son las prácticas que aseguran la calidad de los productos; que estos son producidos consistentemente y controladamente para lograr los estándares de calidad apropiados para su uso y los requeridos para la autorización de su venta

Buenas prácticas de Ingeniería (BPI), GEP por sus siglas en inglés

**Calificación de diseño.** DQ-Design qualification, por sus siglas en inglés, es la forma de documentar organizadamente las acciones que se deben seguir en las fases de diseño.

**Contenedor cisterna:** Es el contenedor que tiene capacidad volumétrica mayor a 1000 litros (1m<sup>3</sup>), provista con sus elementos necesarios para el transporte de sustancias, materiales y residuos peligrosos, tales como elementos de servicio y elementos estructurales que sean necesarios para el transporte de gases licuados refrigerados.

El contenedor cisterna debe ser capaz de ser transportado, cargado y descargado sin necesidad de desmontar su equipo estructural, debe poseer miembros estabilizadores externos al contenedor y se podrá izar cuando esté lleno.

“Decommissioning”: Proceso documentado donde se retira de uso un sistema, equipo o instalación, debido a sustitución o actualización/remodelación. Ocurre al final de la vida de un sistema

**Depósito:** Se refiere al recipiente a presión, propiamente dicho, incluyendo sus aperturas y cierres.

**Desviación:** No cumplimiento de un requisito previamente establecido.

**Elementos de servicio de un contenedor cisterna:** Se refiere a todos los dispositivos de carga, descarga, venteos, seguridad, aislamiento térmico e instrumentos de medición.

**Elementos estructurales:** Se refiere a los refuerzos, sujetadores, miembros protectores y estabilizantes externos al contenedor.

**Enmienda al Protocolo de Calificación:** Documento que describe un cambio mayor en un protocolo para incorporar un criterio de aceptación, una prueba y/o en el formato de documentación, el cual se añade luego de aprobado el protocolo de calificación, pero antes de que se haya aprobado el informe de calificación.

**Especificaciones Funcionales (FS):** Descripción de los criterios de aceptación, en términos de rangos y lógica de operación, etc.

**HEPA(High Efficiency Particulate Air)** sistema de filtración con aire libre de partículas de alta eficiencia

**Masa total.-** La masa del contenedor cisterna con la carga máxima para cuyo transporte esté autorizado.

**Partículas viables:** Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**Plan Maestro de Validación:** Documento que especifica la información para la validación de la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

**Presión Máxima de Trabajo Permitida (PMTP).**- Es la máxima presión manométrica efectiva permitida en la parte superior del depósito de un contenedor cargado en su posición de operación.

**Presión de prueba.**- La máxima presión manométrica a la que se llega dentro del depósito durante la prueba de presión.

**Pruebas de Aceptación en Fábrica (FAT):** Pruebas de evaluación realizadas en el lugar de manufactura del equipo para asegurar que el equipo opere de acuerdo a las especificaciones del diseño y operación.

**Pruebas de Aceptación en Sitio (SAT):** Pruebas de evaluación realizadas en la planta al equipo para asegurar que el equipo opere de acuerdo a las especificaciones del diseño y operación y no se haya deteriorado durante su transportación e instalación.

**Prueba de hermeticidad.**- Consiste en someter al depósito, con todo y elementos de servicio, a una presión interna equivalente a la PMTP. El método empleado debe estar aprobado por la autoridad competente.

**Purga.** Es el proceso de adicionar una sustancia a un sistema abierto o liberarlo para ir de una concentración a otra, sea de humedad, oxígeno o impurezas

**Re-Calificación:** Repetición de la Calificación de un equipo que provee el aseguramiento de que los cambios en él realizados de acuerdo al procedimiento de control de cambios no afectaron adversamente las características del proceso y la calidad del producto. (CE).

**Revalidación:** Repetición de la validación del proceso para proveer un aseguramiento de que cambios en el proceso/equipo introducidos de acuerdo con los procedimientos de control de cambios no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto

**Sistemas críticos:** Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

**Tiempo de retención.**- El tiempo que transcurra entre el momento en que el líquido empiece a hervir a la presión atmosférica, y el momento en que la presión del contenido de la cisterna alcance la PMTP, en condiciones de equilibrio.

