

## Trabajo Final Integrador

Calificación de un sistema de generación y distribución de aire comprimido para aplicaciones farmacéuticas

Alumno: Marcos L. Kudrynski

### 1 OBJETIVO

El presente informe tiene como objetivo describir el proceso de calificación del sistema de generación y distribución de aire comprimido que el laboratorio Pablo Cassará ha iniciado frente a la necesidad de cumplir con la legislación nacional y las buenas prácticas actualmente vigentes de acuerdo a lo requerido por ANMAT en la Disposición 3602/2018, evidenciando la aplicación de los conceptos y herramientas adquiridas como discente de la Especialización en Calidad Industrial dictada por el INCALIN, en mi ámbito laboral.

### 2 ALCANCE

El alcance del presente informe se encuentra limitado a la descripción de las etapas de calificación IQ, OQ, PQ de la planta IV del Laboratorio Pablo Cassará.

### 3 INTRODUCCIÓN

#### 3.1 Descripción de la organización

Laboratorio Pablo Cassará es una empresa farmacéutica de capitales argentinos fundada en 1948. Actualmente cuenta con 3 plantas productivas ubicadas en Capital Federal. La Planta I se encuentra dedicada a la manufactura de formulaciones estériles, inyectables, inhalatorias y oftálmicas. La Planta II se encuentra dedicada a la manufactura de formulaciones biotecnológicas. La Planta IV se encuentra dedicada a la producción de formulaciones inhalatorias y semisólidas de aplicación tópica. La empresa cuenta con distribución tanto en el mercado local como América Central, América del Norte y Asia.

Organizacionalmente se observa una estructura de estrato IV, dividida en la figura de Director técnico (Estrato IV), 17 Gerencias (Estrato III), 38 jefaturas (Estrato II), y cerca de 600 analistas y supervisores (Estrato I). Del director técnico dependen directamente las gerencias de control de calidad y garantía de calidad. Del gerente de garantía de calidad se desprenden 2 jefaturas, garantía de calidad y validaciones y calificaciones. Se adjunta como Anexo I los organigramas correspondientes a los sectores de garantía de calidad y control de calidad.

La organización posee un sistema de calidad propio basado en las buenas prácticas de manufactura descriptas en la Disposición 3602/18 de ANMAT. Cuenta con certificado habilitante emitido por ANMAT (Ver Anexo II).

#### 3.2 Contexto regulatorio

En Argentina la manufactura de productos farmacéuticos es una actividad regulada. Según la Ley 16.463 quedan sometidos a su régimen y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, las actividades de importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización y depósito los productos de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en esas actividades. En base al decreto 1490/92 se creó la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) que de acuerdo a lo previsto funciona como órgano de aplicación de las normas legales que rigen las materias sujetas a su competencia. Por medio de la Disposición 3602/18, ANMAT publicó la "Guía de Buenas Prácticas para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano".

### 3.3 Estado de calificación previo del sistema

Se entiende por calificación en el ámbito farmacéutico al proceso que tiene por objeto demostrar, proveyendo evidencia concreta, que los sistemas han sido diseñados (DQ) e instalados (IQ) de acuerdo a lo requerido originalmente por el sector usuario y que los mismos pueden ser operados (OQ) con completa funcionalidad, y produciendo los resultados y la calidad esperada de manera consistente (PQ).

El sistema de generación de aire comprimido fue evaluado por última vez en el año 2013 de acuerdo a protocolo PVAL/AIRECOMPRESIDO/03-00/2013 (Ver Anexo III). En dicho protocolo se especificó la realización de los siguientes ensayos: control de presión en puntos de uso, conteo de partículas, prueba de agua y aceite, y control microbiológico. Si bien los resultados fueron satisfactorios, durante las auditorías se identificaron puntos de mejora:

- La prueba de agua y aceite realizada solamente detecta condensado sin diferenciar si se debe a presencia de agua o aceite.
- Se requiere definir una justificación racional para el criterio de aceptación de la prueba de condensado (En el protocolo se definió un punto de rocío atmosférico menor a 8°C)
- La metodología de análisis microbiológico por burbujeo y filtración resulta dificultosa desde el punto de vista práctico. Se resaltó que debe muestrearse al menos 1 m<sup>3</sup> de aire (en condiciones estándares) y para garantizar una buena transferencia de materia entre aire y agua el burbujeo no debe ser estrepitoso, lo que impone una limitación de caudal a aproximadamente 10 l/min requiriendo un tiempo total de ensayo por punto cercano a 100 minutos.

