

# SEMINARIO “BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN PÚBLICA DE MEDICAMENTOS”

## Unidad 6: Sistema de Agua Calidad Farmacéutica

Fecha: 08/11/2021

Actividad conjunta de cooperación ANMAT - ANLAP

Disertante: **Mónica Cordera**

email: [monica.cordera@anmat.gob.ar](mailto:monica.cordera@anmat.gob.ar)

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

El agua en la industria farmacéutica es la sustancia más comúnmente usada tanto para la manufactura de los productos medicinales, integrando o no la formulación final, como para el lavado de equipos y accesorios, recipientes y envases primarios.  
**(Commodity)**

No existe pura en la naturaleza ya que por sus propiedades químicas (molécula bipolar y con posibilidad de formar puentes de hidrógeno) es capaz de disolver, absorber, adsorber o suspender numerosos compuestos, incluidos contaminantes que pueden resultar peligrosos para la salud.

## **AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)**

El agua usada en la industria farmacéutica se denomina AGUA DE USO FARMACÉUTICO (water for pharmaceutical use -WPU), y debe ser preparada a partir de agua potable.

Puede tener diferentes calidades dependiendo de la vía de administración de los productos farmacéuticos que se elaboren con ella (F.A. vigente - Capítulo Agua Calidad Farmacéutica)

Las empresas deberán contar con un sistema de tratamiento de WPU acorde a las actividades que realicen.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

El tratamiento del agua para obtener **agua potable** supone una serie de etapas, que dependen de la fuente de agua bruta que alimenta al sistema (ríos, arroyos, lagos, reservorios subterráneos, etc.) y de la época del año.

Aquellas plantas farmacéuticas que no cuenten con agua potable de red para sus procesos productivos, deben producirla.

Los principales procesos de tratamiento del agua potable son: filtración, ablandamiento, precipitación, remoción de materiales orgánicos e inorgánicos y sanitización.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

Las **especificaciones del agua potable** son las establecidas por el **C.A.A.**, Ley Nacional 18.284/69, Capítulo XII: Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificada. En terceros países deberán cumplir regulaciones pertinentes, establecidas por las autoridades competentes.

Las **especificaciones que debe cumplir el agua de uso farmacéutico** están establecidas en **Farmacopea Argentina** o Farmacopeas internacionales reconocidas (Farmacopea Europea - **Ph Eur**, Farmacopea de los Estados Unidos - **USP**, y otras).

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

Para obtener WPU es necesario remover en mayor o menor grado los contaminantes del agua potable, dependiendo del riesgo en la calidad final del producto farmacéutico a elaborar. Por lo tanto, partiendo de agua potable, se emplean diferentes sistemas para purificarla y alcanzar los estándares del agua de uso farmacéutico.

Los tipos de agua de uso farmacéutico son:

- Agua purificada - Purified Water (PW)
- Agua altamente purificada - Highly Purified Water (HPW)
- Agua para inyección - Water for injection (WFI)

## **AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU): Definiciones**

El **agua purificada (PW)** puede ser obtenida por o por una combinación de osmosis reversa (OR), electro deionización (EDI), intercambio iónico, compresión de vapor, destilación o cualquier otro proceso validado.

El **agua altamente purificada (HPW)**, tiene las mismas especificaciones que el agua para inyección. La diferencia está en el método de obtención. Puede obtenerse por combinación de métodos tales como osmosis reversa, ultra filtración y deionización.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

El **agua para inyección (WFI)** debe obtenerse a partir de agua potable tratada o purificada, seguida por destilación o termocompresión como último paso de la purificación.

En caso de ser obtenida por osmosis reversa de doble paso, el sistema debe estar acoplado, con otras técnicas como electrodeionización, ultrafiltración o nanofiltración para controlar la contaminación microbiana y eliminar moléculas de pequeño tamaño, además de la instalación de un intercambiador de calor inmediatamente después para el mantenimiento del agua a temperatura mayor a 65°C.



## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Especificaciones:

	AGUA PURIFICADA	AGUA PARA INYECTABLES
<b>Caracteres generales</b>	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido
<b>CONDUCTIVIDAD</b> FA <75>	$\leq 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C	$\leq 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C
<b>TOC</b>	<500 ppb	<500 ppb
<b>SUSTANCIAS OXIDABLES</b>	Realizar este ensayo si no se realiza TOC. A 100 ml PW, agregar H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 2 N y KMnO <sub>4</sub> 0,1 N. El color rosa del filtrado no debe desaparecer completamente. <b>(FA/PhE), NO en USP</b>	N/A
<b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS</b> <330>	p/soluciones concentradas hemodiálisis: < 0,25 EU/ml	< 0,25 EU/ml
<b>MICROBIOLOGÍA</b> (FA/USP y PhE)	<100 UFC/ml	<10 UFC/100 ml

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## APLICACIONES

En líneas generales, se emplea:

**Agua purificada** para la manufactura de productos no estériles, incluyendo el último enjuague de equipos, recipientes y envases;

**Agua para inyección** en la manufactura de productos de administración parenteral (IV, IM o SC) y de IFA's estériles o IFA's destinados a elaborar productos estériles. También para último enjuague de equipos, recipientes y envases. Si se utiliza vapor en contacto con el producto inyectable o con el equipo de preparación del producto, éste debe cumplir con las especificaciones para WFI.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**APLICACIONES:** tipo de agua en la manufactura de productos estériles y no estériles cuya formulación final contiene agua.

<b>PRODUCTOS</b>	<b>CALIDAD DE AGUA REQUERIDA</b>
<b>Parenterales</b>	<b>Agua para Inyectables</b>
<b>Soluciones de Hemofiltración</b>	<b>Agua para Inyectables</b>
<b>Soluciones de Hemodiafiltración</b>	<b>Agua para Inyectables</b>
<b>Soluciones de Irrigación</b>	<b>Agua para Inyectables</b>
<b>Soluciones para Diálisis Peritoneal</b>	<b>Agua para Inyectables</b>

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**APLICACIONES:** tipo de agua en la manufactura de productos estériles y no estériles cuya formulación final contiene agua.

<b>PRODUCTOS</b>	<b>CALIDAD DE AGUA REQUERIDA</b>
Oftálmicos	Agua Purificada
Soluciones para Nebulizar	Agua Purificada *
Preparaciones Orales	Agua Purificada
Preparaciones Óticas y Nasaes	Agua Purificada
Preparaciones de Uso Dérmico	Agua Purificada
Preparaciones de uso Vaginal y Rectal	Agua Purificada
Preparaciones de soluciones concentradas para hemodiálisis	Agua Purificada

(\*) Por ej: en fibrosis quística, productos medicinales administrados por nebulización se requiere cumplir con esterilidad y control de endotoxinas. Recomendación: usar WFI

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**APLICACIONES:** agua usada en la manufactura pero no integra la formulación final del producto.

<b>ETAPA DE MANUFACTURA</b>	<b>CALIDAD DE AGUA REQUERIDA</b>
<b>Granulación</b>	<b>Agua Purificada</b>
<b>Recubrimiento</b>	<b>Agua Purificada</b>
<b>Liofilización</b>	<b>Agua Purificada para productos no estériles</b>
<b>Liofilización</b>	<b>Agua para inyectables para productos estériles</b>

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**APLICACIONES: agua usada en lavados y enjuagues**

Tipo de producto farmacéutico	Limpieza/enjuague de equipos, recipientes y envases primarios	Calidad de agua requerida
Productos no estériles	Lavado	Agua potable
	Enjuague final	Agua Purificada o superior
Productos estériles parenterales	Lavado	Agua Purificada
	Enjuague final	Agua para inyección
Productos estériles no parenterales	Lavado	Agua potable
	Enjuague final	Agua Purificada o superior

## **AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)**

### **Producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico**

Las especificaciones del agua a usar están establecidas en las farmacopeas y la elección del sistema o la secuencia de etapas para obtener el agua de uso farmacéutico que se requiere depende de una serie de factores que deberán considerarse, tales como:

- calidad del agua de partida,
- tipo de agua requerida,
- cantidad diaria necesaria,
- disponibilidad de servicios de apoyo
- soporte del proveedor,
- fiabilidad y robustez del sistema y disponibilidad en el mercado
- costos de operación y mantenimiento.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Producción

El proceso de purificación de agua, partiendo de agua potable implica esquemáticamente, un **pre-tratamiento**, que tiene como principal objetivo preservar el sistema de purificación, seguido de una o dos etapas de purificación por alguno de los métodos que se mencionan a continuación:

- **Ósmosis reversa (OR)**
- **Deionización (DI)**
- **Ultrafiltración**
- **Destilación**



# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Contaminantes del agua

Los contaminantes del agua pueden ubicarse en los siguientes grupos :

- **Contaminantes inorgánicos**, tales como cloraminas, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y cloruro de sodio;
- **Contaminantes orgánicos**, tales como residuos de detergentes, solventes y plastificantes;
- **Sólidos**, tales como arcillas y tierras;
- **Gases**, tales como nitrógeno, dióxido de carbono y oxígeno;
- **Microorganismos**, como algas, protozoarios (Criptosporidium, Giarda), Bacterias (Pseudomona, E.Coli) y coliformes.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Problemas que pueden causar los contaminantes:

- El **calcio** y el **magnesio** son probablemente los dos minerales contaminantes más comunes. Ellos causan la **dureza** del agua.
- El **hierro** y el **manganeso** tiñen el agua y pueden **reaccionar con los medicamentos**, o actuar como catalizadores de procesos de descomposición.
- El **dióxido de carbono** recogido en la atmósfera puede cambiar el pH y por lo tanto la **conductividad** del agua.
- Los **carbonatos** pueden causar la precipitación del **calcio**.
- El **ácido carbónico** puede causar **corrosión** de los sistemas de tratamiento de agua.
- Los **sulfuros**, dan un **olor** a huevo podrido.
- Los **fosfatos** pueden también causar la precipitación de iones metálicos y originar **incrustaciones** o depósitos, por ejemplo en calderas.
- El **aluminio** puede constituir un problema en la fabricación de **productos de diálisis**.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

Los principales grupos de microorganismos contaminantes son:

- **Algas:** Llegan del agua bruta pero también pueden crecer donde el agua no está cubierta y hay una fuente de luz. A veces las algas crecen cuando las luces UV pierden su efecto letal y están emitiendo solamente luz visible.
- **Protozoarios:** incluyen *Cryptosporidium* y *Giardia*. Ellos pueden usualmente ser filtrados fácilmente ya que son microorganismos relativamente grandes.
- **Bacterias:** la microflora acuática normal causa la mayoría de los problemas. La mayoría pertenecen a la familia de las *Pseudomonas* o son bacterias Gram negativas, no fermentadoras. Algunas de ellas atraviesan fácilmente los filtros de 0.2 micrómetros y se sabe que causan enfermedad. Otras bacterias Gram negativas que son objetables son *Escherichia coli* y los coliformes. Estos son microorganismos indicadores que señalan contaminación fecal.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Formación de biocapas, biopelículas o biofilms

Las bacteria acuáticas nadadoras de vida libre usan **polimucosacáridos**, como un **pegamento**, para colonizar las superficies.

La biocapa está compuesta de **resto celulares**, **material orgánico** y aparentemente muy pocas células vegetativas.

Luego evolucionan **comunidades complejas**, que cuando maduran, **desprenden microcolonias** y bacterias hacia la corriente de agua.

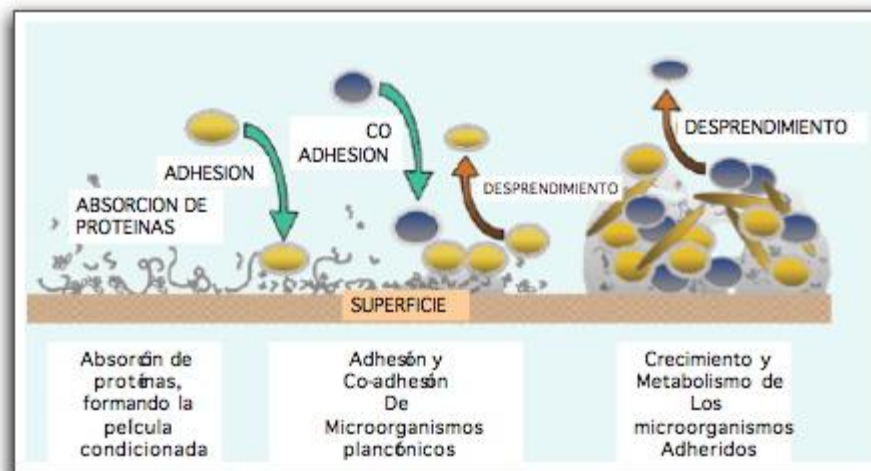
Esto da origen a **recuentos altos** esporádicos.

Aún cuando se desinfecte, las biocapas **pueden permanecer**, para ser recolonizadas rápidamente **al ser removido el agente desinfectante**.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Formación de biocapas o biofilms

Se forman cuando las bacterias detectan parámetros ambientales como son: aumento o disminución de la **disponibilidad de nutrientes, cambios de osmoralidad, tensión de oxígeno, temperatura y pH**. Otro mecanismo que las bacterias también utilizan para adherirse a una superficie son: la **modulación de su densidad**, que se da en orden de posición una sobre otra y también por la síntesis de la celulosa, la cual ayuda a que se unan a las superficies.



## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

Para su formación las biopelículas en las tuberías dependen de las **propiedades fisicoquímicas, rugosidad de la superficie y los factores fisiológicos** de los microorganismos fijados.

**Recomendaciones para reducir la presencia de patógenos y el desarrollo de biopelículas:**

- Tener un programa planificado para el **mantenimiento** de todas las instalaciones de almacenamiento y conducción de agua.
- Aplicar **desinfectantes y desincrustantes**.
- Minimizar la disponibilidad de **nutrientes** y prevenir la acumulación de **sedimentos**.
- Instalar válvulas de descarga en los sistemas de distribución para reducir el **estancamiento** y acortar los tiempos de almacenamiento de agua.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Producción de agua potable :

#### Pretratamientos

- **Filtración:** el agua es pasada a través de filtros gruesos o tamices, para remover arena, palos, hojas y cualquier otro objeto grande. Luego por filtro multi-media (de 5 a 10 micrómetros). Se pueden simplemente usar un filtro de arena. Todos esos filtros necesitan lavarse periódicamente en sentido contrario al flujo normal.
- **Ablandamiento:** se utilizan resinas de intercambio iónico donde los iones de calcio y magnesio son intercambiados por sodio. Luego el sodio tiene que ser eliminado por desionización o por ósmosis reversa. Cuando la resina se satura, es necesario despojarla de calcio y magnesio. Puede hacerse usando una solución de salmuera.
- **Desinfección o sanitización** (clorinación)
- Otras como: **Remoción del Hierro** (cloración, intercambio iónico), **Reducción de sustancias inorgánicas específicas, Precipitación de materia orgánica en suspensión** (floculación o coagulación, ozonización, filtros CA)

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Pretratamientos: Eliminación del cloro Filtración por carbón activado (CA) o bisulfito

El **CA elimina cloro** y puede eliminar las **impurezas orgánicas**.

Mientras que los filtros de CA reducen los niveles de cloro, el carbón provee un ambiente que conduce al **crecimiento de microorganismos** debido a la enorme área de superficie y la disponibilidad de nutrientes listos. El lecho de carbón debería sanitizarse diariamente si es posible. Como mínimo, el lecho debería sanitizarse semanalmente. El vapor es útil para desinfectar los filtros de CA

El **bisulfito elimina cloro y** es **antimicrobiano** pero **deja residuos** de sulfato y **no elimina los contaminantes orgánicos**.

Es también **menos costoso** que el CA. Cuando el bisulfito se inyecta hacia la corriente del proceso, es oxidado a sulfato, y puede reducir también el cloro libre a ión cloruro. Los subproductos, sulfato y cloruro, son eliminados o reducidos por el **desionizador** o por un sistema de **ósmosis reversa**.



## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Pretratamientos

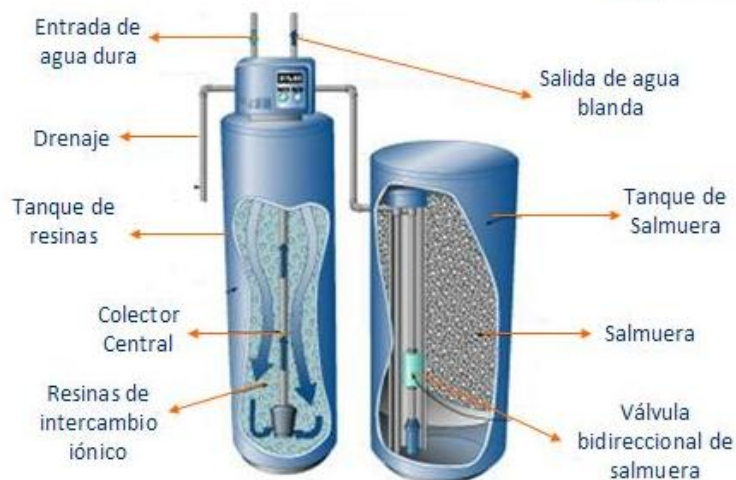
¿Qué colocamos?	¿Para eliminar/controlar qué?
Filtración multimedia	Partículas
Ablandadores o resinas de intercambio iónico	Cationes como por ej. Ca y Mg
Secuestradores orgánicos	Trazas orgánicas
Carbón activado	Sustancias orgánicas (mal olor y sabor) y Cl
<b>Dosificación en el sistema de:</b> -antiescalantes -sustancias cáusticas -bisulfitos	-incrustaciones -ajuste de pH -Cl libre

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

Ablandador de Agua 1500 Litros/hs



**Composición:**



## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

Se debe tener especial cuidado con el control de **contaminación microbiológica de los filtros de arena, los lechos de carbón y ablandadores de agua**, ya que rápidamente forma biofilms y se esparce a lo largo del sistema.

Se deben considerar técnicas para control de la contaminación como **lavado en retroceso, sanitización química o térmica y regeneraciones frecuentes**.

Los tanques de almacenamiento y las tuberías de distribución de agua potable deben ser poder drenarse y sanitizarse. La frecuencia mínima recomendada de sanitización de tanque es semestral.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

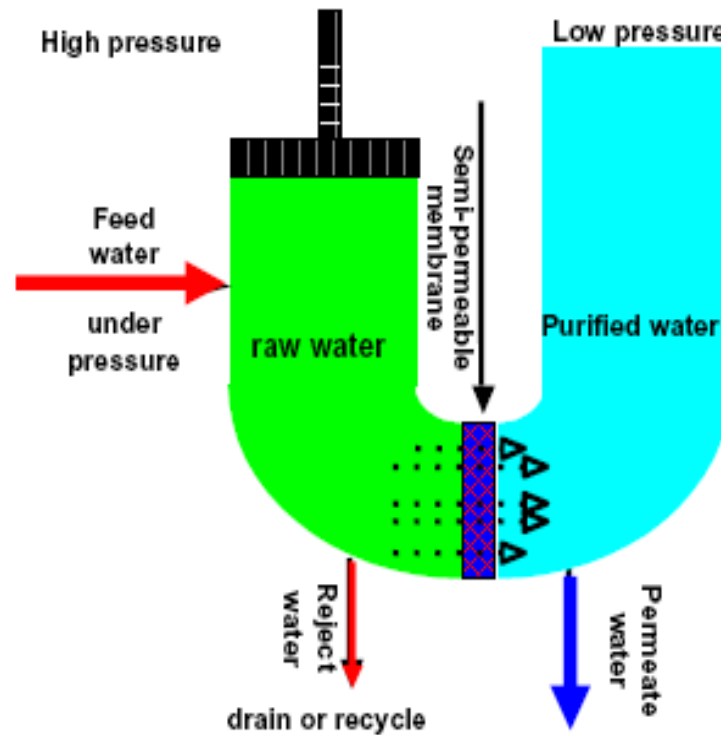
### Ósmosis reversa (OR):

Es un proceso de purificación por el cual al ponerse en contacto dos soluciones salinas de diferente concentración, separadas por una membrana semipermeable (sólo permite paso de agua a su través), el agua pasa de la solución menos concentrada a la más concentrada hasta alcanzar el equilibrio, **reteniendo contaminantes como sales minerales (dependiendo del tamaño de los iones), moléculas orgánicas de cierto PM, bacterias y endotoxinas.**

Hay disponibles sistemas de OR de un paso o de doble paso.

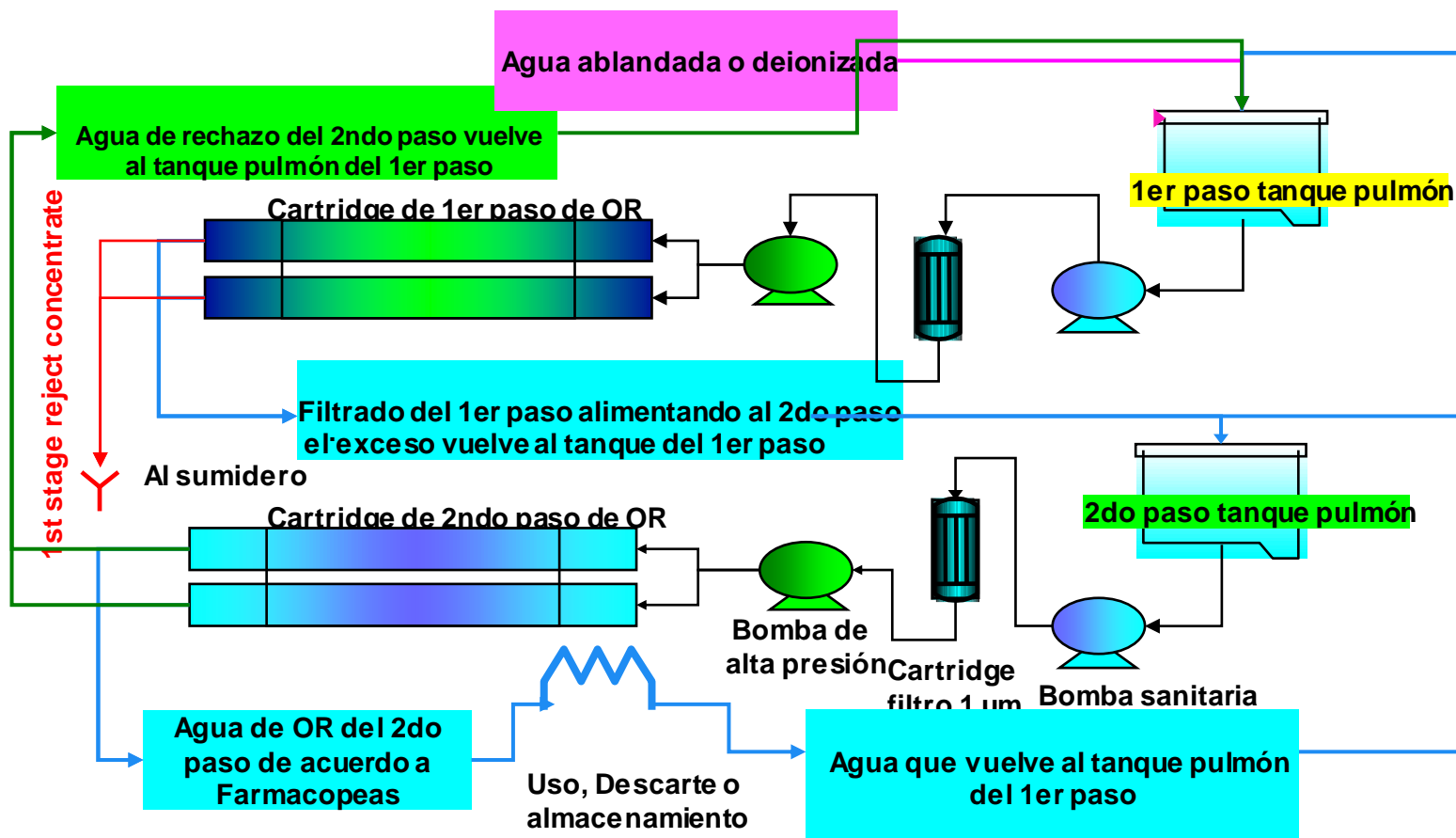
# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## OSMOSIS INVERSA



# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Esquema de Ósmosis Reversa (OR) de doble paso



## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**Deionización (DI):** intercambio iónico.

El agua se hace pasar a través de resinas de intercambio iónico, con el objetivo de **remover los iones de las sales** presentes en el agua.

Los cationes son removidos por  $H^+$  y los aniones por  $OH^-$ .