**Temperatura mínima de diseño.**- Temperatura mínima del contenido, a la cual el contenedor cisterna puede ser usado.

ÍNDICE DE FIGURAS.

Ilustración 1: Diagrama de fases del Nitrógeno (Presión vs Entalpía) .....	3
Ilustración 2: Diagrama de Volumen VS Presión del Nitrógeno.....	4
Ilustración 3: Diagrama de trabajo de "blanketing" por monitoreo de presión .....	10
Ilustración 4: línea de llenado estéril .....	13
Ilustración 5: Separador criogénico de aire para producción de Nitrógeno.....	16
Ilustración 6: Unidad de licuefacción de Nitrógeno. ....	17
Ilustración 7: Unidad para el proceso BF.....	18
Ilustración 8: diagrama de flujo de separación de membrana.....	19
Ilustración 9: Diagrama de remoción de oxígeno del aire. ....	20
Ilustración 10: Diagrama de la descarga de Nitrógeno utilizando un evaporador. ....	29
Ilustración 11: Diagrama del sistema de distribución de Nitrógeno.....	32
Ilustración 12: Variedad de tamaño en cilindros .....	36
Ilustración 13: Gasificador criogénico para Nitrógeno líquido .....	37
Ilustración 14: Válvula de flujo manual.....	43
Ilustración 15: Regulador en línea para gas no corrosivo de alta pureza con válvula de cierre de diafragma resistente a la difusión de contaminantes, util como control final a la salida del sistema o en cromatografía de gases .....	43
Ilustración 16: Regulador en línea diseñado para el uso en la parte baja del vaporizador o donde se requiera el servicio de flujo altos por tiempos. (regula el gas, no el líquido).....	43
Ilustración 17: Diagrama de flujo típico para la validación de instalaciones .....	46
Ilustración 18: Diagrama de Instrumentación y tubería.....	52
Ilustración 19: Diagrama "spool".....	57
Ilustración 20: Alcance de Validación y "Commissioning" .....	63
Ilustración 21: Equipo necesario para muestreo de la pureza de gases: Todo el equipo se esteriliza antes de uso y consiste en: (i) bolso de goma tipo vejiga, (2) manguera de plástico, y (3) cuadrados del papel de aluminio. ....	77
Ilustración 22: La técnica de muestreo para la pureza del gas: El bolso de goma de la vejiga se une al enchufe que será muestreado con la tubería estéril. El bolso se infla y desinfla varias veces para desplazar manualmente el aire residual. La válvula se cierra en el .....	78
Ilustración 23: Dispositivo automático para determinar el punto de condensación de gases: El punto de condensación se utiliza para determinar que tan seca está la fuente del gas. ....	79
Ilustración 24: Higrómetro óptico cuando empieza la medición .....	84
Ilustración 25: Higrómetro óptico cuando alcanza el punto de medición.....	84
Ilustración 26: Integración de la calificación y validación. ....	101
Ilustración 27: Tiempo dedicado a actividades de validación fase uno y dos. ....	101
Ilustración 28: Tiempo dedicado a actividades de validación fase tres .....	102
Ilustración 29: Tiempo dedicado a actividades de validación en total .....	102

---

---

**ÍNDICE DE TABLAS.**

Tabla 1: grados de pureza disponibles del Nitrógeno.....	14
Tabla 2: Permeabilidades y selectividades para Nitrógeno. ....	19
Tabla 3: Lista de los gases licuados refrigerados de la clase 2 que pueden transportarse en contenedores cisterna. ....	27
Tabla 4: Temas Típicos: la Descripción del Sistema.....	51
Tabla 5: Temas cubiertos en el Diagrama de Flujo de Sistema.....	51
Tabla 6: Conceptos cubiertos en el Diagrama de Instrumentación y tuberías. ....	53
Tabla 7 Desgloce de los costos totales del proyecto de instalación.....	88