### 3.4 Descripción del sistema a calificar

El proceso de generación de aire comprimido es llevado a cabo mediante un compresor a tornillo rotativo, marca ATLAS-COPCO, modelo GA 75, n° serie API526587, identificado como COM013/TE. Desde allí se dirige a un tanque pulmón de 3000 litros identificado como SER015/TE. A la salida posee un secador de aire por refrigeración, marca ATLAS-COPCO, modelo FX 15 (A13), n° serie CAI489543, identificado como SER034/TE.

El sistema cuenta con un compresor secundario, marca Sullair, modelo LS 12-60. Número de serie 6616, identificado como COM004/TE capaz de alimentar al tanque pulmón SER015/TE en paralelo. A la salida posee un secador de aire marca Sullair, modelo SRL-120 02250169-405, número de serie 3468720001, identificado como COM017/TE.

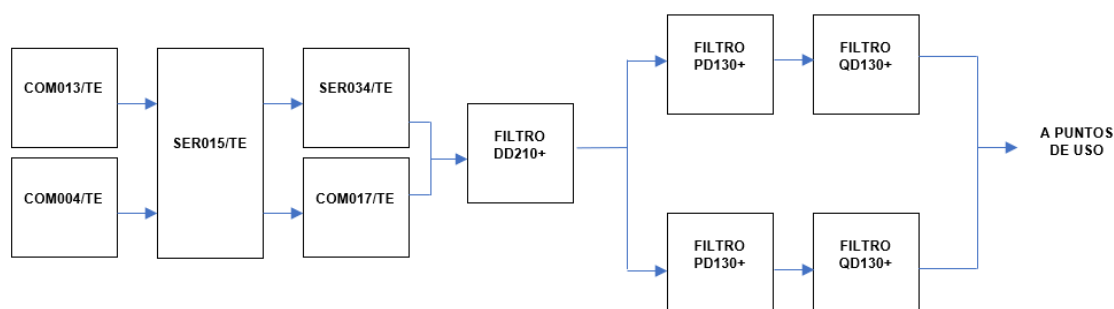


Imagen 1. Diagrama de sistema de generación.

Luego se dispone de un tren de tratamiento compuesto por cinco filtros marca Atlas Copco. El primer filtro es de tipo coalescente modelo DD210+ de 1µm con indicador de saturación del elemento filtrante. A la salida de este filtro se disponen en paralelo dos pares de filtros, primero uno de tipo coalescente modelo PD130+ de 0,01µm con indicador de saturación del elemento

filtrante, seguido de otro de carbón activado modelo QD130+ de  $0,003\mu\text{m}$  (reduce el contenido de aceite residual a menos de  $0,003\text{mg}/\text{m}^3$  por medio de adsorción).

La instalación tiene capacidad para proveer un suministro con presión máxima de 7,5 bares a las áreas de Semisólidos y Líquidos, Aerosoles y Empaque además del resto de servicios generales requeridos en Planta IV con un caudal máximo de  $11 \text{ m}^3/\text{min}$ .

## 4 DESARROLLO

### 4.1 Relevamiento de requisitos

El proceso de calificación comenzó con la identificación y relevamiento de los requisitos del sistema, para ello se tomaron en cuenta:

- a) Requerimientos de los sectores productivos.
- b) Requerimientos normativos específicos de ANMAT (Disp. 3602/2018)
- c) Buenas prácticas sugeridas por la International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) en su documento ISPE Good practice guide Process Gases 2011.
- d) Recomendaciones de la norma ISO 8573-1:2010.

