



61  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**CALIFICACION DE UN SISTEMA DE DISTRIBUCION  
DE AGUA PARA INYECTABLES**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**JUAN SANCHEZ CASTRO**

**UNAM  
FES  
ZARAGOZA**



**LO HUMANO ES  
NUESTRA REFLEXIÓN**

**MEXICO, D. F.**

**MAYO 2001**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## INTRODUCCIÓN

Anteriormente la industria farmacéutica solo se enfocaba principalmente a diseñar, construir y calificar sistemas que permitieran obtener consistentemente agua con la calidad necesaria para ser utilizada en la fabricación de productos inyectables.

Con el incremento en los volúmenes de producción, la aplicación de nuevas tecnologías en los procesos, implementación de sistemas globales de calidad en los procesos ha provocado que en la industria farmacéutica se preocupe ya no solo por tener un sistema generador de agua para inyectables, ahora el reto ha sido el contar con un sistema que permita permanentemente almacenar y distribuir consistentemente agua para inyectables sin que sean alteradas sus características fisicoquímicas.

Este trabajo se enfoca principalmente a la calificación de un sistema que almacena y distribuye agua para inyectables, es decir demostrar que el sistema cumple con los requerimientos mínimos de diseño y fabricación necesarios para su operación.

## TABLA DE CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

1. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA -----	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	8
3. OBJETIVOS -----	9
4. HIPÓTESIS -----	10
5. MATERIAL Y MÉTODO -----	11
6. RESULTADOS -----	14
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS -----	35
8. CONCLUSIONES -----	37
9. RECOMENDACIONES -----	38
10. BIBLIOGRAFIA -----	39

# 1. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

Cuando un medicamento es administrado por vía parenteral el medicamento cruza algunas de las barreras naturales de protección (capas de la piel, membranas o mucosas), exponiendo directamente al organismo a la acción de algún contaminante presente en el medicamento, aumentando de esta forma la susceptibilidad del organismo a sufrir alguna alteración producida por este contaminante (pirógenos, microorganismos o compuestos tóxicos) presente en la preparación, por esta razón es necesario que todos los procesos, equipos, e instalaciones involucrados en el almacenamiento y distribución de agua que será utilizada en la fabricación de productos inyectables se encuentren calificados.

En Serono de México se fabrican principalmente productos biológicos inyectables (hormonas de origen natural), por lo que el agua empleada como materia prima debe ser la más inerte posible y evitar se exponga la integridad de la persona a la que suministre el producto.

Por esta razón es importante demostrar que el sistema de agua cumple con las características de diseño y los materiales adecuados para almacenar y distribuir agua para inyectables.

El agua es el componente más ampliamente usado en la producción y formulación de muchos productos farmacéuticos, por esta razón principalmente es que se encuentra en diferentes grados farmacéuticos.

El agua debido a sus propiedades fisicoquímicas es altamente susceptible de sufrir una contaminación microbiana, los sistemas de agua deben ser diseñados y calificados de acuerdo al tipo de agua que se desea obtener.

## **TIPOS DE AGUA**

**Agua para beber:** El agua para beber puede derivarse de una gran variedad de fuentes, incluyendo la red municipal, abastecedores privados o bien una combinación de distintas fuentes.

El agua para beber puede ser utilizada para síntesis químicas, limpieza y como fuente para la producción de agua para la industria farmacéutica, debido a los cambios estacionales puede haber una variación de la calidad del agua por lo que las distintas fases del procesamiento de este tipo de agua deben ser diseñados contemplando estas características.

**Agua purificada:** El agua purificada es utilizada para la producción de algunas formas farmacéuticas (jarabe, solución oral, suspensión), también es utilizada para la limpieza del equipo, síntesis química.

Su obtención puede ser por deionización, osmosis inversa y filtración (el sistema de purificación de agua debe ser validado)

**Agua para inyectables:** El agua para inyectables es un excipiente empleado para la fabricación de productos (liofilizados, soluciones, solventes etc.) cuya vía de administración es la parenteral.

Este tipo de agua también es utilizada para el lavado y despirogenización de los materiales que no pueden ser despirogenizados por calor y que se utilizan en la fabricación de productos parenterales (mangueras, filtros, etc.)

Hay materiales de empaque primario como el tapón de hule para frasco vial que solo puede ser despirogenizados al lavarlo con agua para inyectables.

Es muy frecuente también utilizar agua para inyectables en el lavado de equipos y áreas de fabricación.

Este grado de agua debe cumplir con las especificaciones del agua purificada y además debe cumplir con un límite de endotoxinas, el agua para inyectables debe estar protegida de contaminación microbiana y una posible formación de endotoxinas (el sistema de agua para inyectables debe ser validado)

**Agua purificada estéril:** El agua purificada estéril, es envasada para protegerla de contaminación microbiana, no es utilizada en la fabricación de parenterales.

**Agua estéril para inyección:** El agua estéril para inyección es utilizada como diluyente para productos parenterales, es envasada en contenedores para dosis sencillas, o contenedores de no más de 1L.

**Agua bacteriostática para inyección:** Es agua para inyectables estéril protegida de la proliferación microbiana con alguna sustancia química, puede ser utilizada para la fabricación de productos parenterales, es envasada en dosis sencillas o en dosis múltiples de no más de 30 ml

**Agua estéril para irrigación:** El agua estéril para irrigación es agua para inyectables estéril envasada en dosis sencillas para su rápida administración.

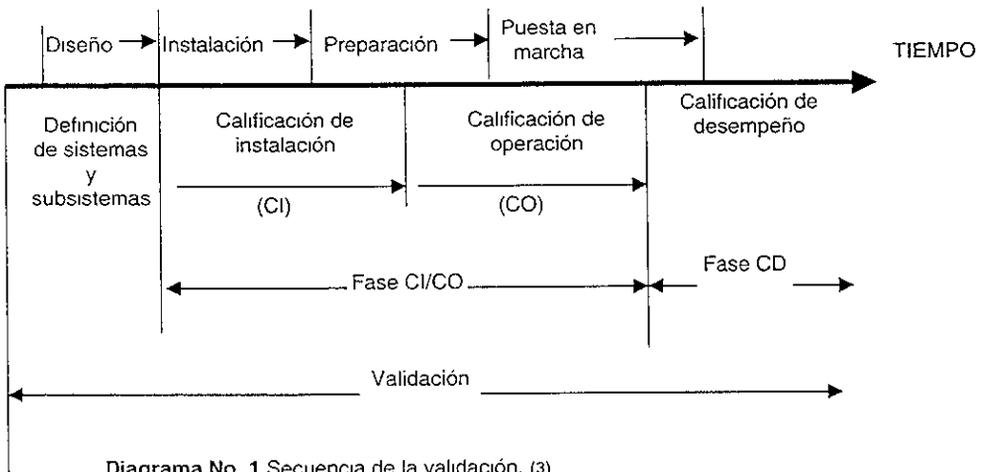
**Agua estéril para inhalación.** El agua estéril para inhalación es agua para inyectables, utilizada para la formulación y preparación de soluciones inhatables.

## VALIDACIÓN DE PROCESO

La validación de procesos representa una buena practica de manufactura, con esto se consigue un aseguramiento de la calidad y para protección del producto final.

**Validación de proceso:** significa establecer un alto grado de garantía a través de evidencia documentada de que un proceso específico bajo ciertas condiciones obtiene consistentemente un producto que cumple con especificaciones y características de calidad predeterminadas.

