

AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

Calificación y Validación

MARCO REGULATORIO



Guide to inspections of high purity water systems.



World Health Organization

WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations - 46 report - annex 2.

WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use.



Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use.



Pharmaceutical engineering guides for new and renovated facilities - appendix volume 4 Water and Steam Systems.

Commissioning and qualification of pharmaceutical water and steam systems



Introducción

El agua en la industria farmacéutica es la sustancia más utilizada, entre sus usos tenemos:

- Materia prima, ingrediente y solvente en procesos, formulación y elaboración de productos farmacéuticos, API y sus intermediarios.

- Análisis.

- Servicio de apoyo en la producción (Limpieza)

Se requiere que los sistemas de producción de agua para uso farmacéutico cumplan con todos los requisitos de las buenas prácticas de manufactura vigentes (cGMP) y todas las especificaciones solicitadas por leyes y reglamentos de cada país.

La producción de agua para uso farmacéutico consiste principalmente en la eliminación o minimización de las



CONTAMINANTES DEL AGUA

Iones Inorgánicos

Cationes: Na, Ca, Mg, Fe, Mn, etc.

Aniones: Bicarbonato, Cloruros y Sulfatos.

La presencia de los diversos iones depende del origen del agua de alimentación, la presencia de estos iones puede afectar las reacciones orgánicas y bioquímica al actuar como catalizadores.

Moléculas Orgánicas

Degradación de plantas: ácido húmico, taninos, lignina, etc.

Introducidos por el montaje: ésteres de ftalato (plastificantes).

Estas moléculas afectan los cultivos celulares, interfieren en las técnicas analíticas, producen inestabilidad y disminuyen la sensibilidad y resolución en la cromatografía.

Partículas y coloides

Partículas blandas: desechos de vegetales

Partículas duras: arenas y piedras

Estas partículas interfieren en el funcionamiento de los instrumentos además de generar taponamiento en algunos elementos y propician la formación de biofilm al ser una fuente de nutrientes para algunos microorganismos.

fuentes de contaminación, la calidad del agua obtenida es importante por temas regulatorios e igualmente crítica desde el punto de vista económico.

Las plantas farmacéuticas deben definir en los URS (requisitos del usuario) la pureza que necesitan basándose en el pleno conocimiento de sus procesos y la capacidad del sistema. Con ello las empresas de ingeniería (como Intelligenza SpA) determinan la capacidad de purificación, operaciones unitarias, parámetros críticos y la capacidad específica del sistema de producción a diseñar/fabricar.

Aguas para Producción Farmacéutica

La farmacopea de los Estados Unidos (USP) define o se encarga de cubrir dos tipos de agua:

-Agua Purificada (PW)

-Agua Para Inyectables (WFI)

Agua Purificada (PW)

El agua purificada se usa como excipiente en la fabricación de productos no parenterales y en la limpieza de equipos.

Debe ser producida a partir de agua potable (DW) a través de procesos de deionización, destilación, intercambio iónico, osmosis inversa, filtración, etc.

Debe cumplir con especificaciones indicadas en las farmacopeas, el proceso de producción debe ser validado, requiere de sanitización constante y además de controles periódicos.

Monografía del agua purificada (PW):

Parámetro	PW USP 36
Carbono orgánico total	<500 ppb
Conductividad	1,3 μ S/cm @ 25°C
Recuento total bacteriano	$\leq$ 100 CFU/ml

CONTAMINANTES DEL AGUA

Bacterias

Subproductos: pirógenos, nucleares o fosfatasa alcalina.

La presencia de estos subproductos de la actividad bacteriana afecta ensayos de laboratorio principalmente.

Gases

Gases disueltos: nitrógeno, oxígeno y dióxido de carbono.

La presencia de estos gases altera reacciones bioquímicas, generan formación de burbujas que afectan los recuentos de partículas o mediciones espectrofotométricas.

OPERACIONES UNITARIAS

Sistema de generación

- Pretratamiento
- Tratamiento

Sistema de almacenamiento

- Estanques de almacenamiento

Sistema de distribución

- Circuito de distribución

Agua Para Inyectables (WFI)

Se utiliza como excipiente en la fabricación de productos parenterales y en preparaciones donde deba controlarse los niveles de endotoxinas.

Puede ser producida a partir de agua potable (DW) a través de procesos destilación, superior o equivalente.

Debe cumplir con las especificaciones químicas del agua purificada y con niveles específicos de endotoxinas, el proceso debe ser validado.

Monografía del agua para inyectables (WFI):

Párametro	WFI USP 36
Carbono orgánico total	<500 ppb
Conductividad	1,3 μ S/cm @ 25°C
Recuento total bacteriano	≤ 10 CFU/100ml
Test de endotoxinas bacterianas	$\leq 0,25$ EU/ml

Vapor Puro (CS)

Se utiliza cuando el vapor o su condensado entra en contacto directo con los productos o materiales que tiene contacto directo con el producto.