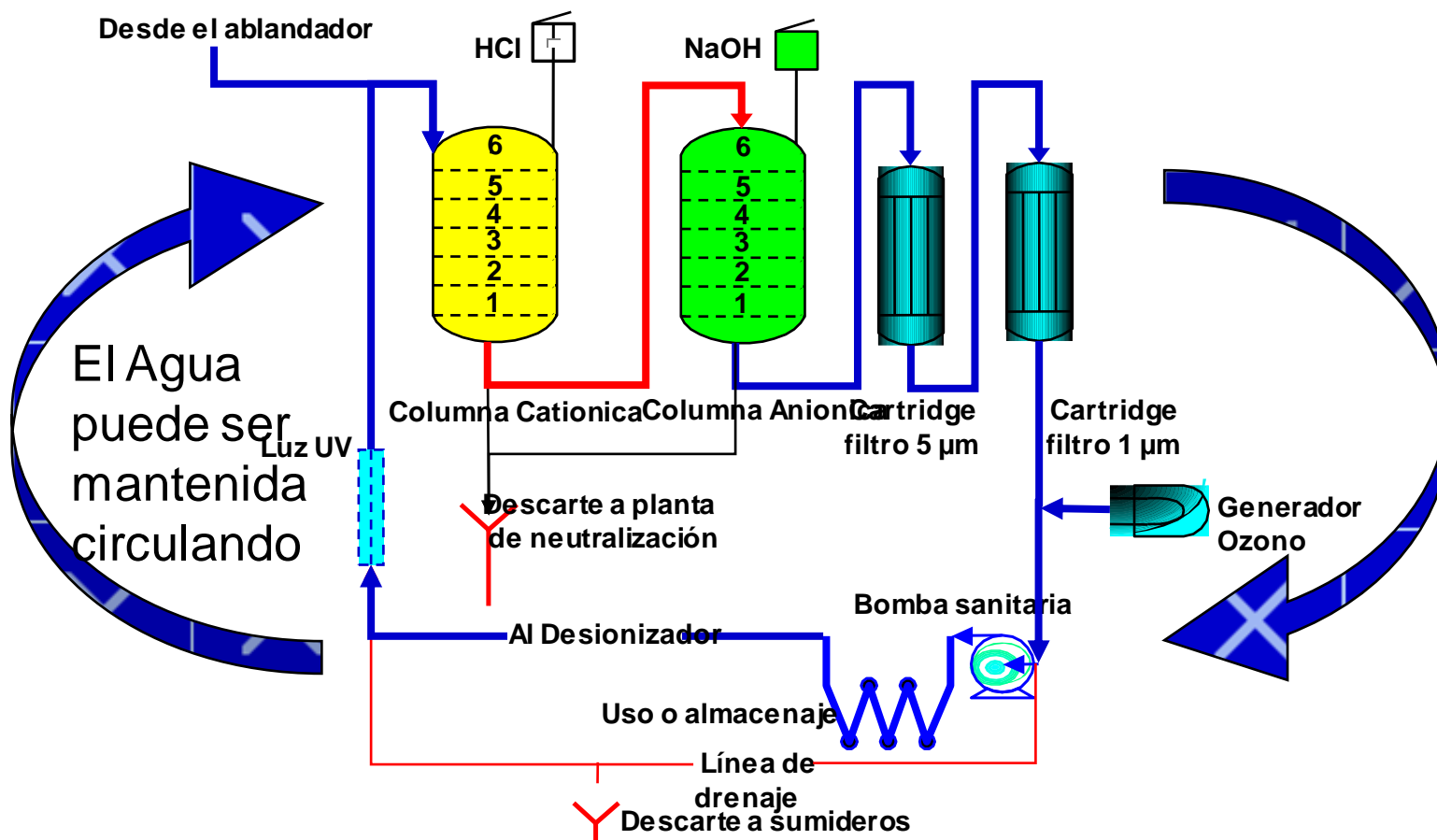
Las resinas se regeneran con ácidos y álcalis, respectivamente.

Los equipos pueden ser de lecho mixto, o separado (resinas catiónicas y resinas aniónicas).

Pueden regenerarse en el sitio o a través de un proveedor.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Esquema de un Deionizador típico





# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Electrodesionización (EDI)

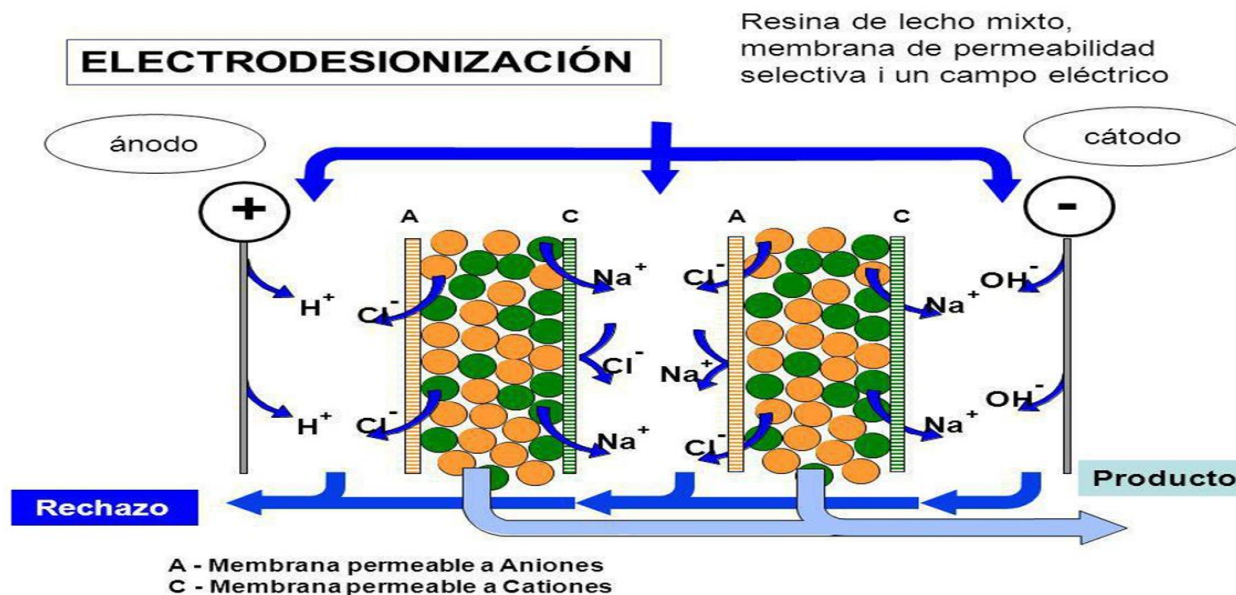
Es una tecnología de tratamiento de agua que utiliza **electricidad, intercambio iónico y resina** para eliminar las especies ionizadas del agua.

Combina resinas y membranas de intercambio iónico que se utilizan para transferir las impurezas iónicas hacia un flujo de agua residual o concentrada dejando agua purificada como resultado.

### Ventaja

Los lechos de intercambio iónico de los sistemas EDI **se regeneran continuamente** no necesitando paradas para la regeneración ni sustitución de resinas.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)



Combinación de membranas selectivas de iones y resinas de intercambio, montadas a modo de sándwich entre dos electrodos [ánodo (+) y cátodo (-) sometidos a una diferencia de potencial eléctrico de CC, la cual fuerza la migración en continuo de los iones desde la cámara de alimentación hasta las cámaras adyacentes de concentrado. Este potencial también rompe las moléculas de agua produciendo iones hidrógeno e hidroxilos que continuamente producen la regeneración de la resina.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