Un programa común de validación (*diagrama No,1*) califica el diseño, la operación, la instalación. El proceso comienza cuando *el sistema es definido*, continuando con la *Calificación de la Instalación (CI)*, *Calificación de operación (CO)* y *Calificación de desempeño (CD)*. (1,2)



El presente trabajo solo se enfoca a la calificación de instalación y calificación de operación del sistema de distribución y almacenamiento de agua para inyectables

Una de las consideraciones básicas en el diseño de estos sistemas es el considerar el tipo de producto que se desea obtener y sus características fisicoquímicas y microbiológicas. En el agua para inyectables existe gran interés por los niveles de pirógenos, carga microbiana y presencia de sales.

(4)

### **Materiales**

Se debe considerar que para lograr mantener el agua de 65-80°C en permanente recirculación, todos los materiales, accesorios e instrumentos utilizados en la instalación deben ser resistentes a altas temperaturas de operación y sean de fáciles de sanitizar con calor y que faciliten su mantenimiento, los materiales que con mayor frecuencia se utilizan son el acero inoxidable 316L, teflón y neopreno.

Los materiales utilizados no deben ser reactivos, aditivos o absorbivos para conservar la calidad e identidad del agua que se almacenara y distribuirá.

Un sistema se considera que es sanitario si puede ser sanitizado en línea para prevenir la proliferación de microorganismos y la contaminación.

(10, 11)

### **Tuberías**

El tubo utilizado para las líneas que conducirá el producto debe ser de acabado sanitario, solo se permite el acero inoxidable 316 L y de por lo menos 150 grit, el acero inoxidable es químicamente inerte (después de la pasivación), fácil de sanitizar y puede ser utilizado en un gran rango de temperaturas.

Es necesario en contar con copia del certificado de análisis del acero inoxidable utilizado en la fabricación de la tubería.

### **Conecciones**

La unión entre los equipos, instrumentos y tuberías no debe realizarse con conexiones roscadas ya que esto puede ocasionar la acumulación de partículas y microorganismos en las hendiduras de la rosca, las conexiones deben realizarse por medio de juntas clamp y evitarlas cuanto sea posible, los empaques utilizados en estas conexiones deben ser de neopreno o teflón.

### **Soldaduras**

Las soldaduras en las tuberías de acero inoxidable de los sistemas sanitarios deben ser completamente lisas a simple vista y por inspección interna con boroscopia perfectamente documentada. (10)

El equipo de soldadura orbital empleado debe estar perfectamente calibrado y contar con procedimiento de operación del equipo. (10)

El operador debe estar debidamente certificado para realizar procesos de soldadura orbital. (10)

Para realizar el proceso soldadura orbital se debe contar con un registro de calificación del procedimiento de soldadura orbital empleado con las especificaciones del proceso.

Se debe contar con un registro de cada una de las soldaduras realizadas, así como de un mapa o diagrama que indique su ubicación.

Las soldaduras deben estar libres de porosidades, cracks, fusión incompleta, oxidación, excesivas concavidades o convecciones.  
(10)

### **Pendientes**

Para facilitar el completo drenado de todas las líneas cada vez que se detenga la recirculación de agua, se debe conservar siempre una pendiente mínima del 10% en las tuberías.

### **Piernas Muertas**

Se considera como pierna muerta a la sección de la línea en la cuales se queda estática sin circular una porción de agua. Para ser considerada pierna muerta esta porción debe exceder a 6 veces el diámetro de la tubería.

Se deben evitar la presencia de piernas muertas ya que la acumulación de agua posee el potencial suficiente para la formación de una biopelícula.  
(4)

Antes de la puesta en marcha del sistema de recirculación y distribución de agua para inyectables es necesaria su pasivación (eliminación de toda sustancia que pueda provocar corrosión en la instalación), esto comúnmente se realiza con agentes oxidantes como el ácido nítrico.  
(6)

### **Válvulas**

Compuerta, bola, mariposa y diafragma son las más comúnmente usadas en los sistemas para tratamiento de agua, pero la válvula de diafragma sanitaria es la más apropiada ya que es inerte, fácil de sanitizar y no retiene residuos de agua.  
(8)

### **Tanques de almacenamiento**

El acero inoxidable 316 L y 150 grit es el material mayormente usado para la fabricación de tanques de almacenamiento de agua purificada, estos tanques pueden ser encaquetados para mantener el agua a una cierta temperatura, aunque también se utilizan tanques fabricados con cierto tipo de resinas para sistemas a temperatura ambiente. (11)

Los tanques de almacenamiento deben contar con una purga que permita drenar el tanque cuando los niveles de agua se eleven, así como para facilitar su limpieza y sanitización, es necesario que el tanque cuente con una entrada de venteo provista de un filtro que esterilice el aire de entrada, en algunos sistemas automatizados es necesario que el tanque cuente con sensores de temperatura, nivel y conductividad.  
(10, 11)

En la soldadura orbital empleada para la conexión de la tubería de acero inoxidable se desprenden sustancias que bajo determinadas condiciones pueden ocasionar corrosión en la tubería y la contaminación del agua para inyectables que se distribuye en las líneas, Este tipo de residuos pueden eliminarse con la pasivación del loop de agua en la cual se hace recircular por todo el sistema una sustancia altamente oxidante.

### **Pasivación**

Pasivación: Es el tratamiento de la superficie del acero con soluciones ácidas o quelantes con el objetivo de eliminar los residuos de hierro, carbón, etc., y provocar la formación de una película inerte en la superficie del acero.

Se puede considerar que la pasivación busca obtener una condición electroquímica de pasividad en la superficie del acero.

La pasividad es el estado en el cual el acero inoxidable exhibe una muy baja velocidad de corrosión.

También se conoce como pasividad a la minimización de la reactividad química exhibida por ciertos metales y aleaciones, los metales como el cromo, hierro, níquel, titanio y las aleaciones que contienen estos elementos puede ser esencialmente inertes y actúan como si fueran metales nobles.

La superficie externa del acero esta formada principalmente por óxido de cromo y óxido de hierro con algunas trazas de otros elementos contenidos entre la aleación. (5,6)

## **Soldadura orbital**

La soldadura orbital ha llegado ser un método estándar de fusión para unir tubería de acero inoxidable, este tipo de tecnología ha sido capaz de producir consistentemente uniones completamente lisas en el interior de la tubería, lo cual es necesario para prevenir la proliferación de microorganismos en las tuberías de sistema. Este tipo de soldadura es usado en sistemas para bioprocesos en la unión de tuberías, válvulas, accesorios etc.

Comparado con la soldadura manual la soldadura orbital confiere además una mayor resistencia a la corrosión en las uniones, esto debido a que en la soldadura orbital se mantiene un preciso control en la aplicación del calor durante el proceso, la aplicación de este calor es más uniforme, se requiere la aplicación de una menor cantidad de calor.

El material mas recomendado para la soldadura orbital es el acero inoxidable 316 L, ya que no se requiere precalentamiento o calentamiento posterior de las piezas, la soldadura puede realizarse sin tener perdidas significativas de la resistencia a la corrosión del acero. Además de que el acero 316 L contiene alrededor del 2% de molibdeno que confiere una mayor resistencia a la corrosión. Se obtiene una mayor resistencia a la corrosión usando el tipo 316 L el cual presenta un bajo contenido de carbón (0.03% como máximo), el bajo contenido de carbón es indispensable para reducir la sensitización durante el proceso de soldadura, el cual es caracterizado por la precipitación de carburo de cadmio a lo largo de la unión, lo que la hace vulnerable al ataque de la corrosión. La sensitización o precipitación de carburo depende también del preciso control del calor aplicado, tiempo y uso del grado de acero inoxidable utilizado.