Debe ser obtenido a partir de agua purificada o agua para inyectables, debe cumplir con las especificaciones del agua purificada y con la especificación de endotoxinas bacterianas.

Los atributos de calidad deben ser medidos en el condensado y al igual que las anteriores aguas el proceso debe ser validado.

Monografía del vapor puro (CS):

Parámetro	CS USP 36
Carbono orgánico total	<500 ppb
Conductividad	1,3 μ S/cm @ 25°C
Recuento total bacteriano	≤ 10 CFU/100ml
Test de endotoxinas bacterianas	$\leq 0,25$ EU/ml

TÉCNICAS DE PURIFICACIÓN

Filtración Microporosa

- Filtros de profundidad
- Filtros de superficie
- Filtros de membrana
- Carbón activado

Destilación

Es el método mas antiguo de purificación de agua, consiste en evaporar el agua, condensar y recoger los vapores almacenándolos para su uso.

Intercambio Iónico

Se filtra el agua a través de resinas de intercambio de iones. Los iones del agua se intercambian con los iones de la resina.

Ultrafiltración

Retiene coloides, microorganismos y pirógenos, se utiliza habitualmente para la obtención de agua apirógena y libre de nucleasas.

Ósmosis Inversa

Elimina de 95 a 99% de todos los contaminantes de peso molecular >200 Da.

Electrodeionización

Combina electrodiálisis e intercambio iónico.

Instalación, Materiales de Construcción y Selección de Componentes

La instalación, los materiales y los componentes de la instalación deben promover la limpieza a todo evento.

Consideraciones en la Instalación

-La instalación de válvulas debe promover el drenaje por gravedad

-Los soportes de cañerías deben generar inclinaciones adecuadas para el drenaje y deben diseñarse para soportar la tubería bajo las peores condiciones térmicas y de flujo.

-Procedimientos de soldadura aceptables para todo el sistema (uniones de tipo sanitaria cumpliendo ASME BPE)

-El seguimiento de la limpieza y la pasivación son importantes para la eliminación de la contaminación y para restablecer la resistencia de las superficies a la corrosión.

Materiales de Construcción

-Deben ser compatibles con las medidas de control (desinfección, limpieza y pasivación)

-Los materiales deben ser capaces de manejar flujo turbulento y velocidades elevadas con el fin de garantizar limpieza y reducir la posibilidad de formación de biofilm.

-Resistentes a la actividad microbiana

-Equipos auxiliares y accesorios que requieren sellos, juntas, diafragmas, medios filtrantes y membranas deben excluir los materiales que permitan la posibilidad de cesión de compuestos.

-Materiales aislantes que vayan a tener contacto con superficies de acero inoxidable (deben ser libres de cloruros).

-Especificaciones son importantes para asegurar la selección adecuada de los materiales y par servir como una referencia para la calificación y mantenimiento del sistema (certificados de materiales).

-Equipos Auxiliares no deben ser una fuente de contaminación.

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

Estanques

- Su diseño y construcción debe generar continuidad superficial, evitar/minimizar el desarrollo de biofilm, la corrosión, ayudar en la desinfección y mantener la integridad mecánica.
- Los estanques cerrados deben ser de interior liso, deben tener bolas de lavado para CIP.
- Deben poseer venteo estéril para compensar la dinámica de los cambios de nivel de agua
- Deben poseer discos de ruptura con alarmas.

Sistema de Distribución

- Debe permitir un flujo continuo de agua por medio de la recirculación.
- Se debe evitar: los sistemas sin recirculación, sin salida o sistemas de una sola dirección.
- Las bombas deben entregar un flujo turbulento.
- Las líneas (piping) deben estar inclinadas y deben existir puntos de drenaje.
- El largo de los puntos de unión de las válvulas al piping no debe ser mayor que 6 veces su diámetro.
- Estrategias de control de contaminación microbiana; permitir el drenaje completo de la línea y permitir su secado. el agua que sale del sistema de distribución no debe volver al sistema sin antes pasar por el sistema de tratamiento.
- Se deben incluir válvulas de muestreo.

Sanitización

La instalación luego de la fase de limpieza debe ser sanitizada para garantizar la inocuidad.

Medios térmicos

- Mediante circulación continua de agua caliente ($>65^{\circ}\text{C}$)
- Vapor Puro SIP (Sterilization in place)

Agentes químicos

- Compuestos halogenados, peróxido de hidrógeno, ozono, ácido peracético.