Por cada requisito identificado se diagramó un método de comprobación y un criterio de aprobación. Los mismos se plasmaron en 2 protocolos de calificación S/023/IQOQ/02 (Ver Anexo IV) y S/023/PQ/02 (Ver Anexo V) revisados y aprobados por el sector usuario y demás sectores involucrados.

Con respecto a las buenas prácticas, el artículo 76.1 de la Disposición 3602/18 enuncia:

“76.1 El aire comprimido y los gases en contacto directo con producto/envase primario deben cumplir con un grado de pureza y presencia de partículas apropiados, deben estar libre de aceite y deben pasar a través de filtros de retención de partículas viables y no viables en el punto de uso. Para partículas no viables la cantidad detectada debe al menos corresponderse con la clasificación de limpieza del área en donde se ubica el punto de uso. Con respecto al aire comprimido debe incluirse como variable de control, además, el punto de rocío. Cuando se utilizan para la manufactura aséptica, se debe confirmar la integridad de los filtros utilizados como parte de la documentación para la liberación de los productos.”

La guía de buenas prácticas identifica como parámetros a tener en cuenta las partículas viables, partículas no viables, contenido de aceite, y punto de rocío, pero no sugiere metodologías para medirlos ni criterios de aceptación (salvo para el caso de partículas viables donde sugiere que cumplan con el criterio de clasificación del área a la que ingresa el aire). La norma ISO 8573-1:2010 tampoco realiza sugerencias sobre los criterios de aceptación en función del uso del aire comprimido, simplemente se limita a proveer información sobre cómo realizar los ensayos para la determinación y cuantificación de los contaminantes más comunes.

En siguiente instancia se consultaron las recomendaciones de ISPE, para intentar establecer parámetros racionales compatibles con las prácticas habituales de la industria. En el caso del contenido de aceite se encontró que resulta habitual considerar la condición “libre de aceite” como aire con un contenido total de hidrocarburos menor a  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$  en condiciones estándares, siendo este límite también consistente con la especificación de aire medicinal (respirable) de la farmacopea europea. Se trata también de un límite económico, puesto que la detectabilidad requerida admite el uso de tubos con reactivos indicadores.

En el caso del punto de rocío, se determinó que los principales peligros vinculados a la elevada humedad relativa en el aire son la proliferación microbiana, y la corrosión con posterior desprendimiento de partículas. Se propuso como límite la condición “Ausencia de condensado a presión de línea”. Para evitar la formación de condensado, la temperatura del aire no debe descender más allá de la temperatura de rocío a la presión de línea.

Teniendo en consideración que la humedad relativa aumenta al aumentar la presión, se toma como peor escenario la mayor presión a la que opera el sistema, 7,5 barg.

El aire intercambia calor con el ambiente a través de las superficies de las cañerías, se tomó como peor escenario la temperatura ambiente más baja obtenida de los datos del servicio meteorológico nacional para el período 30-07-2018 al 20-07-2019 para Aeroparque, siendo la misma de 3,8°C (Equivalente para tiempo de contacto infinito).

De lo anterior se desprende que el punto a rocío a 7,5 barg debe ser menor a 3,8°C. Expresándolo en condiciones atmosféricas representa un punto de rocío aproximado de -21°C.

En cuanto a las partículas no viables, se siguió la misma recomendación que para partículas viables y se establecieron límites compatibles con la clasificación de área a la que ingresa el aire.

Clase	Nº de partículas permitidas/m <sup>3</sup> (> 0,5 µm)	Clase equivalente según ISO 14644-1:2015
A	3.520	ISO 5
B	3.520	ISO 5
C	352.000	ISO 7
D	3.520.000	ISO 8

Tabla 1. Especificación de límites de material particulado en reposo para áreas limpias según punto 4 del Anexo I de la Disp. 3602/18.

Clase	Carga microbiana
A	< 1 UFC/m <sup>3</sup>
B	< 10 UFC/m <sup>3</sup>
C	< 100 UFC/m <sup>3</sup>
D	< 200 UFC/m <sup>3</sup>

Tabla 2. Especificación de límites microbiológicos para áreas limpias según punto 19 del Anexo I de la Disp. 3602/18.