En la soldadura orbital se realiza colocando las dos piezas de tubo por unir en una cámara sellada, la cual es saturada con un gas inerte, (argón) y se mantiene así durante todo el proceso de soldadura para proteger a los metales de la oxidación, en la cámara se encuentra un rotor que mantiene un electrodo de tungsteno. Un arco eléctrico es formado y estabilizado entre el electrodo y el tubo, el rotor hace girar al electrodo alrededor del la unión de los tubos hasta completar la soldadura de los tubos.

(5.6)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la alta competitividad en la industria farmacéutica obliga a obtener productos de una mayor calidad y a un menor costo, para lo cual es necesario mantener un perfecto control de los procesos y/o sistemas críticos.

En la fabricación de productos inyectables, el *sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables* se le considera un *sistema crítico* que debe contar con características de diseño, instalación y operación que permitan conservar sin alteración las características del agua para inyectables que circula por el sistema.

El agua para inyectables debe principalmente cumplir con especificaciones reguladas por dependencias gubernamentales (SSA) y por estándares internos.

En el diseño e instalación de un sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables, se deben considerar todos los factores que de una u otra forma que puedan alterar las características el producto.

En Serono de México,S.A. de C.V se cuenta con un sistema ya validado de obtención de agua para inyectables por destilación simple.

En la actualidad ya se encuentra al 100% la instalación del sistema para almacenamiento y distribución de agua para inyectables con tres diferentes puntos de uso.

Debido a que el sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables es de reciente instalación, su puesta en marcha implica realizar y documentar una serie de actividades y pruebas que constituyen la calificación de instalación y calificación de operación del sistema.

Con la calificación se asegurará que el sistema se encuentra listo para la evaluación de las características fisicoquímicas y microbiológicas del agua que se almacena y distribuye.

### **3.OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL:**

- \* Realizar la calificación del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

#### **3.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

- \* Realizar la calificación de instalación del sistema de almacenamiento distribución de agua para inyectables
- \* Realizar la calificación de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.
- \* Conseguir la puesta en marcha del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

## **4. HIPÓTESIS**

Considerando que el sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables cumple con las características de diseño necesarias para su funcionamiento, el sistema deberá por medio de la calificación cumplir con los requerimientos mínimos para poder almacenar y distribuir agua para inyectables.

## 5. MATERIAL Y MÉTODO

### 5.1. MATERIAL

Cinta métrica  
Abrazaderas clamp 1 pulgada  
Empaques clamp de 1 pulgada

### 5.2. EQUIPOS

Goggles  
Guantes contra ácidos  
Guantes para objetos calientes  
Mascarilla contra gases  
Careta de seguridad

### 5.3. REACTIVOS

Ácido nítrico al 35%

### 5.4 MÉTODOLOGÍA (ver diagrama No. 2)

5.4.1 Se realizó una revisión bibliográfica en libros, artículos, guías, memorias etc. sobre el diseño, fabricación y calificación de sistemas de distribución y almacenamiento de agua para inyectables.

5.4.2 Se realizó la calificación de instalación del sistema.

5.4.2.1 Se elaboró una descripción detallada del sistema.

5.4.2.2 Se laboró diagrama del sistema.

5.4.2.3 Se elaboró plano isométrico del sistema.

5.4.2.4 Se elaboró un mapa de soldaduras.

5.4.2.5 Se verificó la no presencia de piernas muertas.

5.4.2.6 Se verificó la pendiente de las líneas.

5.4.2.7 Se elaboró una lista de componentes del sistema.

5.4.2.8 Se calibraron los instrumentos del sistema y se realizó un programa de calibración de los mismos.

5.4.2.9 Se documentó la certificación del operador de la máquina de soldar.

5.4.2.10 Se documentó la certificación del procedimiento para soldadura orbital empleado.

5.4.2.11 Se realizó la pasivación del sistema de distribución de agua para inyectables.

5.4.3 Se realizó la calificación de operación del sistema.

5.4.3.1 Se determinaron los parámetros de operación del sistema.

5.4.3.2 Se elaboró un procedimiento general de operación del sistema.

5.4.3.3 Se realizó una prueba de presión al sistema.

5.4.3.4 Se realizó un programa de limpieza, sanitización y mantenimiento preventivo del sistema.

5.4.3.5 Se realizó un análisis de los resultados.

5.4.3.6 Se reportaron las conclusiones y recomendaciones de la calificación.

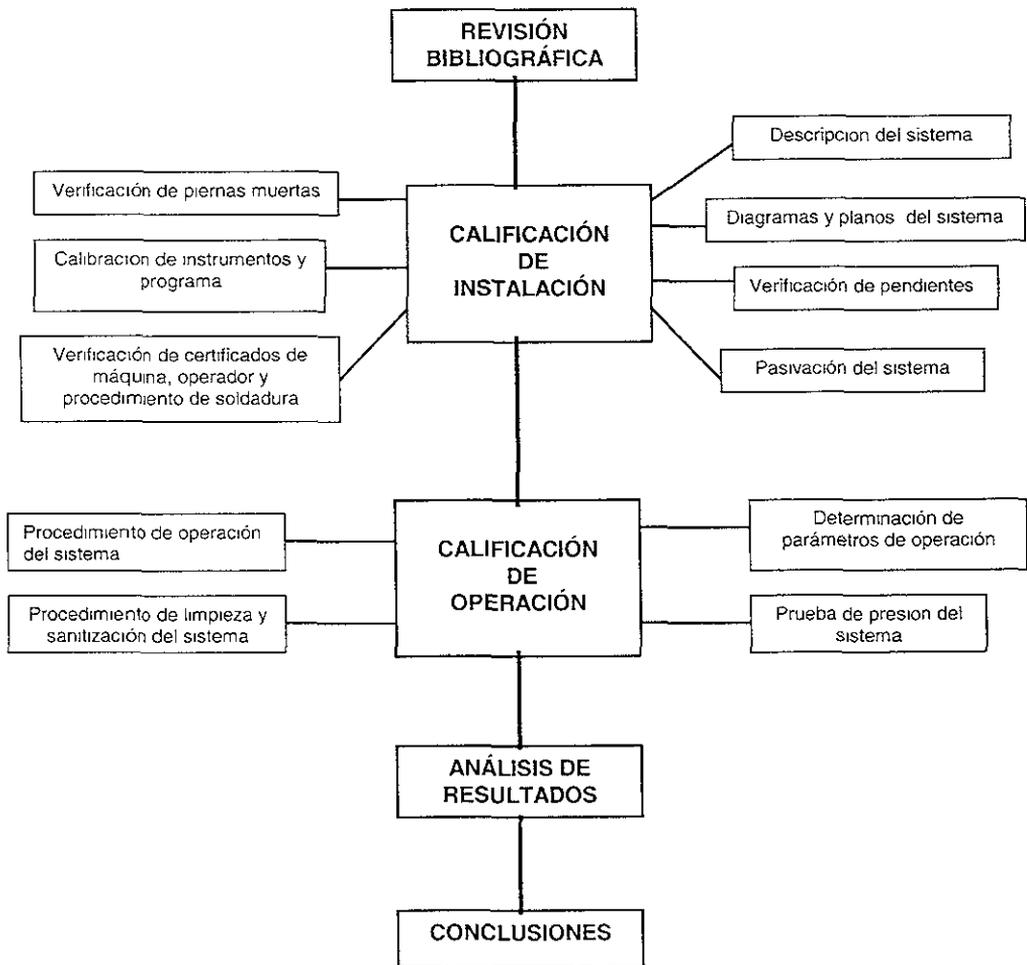


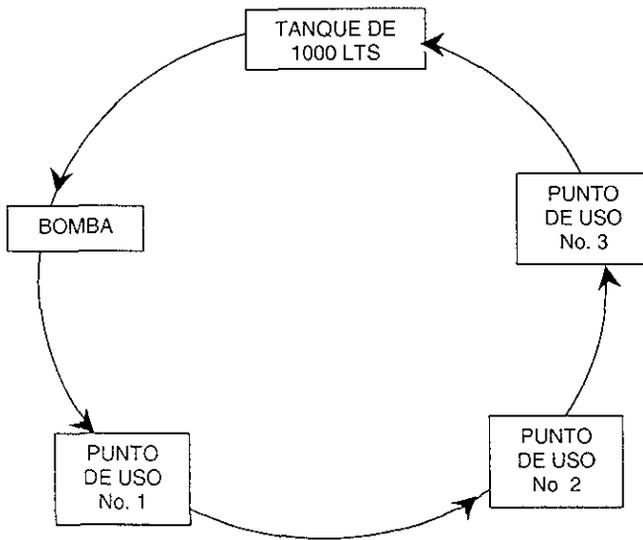
Diagrama No. 2 Metodología utilizada en la calificación del sistema