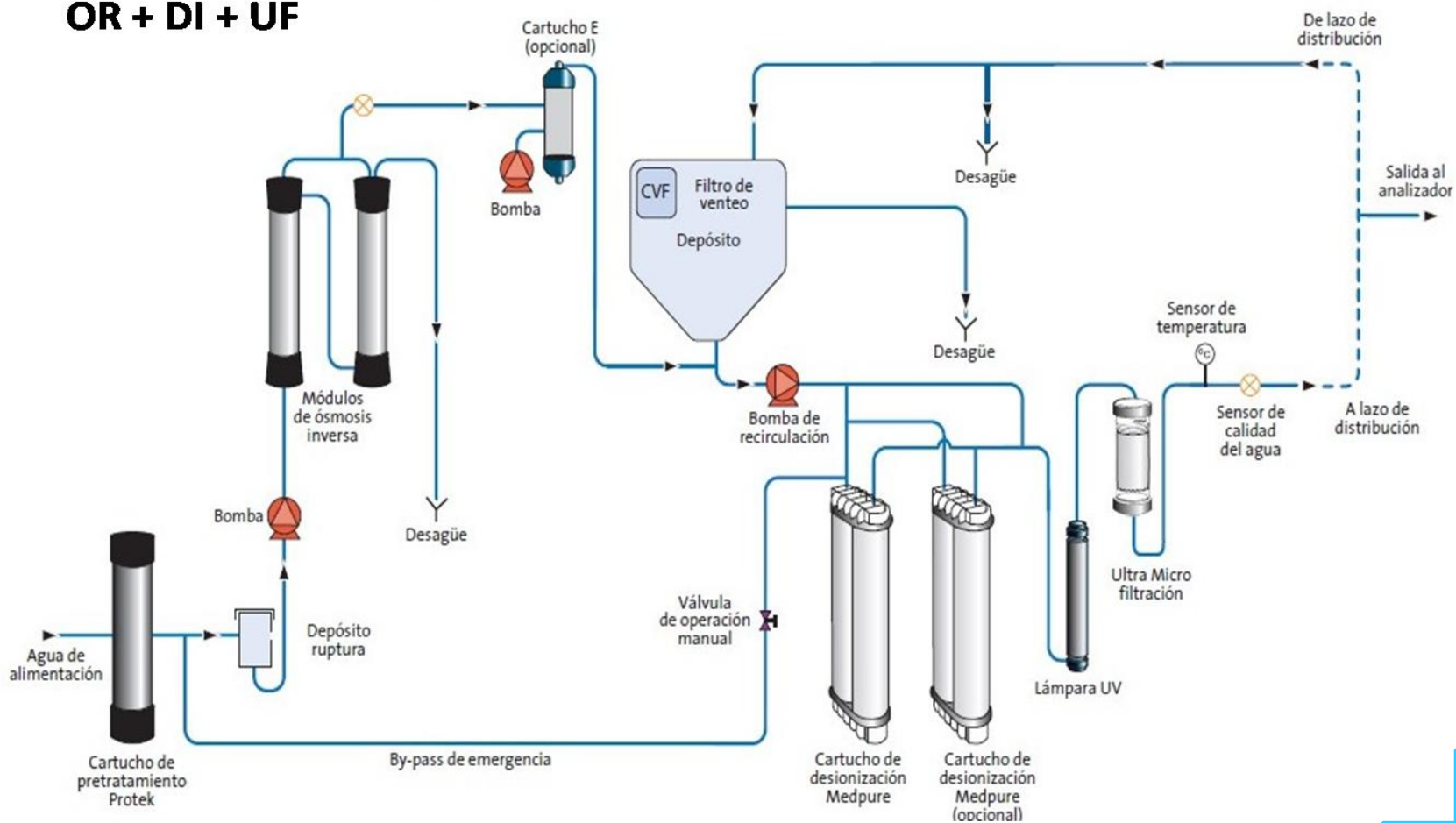
**Ultrafiltración (UF):** el proceso es similar al de OR, donde el agua pasa a través de una **membrana** semipermeable. La corriente de agua fluye paralela a la membrana porosa de ultrafiltración. La presión diferencial fuerza al agua a través de la membrana, pero son rechazados la mayoría de los **contaminantes**, salvo los de **peso molecular bajo**, por ejemplo mucho de los **iones**, por lo que debe complementarse con **Deionizador**.

Se puede aplicar antes de la OI o Deionización para proteger las membranas de OI o columnas deionizadoras del contenido coloidal.

Se puede usar como último tratamiento para obtener agua purificada o agua calidad inyectable (seguido de intercambiador de calor).

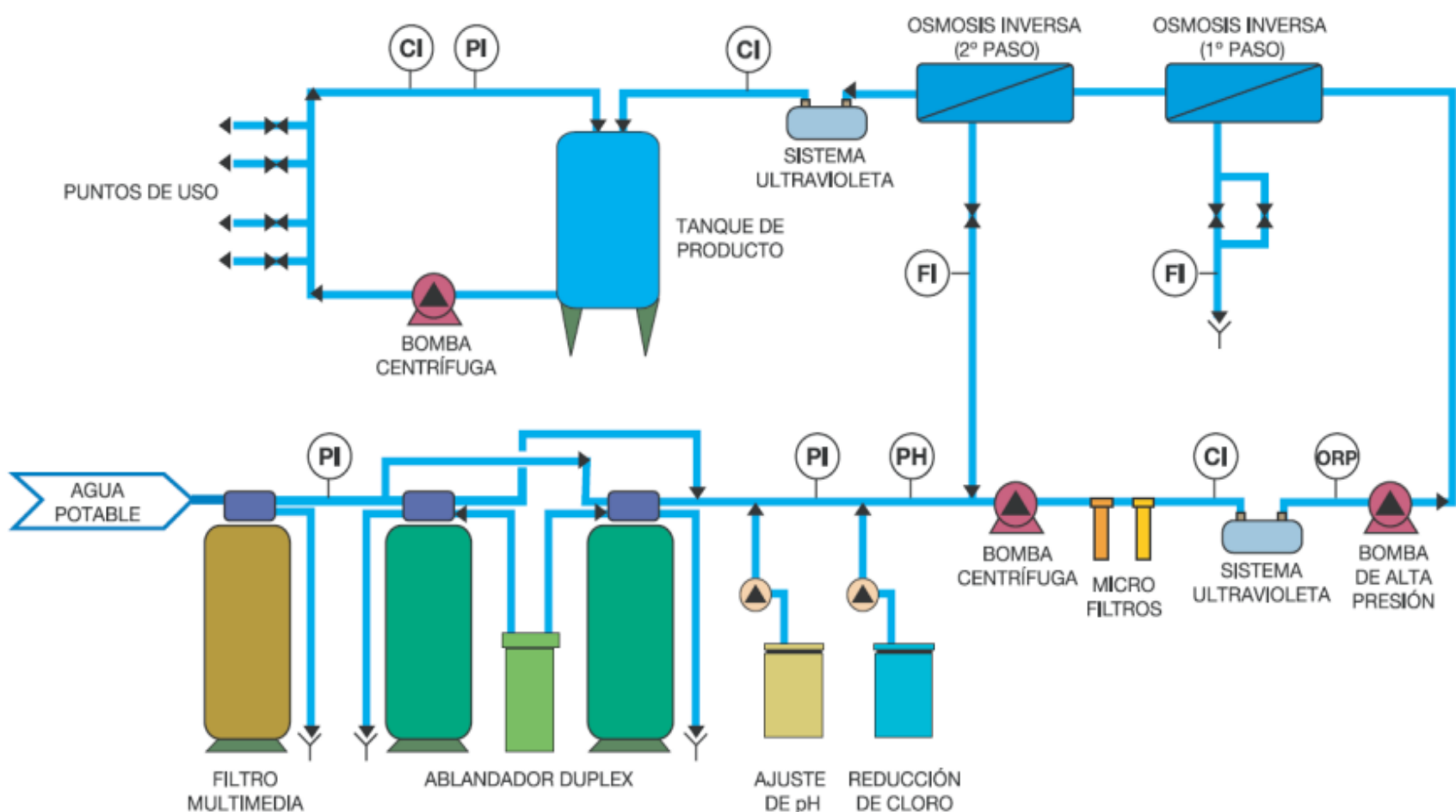
# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**OR + DI + UF**