#### 4.2 Selección de técnicas de medición

Habiendo establecido en los requerimientos del sistema los parámetros a evaluar y los criterios de aceptación, se comenzó investigar qué métodos de medición utilizar. Para tales propósitos fueron de utilidad tanto la guía de ISPE citada en el punto 4.1 c, y las distintas partes de la norma ISO 8573 (ISO 8573-1:2018, ISO 8573-2:2007, ISO 8573-3:1999, ISO 8573-4:2001, ISO 8573-7:2003).

La gerencia decidió que los ensayos serían realizados por un proveedor externo, VS Group S.A., juntos al proveedor se efectuó un análisis para determinar qué método de medición se ajustaba mejor a las necesidades del laboratorio.

Para el caso del aceite se optó por utilizar tubos reactivos indicadores marca Dräger Röhrchen código 67 28 371. Los mismos permiten identificar presencia de hidrocarburos en un rango de 0,1 mg/m<sup>3</sup> a 1 mg/m<sup>3</sup> por medio de una reacción química dentro del tubo que lo hace cambiar de color a partir de un límite de detección de 4 microgramos. Con los tubos se provee un instructivo con la metodología detallada, estableciendo el tiempo de muestreo necesario para cada ensayo. El método alternativo planteaba la filtración del aire por membrana con posterior extracción en solvente y cuantificación mediante espectroscopía IR. Se determinó que por la simplicidad del ensayo, compatibilidad con los rangos requeridos, costo, y por uso ampliamente aceptado de los mismos en la industria, los tubos reactivos eran la mejor opción.

Para el caso del punto de rocío se optó por utilizar un termohigrómetro capacitivo (equivalente a denominación "Electrical" en tabla 3). Por su versatilidad, capacidad de medir amplios rangos de punto de rocío y accesibilidad económica, el uso de termohigrómetros capacitivos se encuentra altamente extendido. El proveedor consultado dispone de un instrumento calibrado en el rango en el que se espera encontrar el punto de rocío y trazable a los patrones de referencia nacionales.

Table 1 — Methods available for measuring humidity






Methods in order of increasing uncertainty		Uncertainty ±°C	Range for humidity level expressed as pressure dew point <sup>c</sup> , °C								Remarks
Method	Table		-80	-60	-40	-20	0	+20	+40	+60	
Spectroscopic	2	<sup>a</sup>									Detection limit for water vapour is about 0,1 × 10 <sup>-6</sup> to 1 × 10 <sup>-6</sup> <sup>b</sup>
Condensation	3 and 4	0,2 to 1,0									
Chemical	5	1,0 to 2,0									
Electrical	6, 7 and 8	2,0 to 5,0									
Psychrometer	9	2,0 to 5,0									
<sup>a</sup> The uncertainty is not yet available in °C. <sup>b</sup> Volume fraction. <sup>c</sup> Pressure dew point is defined in ISO 7183.											

Tabla 3. Métodos disponibles para medición de humedad. ISO 8573-3:1999.

Para el caso de las partículas no viables se optó por utilizar un contador láser de partículas. Los mismos están recomendados para ser utilizados en el rango de tamaño de partículas requerido (mayor a 0,5 micrones) y en los rangos de concentración en los que se esperan encontrar las mediciones (ver tabla 4). Por su versatilidad, capacidad de medir en un amplio rango y accesibilidad económica, el uso de medidores láser se encuentra altamente extendido. El proveedor consultado dispone de un instrumento calibrado en los rangos de medición y trazable a los patrones de referencia nacionales. Asimismo, a futuro existe la posibilidad de utilizar para control un medidor láser propio que LPC posee y utiliza para la clasificación de áreas limpias. Para ello debe adquirirse un accesorio difusor que lo haga compatible para ser conectado a las líneas de aire comprimido.

Table 1 — Guide to selection of method

Method	Applicable concentration range  particles/ $\text{m}^3$	Applicable solid particle diameter  $d$ $\mu\text{m}$
		$\leq 0,10$ 0,5 1 $\leq 5$
Laser particle counter	0 to $10^5$	-----
Condensation nucleus counter	$10^2$ to $10^8$	-----
Differential mobility analyser	Not applicable	-----
Scanning mobility particle sizer	$10^2$ to $10^8$	-----
Sampling on membrane surface in conjunction with a microscope	0 to $10^3$	-----

Tabla 4. Métodos disponibles para medición de partículas. ISO 8573-5:1999.