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Calificación de instalación

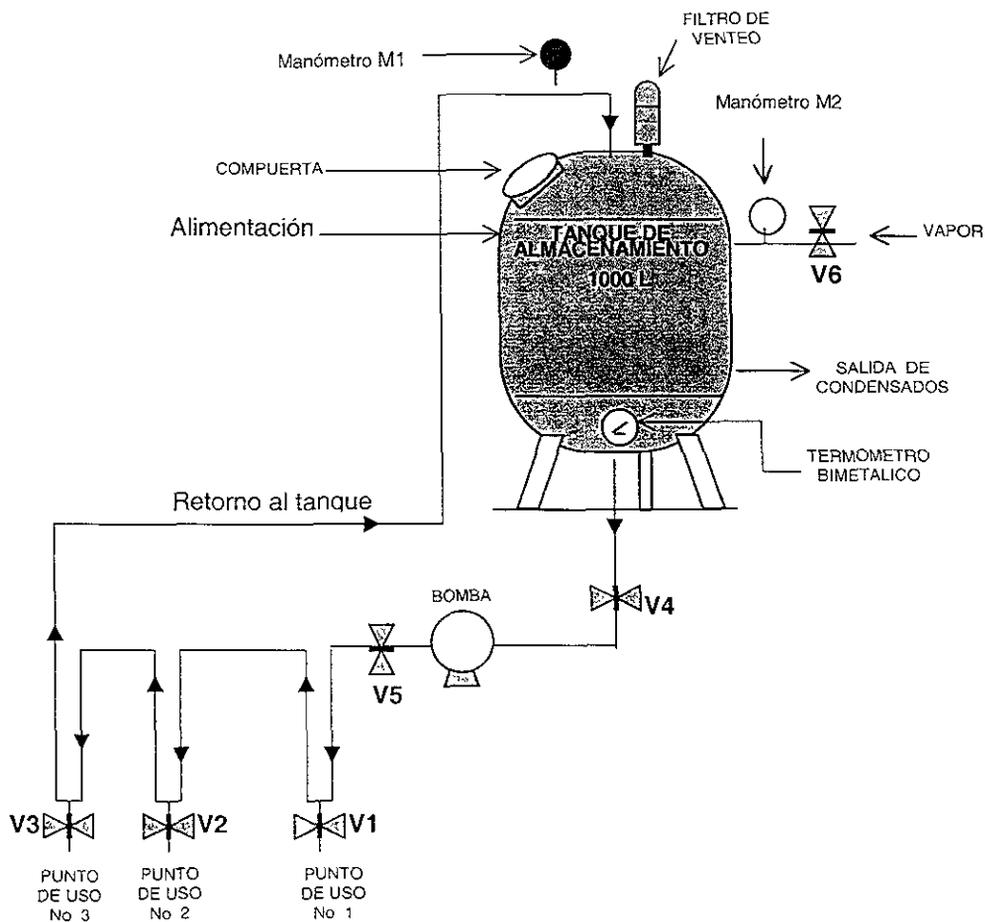
#### 6.1.1 Descripción del sistema

El sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables parte inicialmente de un tanque enchaquetado de 1000 litros de acero inoxidable, en este tanque se recolecta el agua para inyectables generada por un sistema de obtención de agua para inyectable, el agua que se encuentra almacenada es impulsada con una bomba a los puntos de uso 1, 2 y 3 de este ultimo punto de uso el agua retorna al tanque de 1000 litros para nuevamente ser enviada al punto de uso No.1, y completar otro ciclo, de esta forma el agua se encuentra en permanente recirculación a una temperatura de 60°C a 80°C, para mantener el agua a esta temperatura se suministra permanentemente vapor planta a la chaqueta del tanque.



**Diagrama No. 3** Descripción del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

6.1.2. Diagrama general del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.



**Diagrama No. 4** Sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

6.1.3 Lista de soldaduras.

NO. DE SOLDADURA	DESCRIPCIÓN DE LA UNIÓN
1	FÉRULA Y CODO DE 90°
2	CODO 90° Y TUBO DE 90 CM
3	TUBO DE 90 CM Y FÉRULA
	VÁLVULA
4	FÉRULA Y TUBO DE 80 CM
5	TUBO DE 80 CM Y CODO DE 90°
6	CODO Y FÉRULA
	BOMBA
	VÁLVULA
7	FÉRULA Y CODO DE 90°
8	CODO DE 90° Y CODO DE 90°
9	CODO DE 90°Y TUBO DE 90 CM
10	TUBO DE 90 CM Y CODO DE 90°
11	CODO DE 90°Y TUBO DE 70 CM
12	TUBO DE 70 Y CODO DE 90°
13	CODO 90°Y TUBO DE 30 CM
14	TUBO DE 30 CM Y CODO DE 90
15	CODO DE 90°Y TUBO DE 200 CM
16	TUBO DE 200 CM Y CODO DE 90°
17	CODO DE 90°Y TUBO DE 90 CM
18	TUBO DE 90 CM Y FÉRULA
	U
19	FÉRULA Y TUBO DE 80 CM
20	TUBO DE 80 CM Y CODO DE 90°
21	CODO DE 90°Y CODO DE 90 °
22	CODO DE 90°Y TUBO DE 180 CM
23	TUBO DE 180 CM Y CODO DE 90°
24	CODO DE 90°Y TUBO DE 400 CM
25	TUBO DE 400 CM Y TUBO 150 CM
26	TUBO DE 150 CM Y CODO DE 90°
27	CODO DE 90°Y TUBO 250 CM
28	TUBO DE 250 CM Y CODO DE 90°
29	CODO DE 90°Y CODO DE 90°
30	CODO 90°Y TUBO DE 90 CM
31	TUBO DE 90 CM Y FÉRULA

Cuadro No. 1 Lista de soldaduras del sistema.

No. DE SOLDADURA	DESCRIPCIÓN DE LA UNIÓN
	U
32	FÉRULA Y TUBO 80 CM
33	TUBO DE 80 CM Y CODO 90°
34	CODO 90° Y TUBO DE 250 CM
35	TUBO DE 250 CM Y CODO DE 90°
36	CODO DE 90°Y TUBO DE 150 CM
37	TUBO DE 150 CM Y TUBO DE 200 CM
38	TUBO DE 200 CM Y CODO 90°
39	CODO DE 90°Y TUBO DE 80 CM
40	TUBO DE 80 CM Y FÉRULA
	U
41	FÉRULA Y TUBO DE 80 CM
42	TUBO DE 80 CM Y CODO DE 90°
43	CODO DE 90°Y TUBO DE 200 CM
44	TUBO DE 200 CM Y CODO DE 90°
45	CODO DE 90° Y TUBO DE 200 CM
46	TUBO DE 200 CM Y CODO 90°
47	CODO 90°Y TUBO DE 60 CM
48	TUBO DE 60 CM Y CODO DE 90°
49	CODO DE 90°Y T
50	T Y CODO DE 90°
51	CODO DE 90°Y TUBO DE 60 CM
52	TUBO DE 60 CM Y CODO 90°
53	CODO 90° Y FÉRULA

Continuación del cuadro No. 1 Lista de soldaduras del sistema.