Luz Ultravioleta

La frecuencia de la desinfección debe establecerse de tal manera que el sistema funciona en un estado de control microbiológico y no supera los niveles de alerta, generalmente se utiliza luz uv con longitud de onda de 254 nm o luz uv con longitud de onda de 184 nm, dependiendo de la aplicación, ya que, la luz uv de 254 nm es destructora de ozono y la luz uv de 184 nm es productora de ozono.

Operación, Mantenimiento y Control

La planta de producción de agua para uso farmacéutico debe contar con un correcto plan de mantenimiento preventivo, que tenga a lo menos:

- Procedimientos de operación del sistema
- Programa de monitoreo de los atributos de calidad y condiciones de operación.
- Calendario de sanitización
- Plan Mantenimiento preventivo
- Controles de cambio



Aguas Analíticas

- Agua destilada
- Agua destilada fresca
- Agua deionizada
- Agua deionizada fresca
- Agua destilada deionizada
- Agua filtrada
- Agua altamente pura
- Agua libre de amonio
- Agua libre de dióxido de carbono
- Agua libre de amonio y dióxido de carbono
- Agua desaireada
- Agua recientemente hervida
- Agua libre de oxígeno
- Agua para BET
- Agua libre de orgánicos
- Agua libre de plomo
- Agua libre de cloruros
- Agua caliente

Validación y Calificación de Sistemas de Purificación, Almacenamiento y Distribución de Agua

Mediante la validación se demuestra que el proceso de obtención de agua para uso farmacéutico produce de manera consistente agua/vapor con los atributos de calidad exigidos.

Se deben establecer los parámetros críticos y sus rangos de operación en las etapas tempranas de la validación.

Se debe definir un programa de validación.

¿Cómo elaborar el plan de validación?

-Establezca los atributos de calidad (especificaciones para el producto final y el agua de alimentación).

-Defina operaciones unitarias adecuada para producir agua con la calidad deseada.

-Seleccione piping, equipos y tecnologías de monitoreo y control

-Desarrolle el IQ que incluya: Calibración de instrumentos, revisión de P&ID y cuando sea necesario ensayos especiales que verifiquen que la instalación cumple con los criterios de diseño.

-Desarrolle el OQ que consista en pruebas e inspecciones que verifiquen que los equipos, sus sistemas de alarmas y controles operan de manera correcta.

-Desarrolle el PQ de manera prospectiva confirmando rangos de operaciones apropiadas para los PCP.

-Genere procedimientos de control adecuados.

-Complete el programa de mantenimiento de la validación.

-Implemente un programa de revisión periódica del funcionamiento y rectificación del sistema.

-Complete los protocolos.

-Si no posee el conocimiento y la experiencia para desarrollar el plan de validación puede asesorarse con expertos como Inteligencia SpA.

Ciclo de Vida de la Validación del Sistema de Agua

- Definir atributos de calidad del agua
- Definir sistema y subsistemas: tecnología de proceso, parámetros de operación, características de acción correctiva para cumplir con los atributos de calidad del agua
- Instalación de piping y sistemas de control / Identificar PCP y establecer rangos de operación
- Calificación de Instalación IQ / Establecer niveles de alerta y acción para los ACC
- Calificación de Operación OQ / Establecer acciones correctivas
- Calificación de desempeño PQ
- Fase prospectiva: confirmar los rangos de operación para los PCP
- Fase concurrente / Retrospectiva: Demostrar reproducibilidad y confianza del sistema, Evaluar efectos de cambios estacionales, confirmar los niveles de alerta y acción oportunos y el programa de acciones correctivas
- Mantenimiento de validación: Control de cambios y revisión periódica.

Fases de la validación

La validación se debe llevar a cabo en cuatro fases:

Calificación de Diseño (DQ)

Se verifica que el diseño es adecuado para la calidad de agua requerida y cumple con las reglamentaciones aplicables.

Calificación de la Instalación (IQ)

Se verifica que las características de los equipos y de su instalación en referencia a las especificaciones técnicas, mediante la realización de una inspección física de la instalación.

Calificación de Operación (OQ)

Se verifica que los diferentes equipos y componentes funcionan adecuadamente. verifica a su vez el funcionamiento normal y anómalo (comprobación de alarmas, fallas de energía, etc.)

Calificación de Desempeño (PQ)

Se verifica la consistencia y fiabilidad del proceso de obtención de agua/vapor.

Fase I: Muestreo diario de 2 a 4 semanas de manera intensiva (no debe utilizarse el agua para fabricación de productos durante esta fase)

Fase II: Muestreo diario de 2 a 4 semanas, puede ser utilizada el agua para fabricación

Fase III: Muestreo por 52 semanas (reducido respecto a Fase I y Fase II).



“Equipo de Intelligenza SpA realizando Calificación de la Instalación de Planta de producción de agua Purificada PW”