Para el caso de las partículas viables se optó por ensayar un método de filtración directa por membrana de 0,45 micrones en portafiltro de policarbonato con posterior siembra del mismo en

un medio de cultivo. El método se encuentra definido como de posible aplicación según lo informado en la publicación de ISPE. El mismo permitiría reducir el tiempo de muestreo a cerca de 10 minutos. Si bien no se encontraron publicaciones donde se halle normalizado el método, se están actualmente realizando ensayos siguiendo el espíritu del Anexo B de la norma ISO 14698-1:2013 “Guidance on validating air samplers”. La norma plantea como estrategia de validación de muestreadores de aire (utilizados para clasificación de áreas limpias) la comparación de los resultados obtenidos por el dispositivo bajo ensayo contra los de un dispositivo de filtración por membrana conectado a una bomba de vacío. Se realizó un ensayo siguiendo el camino inverso, comparando los resultados obtenidos usando el portafiltros que se pretende usar para muestrear el aire comprimido, y comparando los resultados con los del muestreador automático verificado que utiliza el laboratorio para monitorear sus áreas limpias. Los resultados fueron de orden similar (6 ufc/m<sup>3</sup> standard vs 4 ufc/m<sup>3</sup> standard, respectivamente, en clase D con límite de 200 ufc/m<sup>3</sup>), lo que permitiría comenzar a comprobar que el método parece ser apto para el uso requerido. Resta realizar mayor cantidad de ensayos definiendo las fuentes potenciales de error del método.