6.1.4 Mapa de soldaduras.

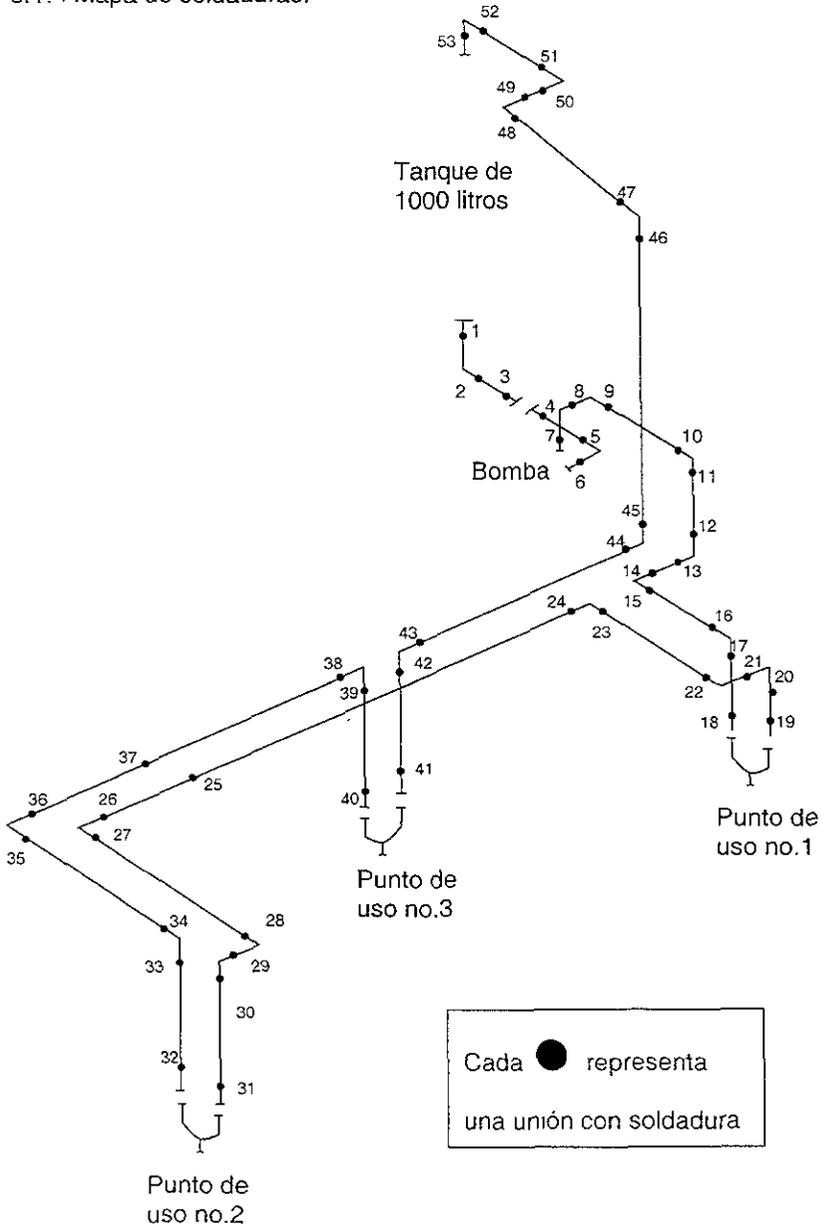


Diagrama No. 5 Mapa de soldaduras.

6.1.5 Pendientes de la tubería.

<b>SEGMENTO ENTRE SOLDADURAS</b>	<b>% DE PENDIENTE</b>	<b>DIRECCIÓN DE DREN</b>
2 - 6	13	BOMBA
9 - 10	10	PUNTO DE USO 1
13 - 15	12	PUNTO DE USO 1
15 - 16	13	PUNTO DE USO 1
21 - 23	10	PUNTO DE USO 1
24 - 26	13	PUNTO DE USO 2
27 - 29	10	PUNTO DE USO 2
34 - 35	10	PUNTO DE USO 2
36 - 38	13	PUNTO DE USO 3
43 - 44	10	PUNTO DE USO 3
47 - 48	14	PUNTO DE USO 3
49 - 50	12	PUNTO DE USO 3
52 - 51	10	PUNTO DE USO 3

**Cuadro No. 2** Pendientes de la tubería.

#### 6.1.6 Verificación de piernas muertas.

Se encontró una pierna muerta en cada una de las U de los 3 puntos de uso, en todos los casos la pierna muerta fue de 2 veces el diámetro de la tubería.

PIERNA MUERTA	DIÁMETRO DE LA TUBERÍA	LONGITUD DE LA PIERNA MUERTA
PUNTO DE USO NO.1	3/4"	1.5"
PUNTO DE USO NO.2	3/4"	1.5"
PUNTO DE USO NO.3	3/4"	1.5"

**Cuadro No. 3** Pendientes de la tubería.

6.1.7 Lista de componentes del sistema.

NO. DE PZAS.	COMPONENTE
1	TANQUE SANITARIO DE 1000 LITROS ENCHAQUETADO
1	MOTO BOMBA 3 CP, TRES FASES, SANITARIA ACERO INOXIDABLE 316L
4	VÁLVULAS DE 3/4", SANITARIAS DE ACERO INOXIDABLE 316L, CON DIAFRAGMA DE TEFLÓN
2	VÁLVULAS DE 1", SANITARIAS DE ACERO INOXIDABLE 316L, CON DIAFRAGMA DE TEFLÓN
3	U PARA PUNTO DE USO DE 1" Y SALIDA DE 3/4 EN ACERO INOXIDABLE 316L
15	ABRAZADERAS CLAMP 1"
15	EMPAQUES CLAMP DE NEOPRENO PARA 1"
6	ABRAZADERAS CLAMP 3/4"
6	EMPAQUES CLAMP DE NEOPRENO PARA 3/4"
23	CODOS DE 90°, 1" DE ACERO INOXIDABLE 360L
30.3 M	TUBO 1" DE ACERO INOXIDABLE 316L
12	FÉRULAS DE 1" DE ACERO INOXIDABLE 316L
6	ABRAZADERAS CLAMP 3/4"
6	EMPAQUES CLAMP PARA 3/4"
3	ESPIGAS DE 3/4" DE ACERO INOXIDABLE 316L
1	FILTRO DE VENTEO DE .1 MICRAS
1	CARCASA DE ACERO INOXIDABLE 316L PARA FILTRO DE VENTEO
1	ABRAZADERA CLAMP DE 4"
1	EMPAQUE DE NEOPRENO PARA 4"
1	MANÓMETRO DE DIAFRAGMA SANITARIO
1	SENSOR DE TEMPERATURA SANITARIO BIMETÁLICO