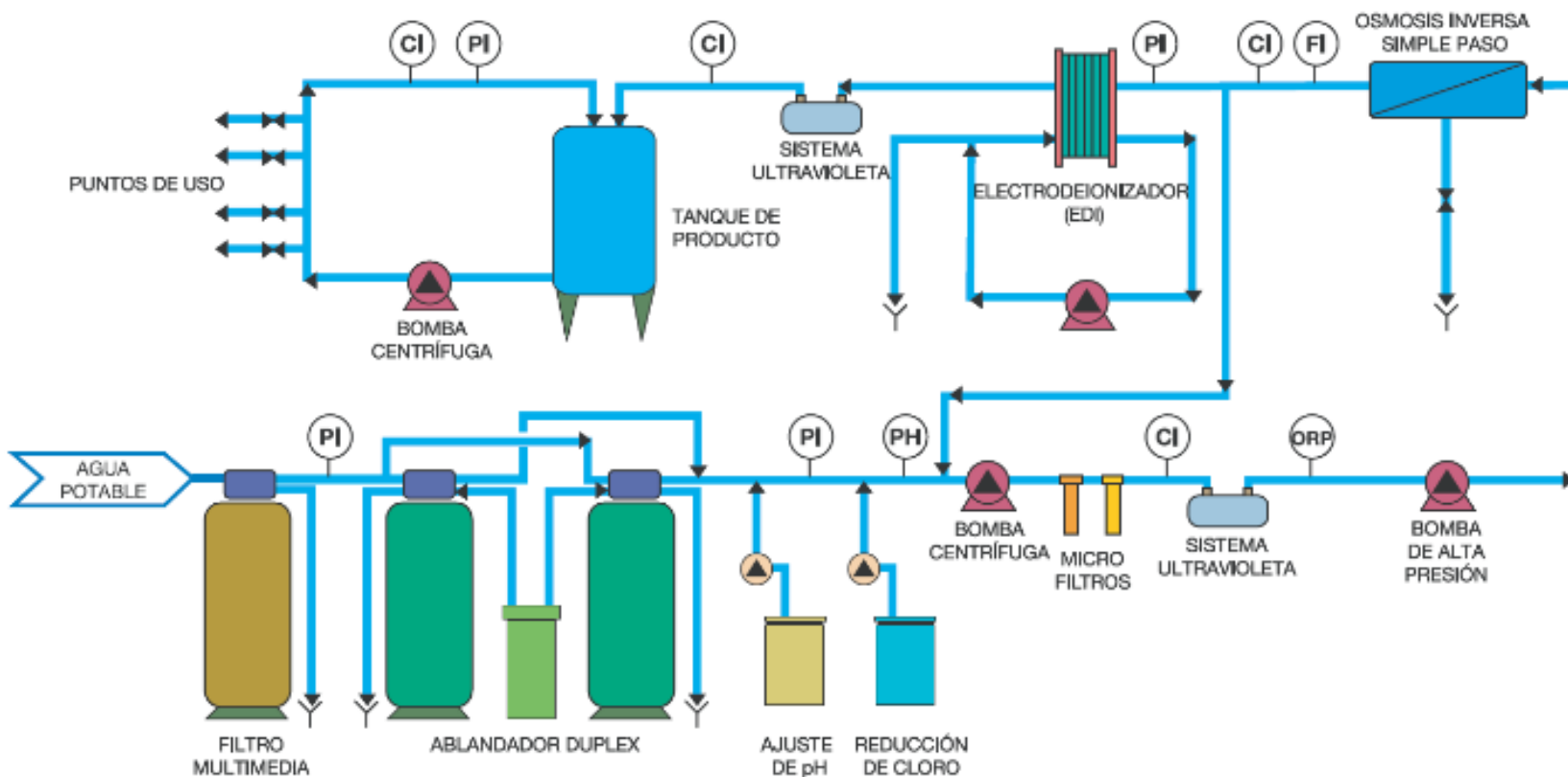
# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Esquema de pretratamiento + OR Doble Paso



# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Esquema de pretratamiento + OR simple paso + EDI



**Osmosis inversa en simple paso y Electrodeionización**

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**Destilación:** es un proceso de purificación del agua por cambio de fases.

El agua se evapora eliminándose así las **impurezas volátiles (principalmente  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$ ) y las sales disueltas en el agua.**

Toda el agua debe vaporizarse y debe evitarse que el proceso de ebullición sea tumultuoso, ya que esto podría conducir a que se arrastrarán gotas de aguas con productos no deseables disueltos en ellas. Posteriormente, el vapor producido es condensado.

Básicamente tres tipos de destiladores se usan:

- de simple efecto (SE),
- de múltiple efecto (ME) y
- de compresión de vapor (VC).

Estos dos últimos tipos son los recomendados.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**Destilador ME:** este destilador contiene una serie de columnas de ebullición (o efectos) con producción de vapor puro en la primera columna, el cual es condensado y re-destilado en las siguientes columnas disminuyendo el costo de operación por un menor consumo energético.

Un laberinto-separador instalado arriba de cada columna separa el vapor generado por el proceso de evaporación de sustancias ocluidas en el vapor mismo. El resultado es un vapor puro, saturado y “seco”, **libre de pirógenos**, condensado para generación de agua calidad inyectable.





## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

**Destilador por termocompresión:** se basan en la evaporación del agua mediante acción mecánica de un compresor. El vapor comprimido es empujado a una cámara con una temperatura inferior, y a consecuencia, este condensa. Son de bajo consumo de energía.



# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## VAPOR

### VAPOR INDUSTRIAL

Obtenido por caldera. Sin contacto con el producto.

### VAPOR PURO o LIMPIO

Servicio de apoyo **CRITICO**. El vapor entra en **contacto con el producto**.

#### Proceso de obtención:

- Por generador de vapor puro (**GVP**) Alimentación: calidad de “agua tratada”.
- Por **destiladores**

Línea de distribución: proveer vapor puro a los distintos puntos de uso (PU) para llevar a cabo la esterilización.

- PU autoclaves
- PU liofilizadores
- PU reactor de elaboración (sanitización)

Control de Calidad: El condensado de vapor puro debe cumplir las **especificaciones de WFI**: incluir control de **endotoxinas bacterianas**.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Tratamientos

¿Qué colocamos?	¿Para eliminar/controlar qué?
Ósmosis inversa	partículas, bacterias, sílice pirógenos, sustancias orgánicas/inorgánicas
Deionizadores (aniónicos, catiónicos o de lecho mixto) Electrodeionizador continuo	iones inorgánicos, sílice, CO <sub>2</sub> , algunos orgánicos
Ultrafiltración	coloides, contaminantes orgánicos como endotoxinas, NO elimina iones.
Destiladores: -simple efecto -múltiple efecto - Termocompresión	partículas, bacterias, pirógenos, sustancias orgánicas no volátiles, iones inorgánicos, sílice

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Producción, almacenamiento y distribución

La producción, el almacenamiento y distribución de agua, son considerados **sistemas críticos** dentro de una planta farmacéutica, por lo tanto debe cumplir los requerimientos **GMP** y con **GEP** (Good Engineering Practices).

Una vez obtenida el agua de uso farmacéutico, la misma puede usarse directamente o almacenarse y distribuirse a los lugares de uso. Estas operaciones deben hacerse de tal forma que **no se contamine** el agua y se **evite la proliferación de microorganismos**.

Para asegurar que se mantienen la especificación apropiada para el agua, deben **realizarse monitoreos** en línea y fuera de línea.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Requerimientos del sistema

El **material** utilizado para las partes del sistema que entran en contacto con el agua (incluido tuberías, válvulas, griferías, sellos, diafragmas e instrumentos) deben ser apropiados y reunir los siguientes requisitos:

- ser compatibles,
- tolerar temperaturas de operación y sanitización,
- no deben permitir filtraciones,
- ser resistentes a la corrosión,
- grifos, bombas y uniones sanitarias,
- las conexiones deben hacerse mediante soldadura orbital por operador calificado.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Requerimientos del sistema

- Es conveniente el uso de **acero inoxidable 316L**, con superficies interiores pulidas a espejo (**electropulido**) para evitar la formación de biofilm; otros materiales pueden ser usados como por ejemplo el polipropileno.
- El acero inoxidable debe ser **pasivado** al inicio y luego de un cambio. (Se pasiva usando solución de ácido nítrico al 10% y ácido fluorhídrico al 2%)

**“Todos los componentes del sistema deben estar completamente documentados y respaldados por certificados”**

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Sanitización y control de biocarga

El sistema debe poseer características que controlen la proliferación de microorganismos durante su uso normal y que permitan la sanitización o esterilización después de un mantenimiento o modificación.

Los sistemas que operan y son mantenidos a **temperaturas elevadas** (por ejemplo  $> 65^{\circ}\text{C}$ ) son generalmente **menos susceptibles a la contaminación microbiológica** que los sistemas que son mantenidos a temperaturas menores. Cuando se requiere disminuir la temperatura en los puntos de uso deben tomarse precauciones especiales para prevenir el ingreso y la proliferación de los contaminantes microbiológicos.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Sanitización y control de biocarga

Los sistemas de agua purificada a temperatura ambiente, son especialmente susceptibles de contaminación microbiana.

Para reducir el riesgo de crecimiento microbiano se recomienda mantener la temperatura a **menos de 25°C**, junto con otros métodos como:

- Conservación de **flujo continuo**,
- Suministro de **desinfección ultravioleta**,
- **Sanitización térmica y/o química** (ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético).



## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Requerimiento del tanque de almacenamiento

- **Capacidad** acorde a la generación y la demanda (debe alcanzar para la elaboración de un lote completo)
- **Sistema de spray ball** para evitar espacio libre de aire que favorezca la proliferación de microorganismos.
- **Filtros de venteo:** hidrofóbicos, con alta resistencia térmica y retención bacteriana.
- **Discos de ruptura** de seguridad sanitarios.



# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Requerimiento del tanque de almacenamiento

- **Sistema PW:** puede operar en almacenamiento y distribución a temperatura ambiente (< 25°C).
- **Sistema WFI:** requerimiento que el tanque de almacenamiento y en tuberías debe circular a > 65 °C

## Opciones de calefaccionar el tanque de WFI:

- Intercambiador de calor
- Tanque de almacenamiento con camisa de calefacción
- Tanque de almacenamiento con resistencias eléctricas



## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Requerimientos de las tuberías para distribución de agua

Debe ser un circuito cerrado y con recirculación continua (Loop).

Para control de la biocontaminación es necesario:

- el mantenimiento de un **flujo turbulento** de circulación continua ya que reduce la propensión a la formación de biofilms,
- tuberías de corta longitud y minimizar la existencia de tramos muertos (deadlegs),
- debe tener declive hacia los puntos de uso, para evitar que el agua se estanque
- la grifería y bombas deben ser sanitarias,
- usar válvulas de no retorno,
- cuando se utilizan intercambiadores de calor, los más seguros son los de doble placa o doble tubo.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Control de la biocontaminación

El crecimiento de microorganismos se puede inhibir con una, o con la combinación de las siguientes premisas:

- **radiación ultravioleta** instaladas en el sistema
- mantenimiento del sistema a altas **temperaturas mayor a 65°C**
- **sanitización periódica** del sistema usando agua caliente ( $T > 70^{\circ} \text{C}$ ) o sanitización química de rutina usando ozono u otro agente químico apropiado.
- cuando se use la sanitización química es esencial comprobar la completa **remoción del agente químico** antes de utilizar el agua. Ej. el Ozono puede removerse usando luz ultravioleta.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Sanitización con ozono

### Características

- Por el alto potencial redox se convierte en uno de los agentes oxidantes más poderosos para la **desinfección** de agua farmacéutica.
- Además, mejora el color, sabor, elimina impurezas y orgánicas.

### En sistemas de agua

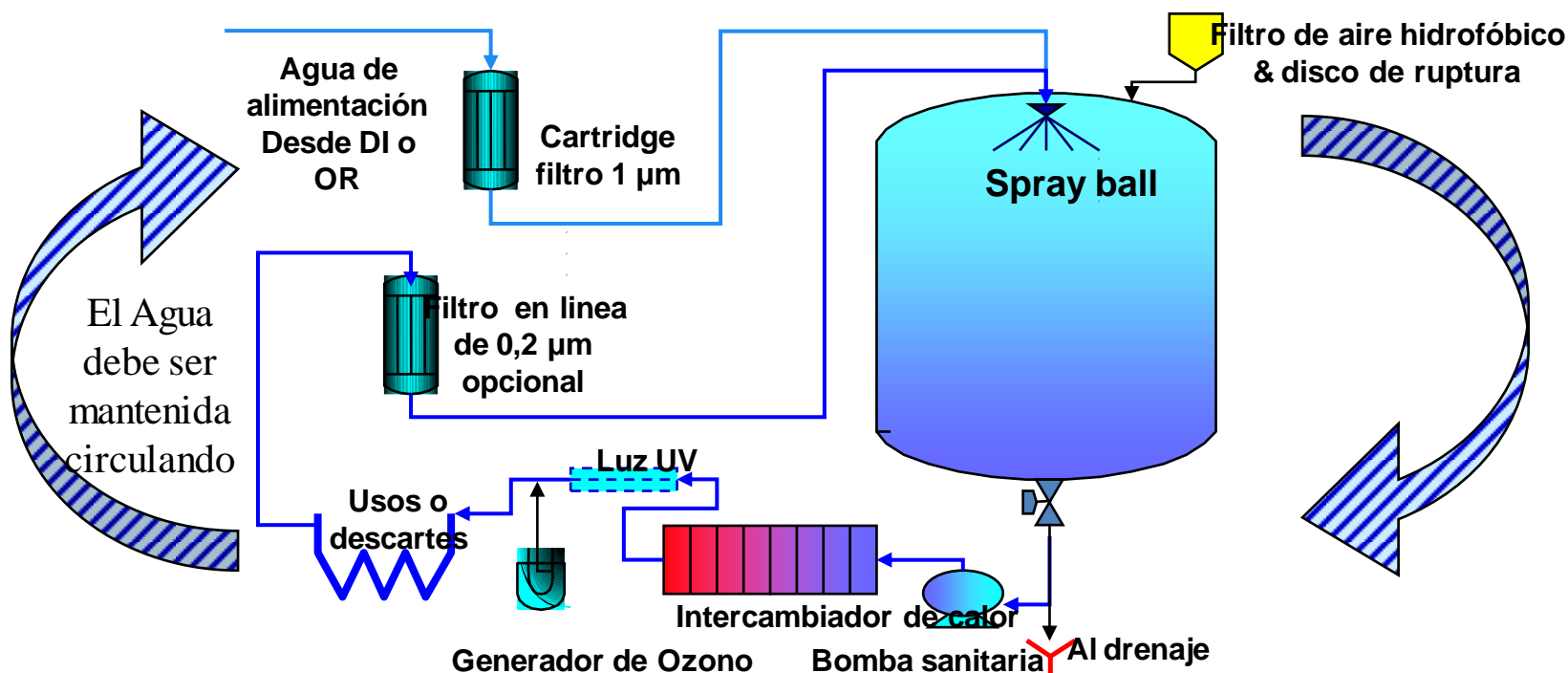
El ozono se genera a bajas concentraciones para una acción inmediata, cerca del punto de aplicación y luego del uso debe ser removido.

Se debe contar con el **equipo generador de Ozono** y con **lámparas UV para su eliminación**.

Medir ozono disuelto: Método instrumental (POR, adsorción UV, sonda con membrana, dan lecturas continuas) o Métodos colorimétricos (complejidad de muestreo por gaseado)

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Esquema típico de almacenaje y distribución



# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## INSTRUMENTACIÓN y CONTROL

Todos los sistemas de agua y vapor deben contar con instrumentación y control apropiados para el monitoreo de **CPPs y CQAs**:

- Conductividad
- TOC (Carbono Orgánico Total)
- ORP (Potencial Oxido-Reducción)
- Presión
- Caudal
- Temperatura
- Otras: concentración de ozono, controlador de nivel de tanque, alarmas de funcionamiento por alta o baja presión.

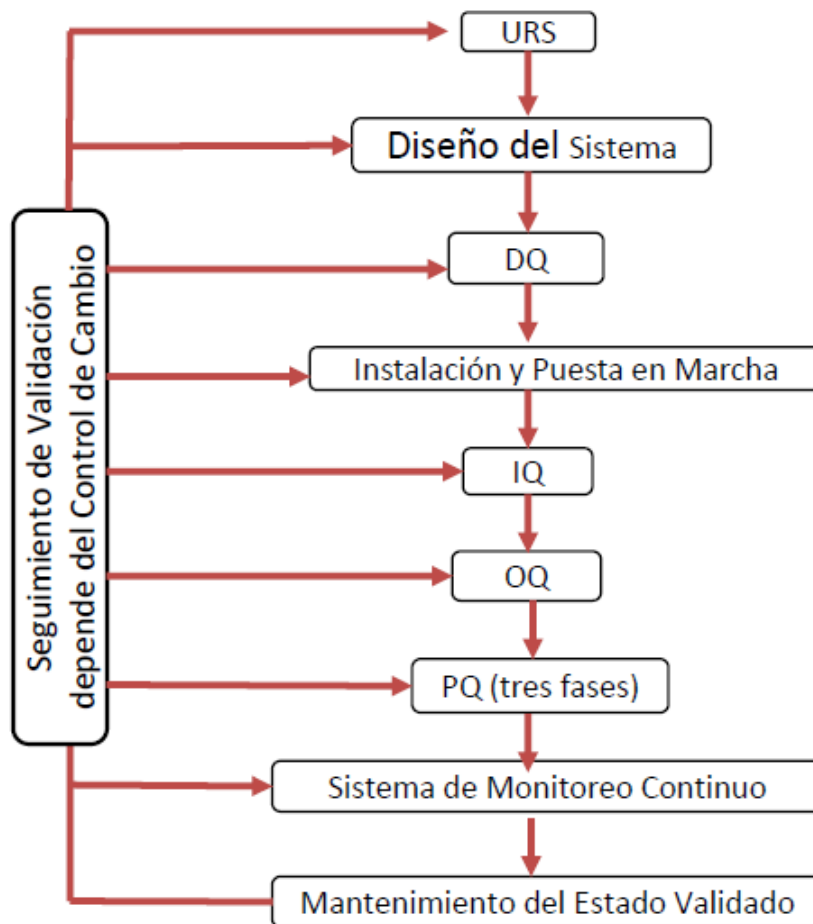
Se deben llevar registros diarios/semanales, etc de estos parámetros según la calidad de agua requerida y las alternativas de diseño de operación del sistema.