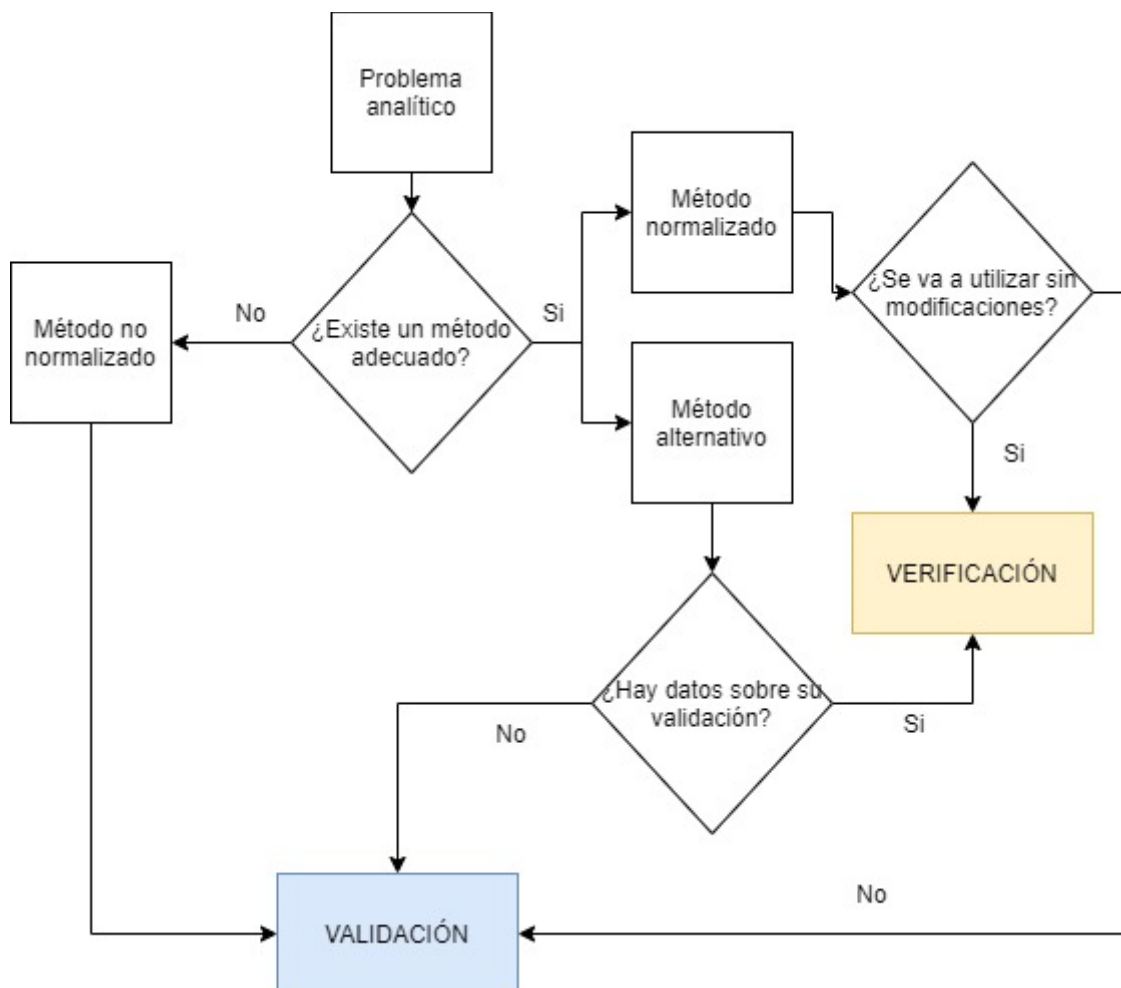


Imagen 2. Diagrama lógico validación-verificación.

Cabe reflexionar acerca de qué tanta información se tiene para justificar la validez de los métodos a utilizar, teniendo presente el esquema lógico del diagrama 2. En principio todos los métodos tienen justificación bibliográfica y son ampliamente utilizados *vox populi* en la industria. En el caso de la medición de material particulado y punto de rocío, los métodos escogidos se encuentran normalizados en ISO 8573-5:1999 y ISO 8573-3:1999 respectivamente. El uso de instrumentos calibrados y trazables a los patrones nacionales, en el rango previsto, por



proveedores calificados, de acuerdo a los manuales y recomendaciones de los fabricantes, permitiría disminuir el riesgo de obtener resultados erróneos. Sería prudente solicitar al proveedor qué evidencia tiene para demostrar competencia técnica en la realización de tales mediciones y como ha verificado su aptitud en el uso de los instrumentos.

En el caso de los tubos indicadores el método se encuentra referenciado en el Anexo A de la norma ISO 8573-5:2001. La misma menciona que para casos de aplicación particular cada situación debe ser analizada teniendo en cuenta las publicaciones de los propios fabricantes. Junto al proveedor hemos analizado el manual de los tubos verificando que se adaptan al proceso. Sería conveniente contactar al fabricante de los tubos en búsqueda de reportes de validación más exhaustivos.

En el caso de los ensayos microbiológicos, no se ha encontrado un método similar normalizado, el camino requerido sería el de la validación. Tan solo se cuenta con un ensayo preliminar comparando los resultados contra los de un método verificado. Los riesgos de emplear un método sin que el mismo cuente con una validación experimental robusta han sido debidamente comunicados a la gerencia.

#### **4.3 Plan de muestreo**

El sistema de aire posee 46 puntos de uso, de los cuales solo 13 tienen contacto directo con producto, se considera que es sobre esos puntos sobre los cuales aplica monitorear los parámetros definidos en el punto 4.1.

Frente a la limitación de recursos para efectuar 13 ensayos, se siguió la sugerencia de la publicación de ISPE y se optó por un enfoque basado en riesgos.

La selección de los puntos de muestreo tiene su origen en un balance de materia, considerando que los contaminantes a detectar en los puntos de uso pueden tener su origen en:

- a) Contaminantes presentes en el aire que ingresa al proceso de compresión.
- b) Incorporación de contaminantes durante el proceso de generación.
- c) Incorporación de contaminantes durante la distribución.

De lo anterior se desprende que, si la calidad de aire provista por el sistema de generación cumple con la calidad requerida y no existen ingresos de contaminantes durante la distribución, la calidad de aire en el punto de uso también cumplirá con la calidad requerida.