**Cuadro No. 4** Lista de componentes del sistema.

## 6.1.8. Descripción de los equipos del sistema.

### 6.1.8.1 Tanque de almacenamiento

**Equipo:** Tanque de almacenamiento

**Marca:** Acoflu

**Capacidad:** 1000 litros

**Altura:** 2.10 m

**Diámetro:** 0.97 m

**Altura de soportes:** 0.46 m

**Presión de operación:** 3 kg/cm<sup>2</sup>

**Temperatura de operación:** 105°C

**Fluido:** Agua destilada

**Peso:** 750 Kg

**Cuerpo:** Acero inoxidable 316 L

**Tapa:** Acero inoxidable 316 L

**Fondo:** Acero inoxidable 316 L

**Chaqueta:** Acero inoxidable 316 L

**Aislamiento:** Lana mineral

**Boquillas:** De 1" en acero inoxidable 316 L

**Soportes:** Acero inoxidable 316 L

**Empaque:** teflón

**Esprea:** Acero inoxidable 316 L

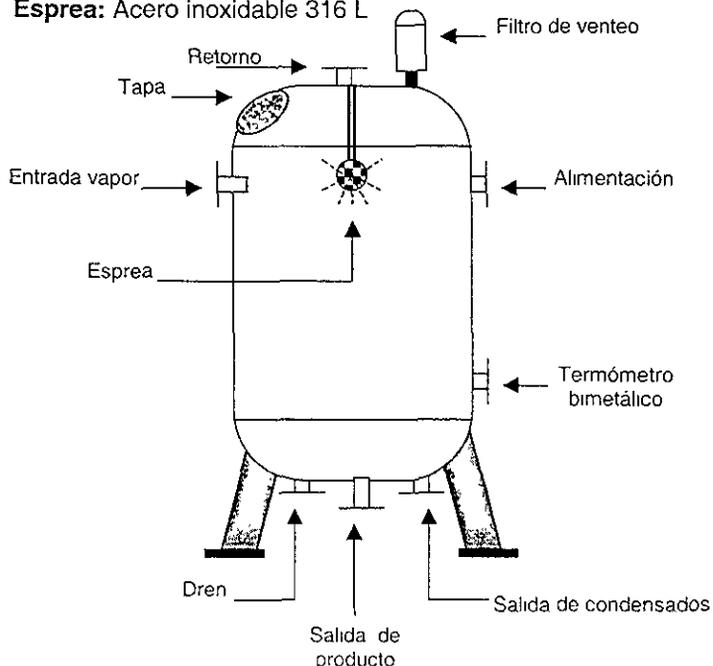


Diagrama No. 6 Tanque de almacenamiento.

#### 6.1.8.2. Bomba.

**Equipo:** Motobomba centrífuga

**Marca:** Puriti

**Modelo:** C-114MF14TC

**No. serie:** P-97K-0723

**Motor:** trifásico de 3 CF, 3500 r.p.m., 221/440 volts

**Carcasa:** Acero inoxidable 316 L

**Sello mecánico:** Para altas temperaturas tipo F

**Carga:** Clamp 1"

**Descarga:** Clamp 1"

6.1.9 Calibraciones y programa de calibración.

Instrumento	Marca	Rango	División mínima	Fecha de calibración	Próxima calibración
Sensor de temperatura bimetalico sanitario ST	Trelice	-10.0 a 115.0 °C	1°C	Agosto-98	Agosto-99
Manómetro de diafragma sanitario M1	Anderson	-1.0 a 4.0" bar	1 bar	Agosto-98	Agosto-99
Manómetro M2	Metron	0.0 a 11.0 Kg/cm2	0.2 Kg/cm2	Agosto-98	Agosto-99

**Cuadro No. 5** Programa de calibración de instrumentos.

6.1.10 Registro de prueba de calificación de operador de maquina de soldar.

**Numero de Informe:** CIM-ACOFU-024-DM/96

**Fecha:** 18-junio-96

**Nombre del soldador:** Víctor Manuel Tellez

**Proceso de soldadura:** GTAW

**Tipo:** Automático

**Procedimiento estándar de soldadura empleado:** ACOFLU/COINSA/001 REV.0

**Material:** Acero inoxidable 316L.

**Espesores:** 1.59 mm

**Diámetro:** 25.4 mm

**Tipo de gas:** Argón

**Composición:** 99.99%

**Marca maquina:** Centauro III

**Modelo:** 150 PTW

**No. de parte:** 328-2000-101

**No. de serie:** 568

**Resultado de la prueba de doblez de cara:** No se presentaron defectos abiertos a la superficie mayores a 1/8 de pulgada en longitud por lo que de acuerdo a los criterios de aceptación y rechazo marcados en qw-163 de la sección IX del código ASME edición 1992, pasa la prueba.

**Resultado de vista exterior e interior de la soldadura:** En las uniones soldadas se aprecia un aspecto homogéneo de la soldadura, si presencia de: porosidades, falta de fusión, concavidades, inclusiones, rugosidades, quemaduras, grietas y oxidaciones.

**Prueba conducida por :** Ing. Sergio Naveda

**Prueba de laboratorio No.** CIM-ACOFU-024-DM/96

Las pruebas fueron preparadas, soldadas y aprobadas con los requerimientos de la sección IX del código ASME.

Empresa certificadora : cimex Compañía de inspección mexicana S.A. de c.v.

**Inspector de C.C.** Ing. Joaquín Pérez Rojas

**Aprobado por:** Ing. Jorge Peña Aguirre

6.1.11 Registro de calificación de procedimiento de soldadura.

**No. de informe:** CIM-ACOFLU-024-DM/96

**Procedimiento de soldadura No.** ACOFLU/COINSA/001

**Fecha:** 11 de junio

**Marca maquina:** Centauro III

**Modelo:** 150 PTW

**No. de parte:** 328-2000-101

**No. de serie:** 568

**Proceso de soldadura:** GTAW

**Tipo:** Automático

**Diseño de juntas:** A tope sin bisel

**Material:** Acero inoxidable 316L.

**Espesores:** 1.59 mm

**Diámetro:** 25.4 mm

**Temperatura mínima de precalentamiento:** Ambiente

**Temperatura máxima de interpaso.** 350°C

**Gas de Protección:** Argón

**Porcentaje de la composición:** 99.99 %

**Velocidad de flujo:** 35 a 50 pch

**Tipo de corriente:** Directa

**Polaridad:** Directa: C.E.E.N.

**Rango de amperaje:** 16 a 59 ampers

**Tipo de electrodo:** EWTh-2 de tungsteno de 2.4 mm de diámetro y de 57.2 mm de largo.

**Distancia entre electrodo y pieza :** 0.025" – 0.035"

**Velocidad de avance de electrodo** 1.27 rpm

**Empresa certificadora :** cimex Compañía de inspección mexicana S.A. de c.v.

El procedimiento fue evaluado de acuerdo a la sección IX del código ASME edición 1992 para la empresa ACOFLU S.A. de C.V

#### 6.1.12 Pasivación.

La pasivación se realizo manteniendo en recirculación durante 3 horas a 65°C 500 litros de solución de ácido nítrico al 20%, posteriormente se lavo tres veces el sistema con agua destilada.

## 6.2 Calificación de operación.

### 6.2.1 Parámetros de operación del sistema

6.2.1.1 Operación del sistema:  
presión de 1.0-1.5 bar,  
temperatura 65-80°C  
presión de vapor 0.5-1.0 Kg.

6.2.1.2 Sanitización del sistema  
temperatura de 90°C  
tiempo 1 hora  
presión de vapor 1.0 – 1.5 bar

6.2.2 Procedimiento de operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

<b>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN</b>	<b>Código: PR-001</b>
<b>Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN Y SANITIZACIÓN DEL SISTEMA DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECTABLES</b>	
<b>Departamento: PRODUCCIÓN</b>	<b>Fecha de emisión: SEPTIEMBRE-98</b>
<b>Sustituye a: NUEVO</b>	<b>Próxima revisión: SEP-2001</b>
<b>Pág. 29 de 4</b>	

**1. OBJETIVO:**

Establecer la metodología para el funcionamiento del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

**2. ALCANCE:**

Este procedimiento aplica para el personal de producción.

**3 . RESPONSABILIDADES:**

Es responsabilidad del supervisor de producción asegurar que la operación del sistema de almacenamiento y distribución de agua se realice de acuerdo a las indicaciones del procedimiento.

Es responsabilidad del personal de producción realizar esta operación tal y como lo señala el procedimiento.

Es responsabilidad del jefe de producción verificar que se lleve a cabo este procedimiento tal y como se indica en el mismo y mantener una copia en el área del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

**4. EQUIPOS Y MATERIALES:**

- 5.1 Guantes para objetos calientes.
- 5.2 Goggles.

<b>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN</b>		<b>Código: PR-001</b>
<b>Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN Y SANITIZACIÓN DEL SISTEMA DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECTABLES</b>		
<b>Departamento: PRODUCCIÓN</b>		<b>Fecha de emisión: SEPTIEMBRE-98</b>
<b>Sustituye a: NUEVO</b>	<b>Próxima revisión: SEP-2001</b>	<b>Pág. 30 de 4</b>

## 5. PROCEDIMIENTO:

5.1 Puesta en marcha del sistema (para realizar esta operación el tanque debe estar entre 20- 85% de su capacidad).

5.1.1 Verificar que la caldera tenga presión de vapor de 5.0 – 6.0 Kg.

5.1.2 Poner en funcionamiento la bomba del sistema de distribución de agua para inyectables.

5.1.3 Verificar en el manómetro M1 la presión de la línea de retorno al tanque, la presión debe ser entre 1.0 – 1.5 bar.

5.1.4. Abrir lentamente la válvula V 6, hasta que en el manómetro M2 haya una presión de 1.0 kg. para esta operación utilizar los guantes para objetos calientes.

5.1.5 Cuando la temperatura en el termómetro T1 sea de 75-80°C, cerrar la válvula V6 hasta que haya una presión de 0.5 Kg. en el manómetro M2.

5.1.6 Verificar la temperatura del termómetro T1, la presión de los manómetros M1 y M2 cada 30 minutos y registrar los datos en la bitácora del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables

5.2 Paro del equipo.

5.2.1 Cerrar completamente la válvula V6.

5.2.2 Apagar la bomba.

<b>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN</b>		<b>Código: PR-001</b>
<b>Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN Y SANITIZACIÓN DEL SISTEMA DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECTABLES</b>		
<b>Departamento: PRODUCCIÓN</b>		<b>Fecha de emisión: SEPTIEMBRE-98</b>
<b>Sustituye a: NUEVO</b>	<b>Próxima revisión: SEP-2001</b>	<b>Pág. 3 de 4</b>

5.2.3 Abrir las válvulas V1, V2 y V3.

5.2.4 Cuando ya no salga agua cerrar las válvulas V1, V2 y V3.

**5.3 Limpieza y sanitización del sistema** (para realizar esta operación el tanque debe estar de 20-85% de su capacidad), esta operación se realizara mínimo 1 vez a la semana.

5.3.1 Verificar que la caldera tenga presión de vapor de 5.0 – 6.0 Kg.

5.3.2 Poner en funcionamiento la bomba del sistema de distribución de agua para Inyectables.

5.3.3 Verificar en el manómetro M1 la presión de la línea de retorno al tanque, la presión debe ser entre 1.0 – 1.5 bar.

5.3.4 Abrir lentamente la válvula V 6, hasta que en el manómetro M2 haya una presión de 2 kg., para esta operación utilizar los guantes para objetos calientes.

5.3.5 Cuando la temperatura en el termómetro T1 sea de 90-95°C, cerrar la válvula V6 hasta que la presión en el manómetro M2 sea de 0.5 kg.

5.3.6 Mantener el sistema en estas condiciones 1 hora.

5.3.7 Cerrar la válvula V6

5.3.8 Apagar la bomba.

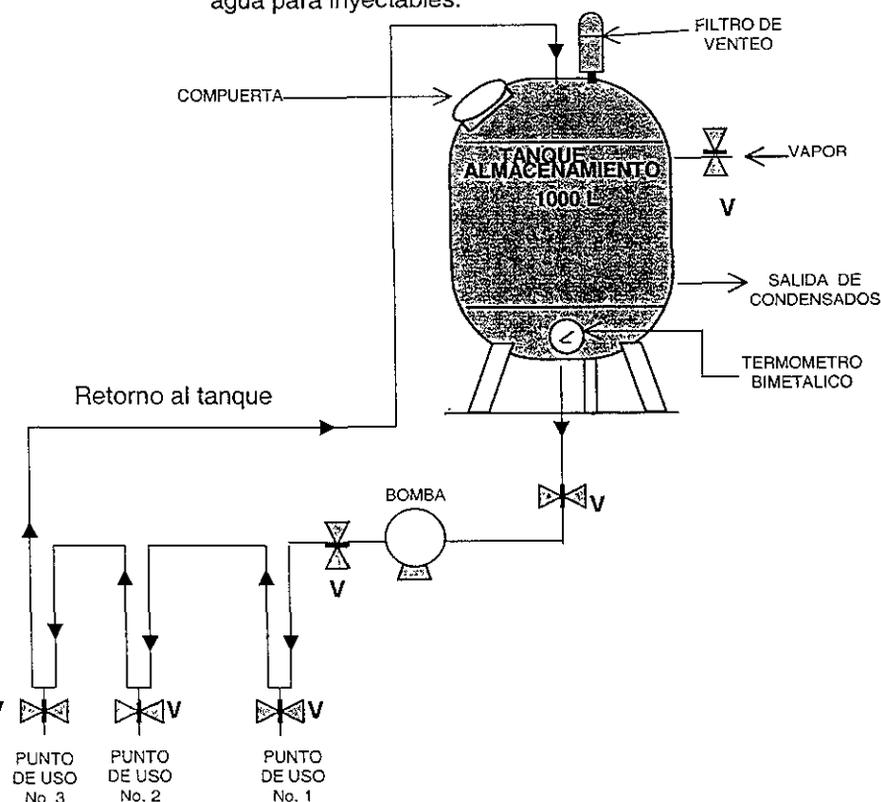
5.3.9 Abrir las válvulas V1, V2 y V3, cuando ya no salga agua cerrar las válvulas V1, V2 y V3.

5.3.10 Registrar la operación en la bitácora del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

<b>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN</b>		<b>Código: PR-001</b>
<b>Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN Y SANITIZACIÓN DEL SISTEMA DE ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PARA INYECTABLES</b>		
<b>Departamento: PRODUCCIÓN</b>		<b>Fecha de emisión: SEPTIEMBRE-98</b>
<b>Sustituye a: NUEVO</b>	<b>Próxima revisión: SEP-2001</b>	<b>Pág. 4 de 4</b>

## 6. ANEXO

6.1. Diagrama del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.



## 7. REFERENCIAS:

9.1. Procedimiento para la elaboración de procedimientos normalizados de operación, Serono de México, Código VA-001, 18 Julio, 1998.

6.2.3 Se realizo prueba de presión al sistema, manteniendo una presión de 6 kg. durante 30 minutos sin presentarse fugas en las conexiones. Para esta prueba se conectó una bomba de pistón de 5 HP en la salida del tanque de 1000 litros y se selló la línea de retorno al tanque, posteriormente se puso en funcionamiento la bomba hasta que se alcanzaron los 6 kg. manteniendo esta presión durante 30 minutos.