En el caso del agua y el aceite, no se ha detectado riesgo apreciable de que existan fuentes que introduzcan contaminación dentro del sistema de distribución propiamente dicho. Para el agua, la estanqueidad de las conexiones, la impermeabilidad del acero inoxidable de las tuberías y la presión positiva al exterior, hacen que la posibilidad de incorporación de humedad externa en la distribución resulte remota y despreciable. Para el aceite, la ausencia de uniones roscadas con lubricante, la revisión minuciosa del uso de unidades lubricadores FRL para evitar que las mismas sean colocadas en líneas que alimentan puntos de uso en contacto con producto, hacen que la posibilidad de incorporación de aceite en la distribución resulte remota y despreciable.

Se medirán ambos parámetros a la salida del sistema de generación y un punto de uso por piso correspondiente al tramo de cañería más largo del sistema de distribución, siendo este último un criterio de "Peor escenario", considerando el tramo de cañería más largo como aquel que podría incorporar la mayor cantidad de contaminantes.

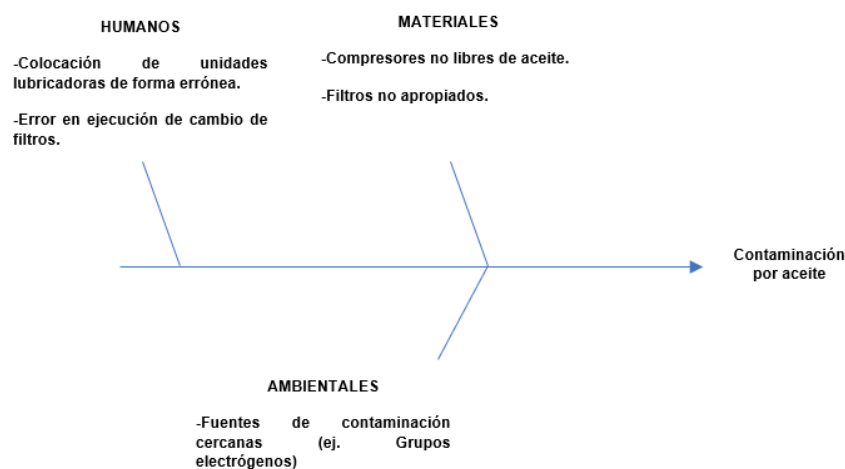


Imagen 3. Ishikawa aceite.

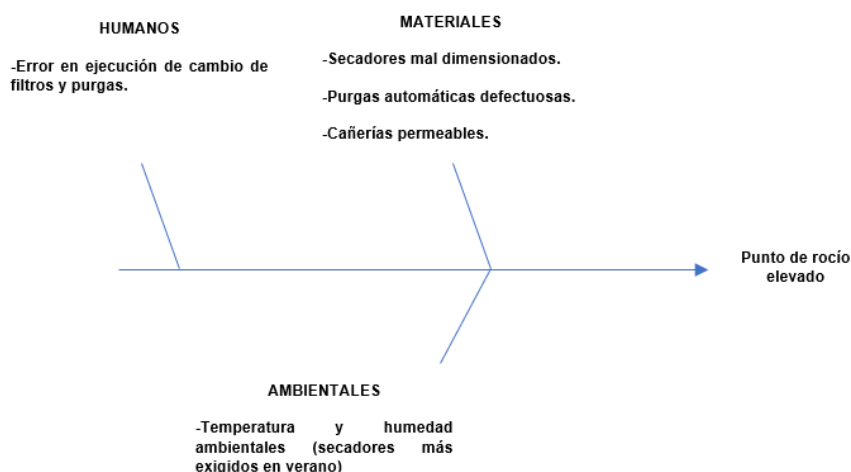


Imagen 4. Ishikawa humedad.

En el caso de las partículas presentes en el aire comprimido, las mismas pueden ser generadas tanto por la erosión de las tuberías como por el accionamiento de válvulas, por ello se medirá su presencia en todos aquellos puntos que tengan contacto con producto.

Se realizarán ensayos de carga microbiológica en todos los puntos de uso en contacto con producto.