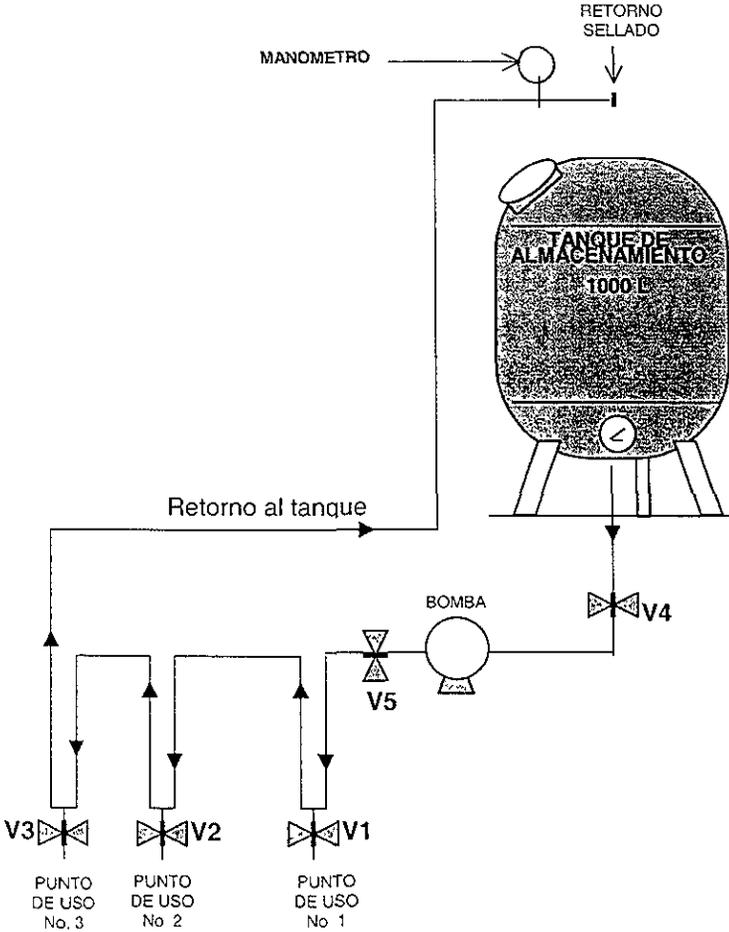


Diagrama No.7 Diagrama del sistema utilizado para la prueba de Presión.

6.2.4. Se realizo un programa de limpieza, sanitización y mantenimiento preventivo del sistema.

LIMPIEZA DEL SISTEMA	SEMANTAL
SANITIZACIÓN DEL SISTEMA	SEMANTAL
CHEQUEO DE EMPAQUES CLAMP	MENSUAL
LIMPIEZA DE VÁLVULAS	BIMESTRAL
CHEQUEO DE SELLO MECÁNICO DE BOMBA	MENSUAL
LUBRICACIÓN DE VALEROS DE BOMBA	SEMESTRAL
CAMBIO DE FILTRO DE VENTEO	TRIMESTRAL

**Cuadro No. 6** Programa de limpieza, sanitización y mantenimiento preventivo del sistema.

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la elaboración de la lista y mapa de soldaduras se efectuó simultáneamente una inspección detallada de cada una de las uniones con soldadura, en donde se verificó que la soldadura fuera homogénea sin presencia de porosidades, falta de fusión, concavidades, inclusiones, quemaduras, grietas y oxidaciones de acuerdo a como lo establece la calificación del procedimiento de soldadura.

El criterio empleado para determinar la existencia de piernas muertas es que la porción de tubería que se considera muerta debe exceder 6 veces el diámetro de la misma tubería, se encontraron tres puntos muertos en donde su longitud no fue mayor a 1,5 veces el diámetro de la tubería, de esta forma se espera que durante la calificación de desempeño estas porciones de tubería no representen riesgo de contaminación.

La descripción del tanque de 1000 litros fue en gran parte realizada con el plano isométrico del tanque de donde se obtuvieron sus principales características de diseño, de esta forma se lograron comparar los datos del plano isométrico con los que físicamente presenta el tanque, sin que se presentaran diferencias significativas.

Para la calibración de los instrumentos del sistema se utilizaron instrumentos patrón (calibrados por la empresa PROFETEC cada instrumento patrón cuenta con una trazabilidad absoluta )

Se determinó inicialmente que la calibración se realizará anualmente, este periodo puede variar de acuerdo a la frecuencia de uso o si se presenta algún daño del instrumento.

El operador que realizó todas las soldaduras para unir el tubo se encuentra calificado para desempeñar esta operación de acuerdo al procedimiento de soldadura No. ACOFLU/COINSA/001,

Durante los 23 días que duro la instalación de las líneas de acero inoxidable al inicio de cada día se corrieron de 3-5 pruebas de soldadura con dos tramos de tubo de 5 cm c/u, a cada prueba se realizaba un corte transversal para verificar la apariencia interna y externa de la soldadura en todas las pruebas se cumplió con las especificaciones del procedimiento de soldadura No. ACOFLU/COINSA/001.

Para la elaboración del procedimiento se consideró principalmente las características de diseño y operación señaladas por el proveedor, confirmando

en la práctica que bajo estas condiciones si es operable el sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyectables.

## **8. CONCLUSIONES**

De acuerdo a toda la información generada en la etapa de calificación de instalación y calificación de operación se considera que el sistema cuenta con los requerimientos mínimos de diseño, materiales de construcción, instrumentos y parámetros de operación para poder mantener en recirculación y distribución agua para inyectables por lo tanto el sistema en este momento se encuentra en funcionamiento y listo para la etapa de calificación de desempeño.

## **9. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS**

- 9.1** *Para la operación y control del sistema es necesario contar con una supervisión permanente, así como el tener un operador que se mantenga todo el tiempo a cargo del sistema, esto debido a que no se cuenta con los instrumentos necesarios para una automatización total del sistema.*
  
- 9.2** *Para optimizar el proceso es recomendable el instalar los instrumentos mínimos (sensor temperatura, sistema controlador de temperatura, conductivímetros, sensor de nivel, detector de pH) necesarios para automatizar el sistema.*

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. PAM's Deionized Water Committee. **Validation and Control concepts for Water Treatment Systems**. Pharmaceutical Technology. 1985;1(11), 51-56.
2. G.Chapman. **A History of Validation in the United States: Part I**. Pharmaceutical Technology. 1991. 1(10), 82-97
3. C. DeSaint. **Process Development That Supports Process Validation**. Pharmaceutical Technology.1995; 130-136
4. B. Elms and C. Green. **Water Systems: The Basics Part 2: Validation and Maintenance**. Journal of Validation Technology. 1995; 8-16
5. B Henon, **Welding of WDI and WFI Piping Systems for a Bioprocess Application**, Pharmaceutical Engineering. 1993; 53-60
6. C, Coleman, R. Evans. **Fundamentals of Passivation and passivity in the Pharmaceutical Industry**, Pharmaceutical Engineering. 1990; 43-49
7. FDA. **Guía Para la Inspección de Sistemas de Agua de Alta Pureza**, 1993;1-21
8. Carleton J. **Validation of Aseptic Pharmaceutical Process**. USA: Marcel Dekker, 1986
9. Nash R. **Pharmaceutical Process Validation**. Second edition. New York: Marcel Dekker, 1993
10. McWane O. **Current Fabrication Welding and Quality Practices for the Construction of Biotech Facilities**. , Pharmaceutical Engineering. 1989; 20-23
11. Hill D. **Facility Requirements for Biotech Plants**, Pharmaceutical Engineering. 1989; 25-41.