Por cuestión de recursos, la gerencia no ha aprobado la repetición de ensayos por punto.

## 5 CONCLUSIONES

Resulta conveniente evaluar en qué medida se cumplieron con los puntos de mejora planteados en la sección 3.3 y que acciones de mejora pueden tomarse a partir de la nueva situación actual.



### PUNTO DE MEJORA A

#### Situación previa

La prueba de agua y aceite realizada solamente detecta condensado sin diferenciar si se debe a presencia de agua o aceite.

#### Situación actual

Se definieron alternativas específicas para detectar presencia de aceite utilizando tubos indicadores y fijando límites consistentes con la farmacopea vigente y las buenas prácticas de ingeniería aplicadas a la industria farmacéutica.

#### Acciones futuras

Obtener información más fidedigna acerca de la incertidumbre en el uso de los tubos indicadores. Evaluar en qué medida el proveedor de los ensayos ha validado su sistema de medición para garantizar la calidad de los resultados. Contactar al fabricante de los tubos y preguntar por ensayos de validación realizados.

**Tabla 5. Comparación evolución de punto de mejora 3.3 a.**

### PUNTO DE MEJORA B

#### Situación previa

Se requiere definir una justificación racional para el criterio de aceptación de la prueba de condensado (En el protocolo se definió un punto de rocío atmosférico menor a 8°C).

#### Situación actual

Se definió un criterio de punto de rocío a partir de la condición “ausencia de condensado” en las líneas presurizadas, a fin de evitar corrosión y crecimiento microbiológico. El nuevo criterio exige un punto de rocío atmosférico menor a -21°C en contraste con los 8°C planteados en la situación previa.

#### Acciones futuras

El análisis del diseño de los secadores instalados en la planta bajo la luz del nuevo criterio de punto de rocío, junto a mediciones preliminares de humedad con los higrometros en línea del sistema de generación, revelaron que los equipos instalados no son capaces de lograr humedades absolutas tan bajas como las requeridas. Esto resulta consistente con eventos registrados en el SGC, donde en los meses más cálidos el personal de la planta ha detectado condensado en las carcasas de los filtros. Queda pendiente evaluar el desempeño de los secadores en verano, cuando están más exigidos. Se está evaluando la posibilidad de migrar de la tecnología de secadores frigoríficos actualmente instalada a una tecnología de secadores por adsorción, capaces de obtener puntos de rocío más bajos.

**Tabla 6. Comparación evolución de punto de mejora 3.3 b.**

### PUNTO DE MEJORA C

#### Situación previa

La metodología de análisis microbiológico por burbujeo y filtración resulta dificultosa desde el punto de vista práctico. Se resaltó que debe muestrearse al menos 1 m<sup>3</sup> de aire (en condiciones estándares) y para garantizar una buena transferencia de materia entre aire y agua el burbujeo no debe ser estrepitoso, lo que impone una limitación de caudal a aproximadamente 10 l/min (0,5 barg) requiriendo un tiempo total de ensayo por punto cercano a 100 minutos.

#### Situación actual

Se comenzó a ensayar la factibilidad de utilizar un método de filtración directa por membrana con posterior siembra de la membrana en medio de cultivo apropiado, con la posibilidad de muestrear 1 m<sup>3</sup> de aire (en condiciones estándares) en 10 minutos (50 l/min a 1 barg). A diferencia de la situación previa se tuvieron en cuenta correcciones por compresibilidad del aire.

#### Acciones futuras

Profundizar en la manera de garantizar la validez de los resultados.

**Tabla 7. Comparación evolución de punto de mejora 3.3 c.**



## 6 BIBLIOGRAFÍA

- Disposición 3602/18 ANMAT “Guía de buenas prácticas de fabricación para elaboradores, importadores/exportadores, de medicamentos de uso humano”.
- ISO 8573-1:2018.
- ISO 8573-2:2007.
- ISO 8573-3:1999.
- ISO 8573-4:2001.
- ISO 8573-7:2003.
- ISO 14698-1:2013.
- ISPE Good practice guide: Process Gases 2011.