En sistemas de **WFI**: es requisito contar con analizador de **TOC online**.

En sistemas de **PW no**.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Validación del Sistema de WPU: Enfoque





## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Factibilidades y URS:

- Es importante **identificar el propósito** del proyecto **y la viabilidad** económica, tecnológica y regulatoria.
- Hacer un **listado** de formas farmacéuticas a elaborar, tamaño de lotes, volúmenes de producción, diagramas de procesos, capacidad de producción actual y proyecciones futuras, cambios tecnológicos previstos, etc.
- Luego **definir los parámetros del sistema y la performance:** parámetros FIS/FQ y MIC, los puntos de muestreos y usos, instrumentos, requisitos de farmacopeas, sistemas de control, alarmas, funcionamiento, software y hardware, como así también detallar las **especificaciones funcionales** (operación del sistema en cada etapa) **y de diseño** (documentación básica de diseño e instalación)

## **AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)**

**Transacciones comerciales:** licitación, solicitud de presupuestos y comparación, selección de proveedor.

### **Calificación de diseño (DQ)**

Verificar y documentar que el diseño cumple con las URS y las BPF.

### **Pruebas de aceptación en fábrica (FAT) y Pruebas de aceptación en planta (SAT)**

El equipo se puede evaluar en la instalación del proveedor y ver si cumple con el diseño o hay que corregir algún defecto.

Algunas pruebas pueden realizarse durante la etapa FAT, sin la necesidad de repetirlas durante la ejecución de la IQ/ OQ.

Las pruebas FAT deben complementarse con la ejecución de las pruebas SAT tras la recepción del equipo en la planta de producción.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE WPU

### Instalación y puesta en marcha

En la etapa de comisionamiento se debe calibrar instrumentos invasivos, verificar probetas, medir rugosidades, corroborar pendientes, control de soldadores, etc.

### Calificación de la instalación (IQ)

Verificación documentada que las características de los equipos y de su instalación concuerdan con las especificaciones técnicas, mediante la realización de una inspección física de la instalación.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE WPU

### Calificación de operación (OQ)

Comprobación documentada que el equipo o sistema opera adecuadamente y dentro de los rangos operativos preestablecidos. Se verifica a su vez el funcionamiento anómalo (comprobación de alarmas, fallas de energía, etc.)

Permite la aprobación de los SOPs de operación del sistema, limpieza/sanitización, capacitación del personal, mantenimiento preventivo, etc.

### Calificación de desempeño (PQ)

Comprobación documentada que el equipo o sistema funcionan eficaz y reproduciblemente, basados en métodos y especificaciones de procesos aprobadas.

Se debe emplear un enfoque de **tres fases**.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

-**Fase 1:** se realiza por un período de **2 a 4 semanas**, con **controles exhaustivos (todos los puntos todos los días)**. El sistema debe operar continuamente **sin fallas o desviaciones** en su desempeño. En esta etapa el agua **no puede usarse** para la fabricación de productos farmacéuticos. Se deben:

- Realizar controles químicos y microbiológicos según plan definido. Incluyendo controles al agua potable según especificación del C.A.A.
- Muestrear el **ingreso** de suministro de agua, **después de cada fase** del proceso de purificación, **cada punto de uso y otros puntos de muestreo** definidos **diariamente**.
- Establecer rangos apropiados de operación.
- Demostrar que la capacidad productiva y la calidad del agua es la requerida.
- Usar y perfeccionar los SOP's de operación, mantenimiento, sanitización e identificación/resolución de problemas/fallos.
- Verificar alertas y límites de acción.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE WPU

-**Fase 2**: período adicional de **2 a 4 semanas**, un monitoreo **intensivo**, generalmente el mismo que el de la fase 1.

Durante esta fase **se puede usar el agua** para propósitos de fabricación. Su uso **debe ser aprobado por QA**.

Se debe demostrar que:

- la operación se mantiene dentro de los rangos establecidos;
- la producción y la entrega de agua concuerdan en cantidad y calidad cuando el sistema es operado de acuerdo a los SOP's.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE WPU

**-Fase 3:** se realiza por **un año**. El agua **se puede usar** para propósitos de fabricación durante esta fase.

Debe tener los siguientes objetivos:

- Demostrar un **desempeño confiable y duradero**.
- Asegurar la evaluación de las **variaciones estacionales**.

Los lugares de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas deben reducirse a un patrón de rutina normal basado en procedimientos establecidos dados en las fases 1 y 2.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Sistema de monitoreo continuo

- Debe haber un **plan de monitoreo de rutina** con **instrumentos en línea**, para parámetros como **flujo, presión, temperatura, conductividad y TOC**; y ensayos **fuera de la línea** (realizados por Control de Calidad) de los puntos de uso y de muestreos para atributos físicos, químicos y microbiológicos.

**Ensayos:** conductividad, pH, metales pesados, nitratos, carbono orgánico total, recuento bacteriano total, presencia de patógenos específicos y endotoxinas.

**Volumen de muestra:** de 100-300 ml.

- Los datos obtenidos del monitoreo se deben someter a **análisis de tendencias**.

Deben establecerse **límites de alerta y acción**, justificados por los datos históricos.

Ante resultados **fuera de tendencia**, debe **investigarse y adoptarse medidas correctivas** apropiadas.



# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Mantenimiento de los sistemas de agua

Deben haber un programa de mantenimiento que incluya:

- **instrucciones y procedimientos** de mantenimiento claros y específicos.
- **frecuencia** establecida para cada componentes del sistema.
- programa de **calibración**.
- **registros** de revisión con observaciones y/o recomendaciones y aprobación de los mantenimientos realizados.

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Revisión del sistema

La revisión debe hacerse a **intervalos apropiados** y considerar:

- **cambios** efectuados,
- **performance** del sistema,
- **tendencias** de calidad,
- **fallas**, fuera de especificación y sus investigaciones,
- CAPA´s,
- **documentación actualizada de la instalación.**
- **bitácoras** de uso y mantenimiento,
- **procedimientos** relacionados.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### Inspección de los sistemas de agua

Debe auditarse:

- esquemas completos del sistema, con puntos de uso y de muestreo.
- plan de muestreo y monitoreo.
- programa y registros de entrenamiento del personal para muestreo y control de calidad.
- resultados del monitoreo y evaluación de tendencias,
- establecimiento de alertas en el monitoreo y planes de acción,
- resultados de la revisión anual del sistema,
- cambio hechos en el sistema,
- registro de desvíos,
- mantenimientos y calibraciones
- IQ, OQ y PQ en sistemas nuevos o inestables,

Debe realizarse un inspección visual del sistema para verificar su estado y condición.

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

### CONSIDERAR

*El recurso hídrico en la industria farmacéutica **es vital** y de su seguridad depende en gran medida **la calidad del producto final**.*

*Es por ello que el sistema de producción, almacenamiento y distribución de WPU debe ser **diseñado, instalado, puesto en marcha, calificado/validado y mantenido** para asegurar la producción confiable de agua de la calidad requerida.*

*La calidad del agua requerida está asociada a la naturaleza de los productos farmacéuticos, la vía de administración y a las actividades que se realizan en la empresa y debe cumplir con especificaciones de F.A. y/o internacionalmente reconocidas.*

# AGUA PARA USO FARMACÉUTICO (WPU)

## Referencias

- Farmacopeas
  - USP<1231>Water for Pharmaceutical Purposes
  - Farmacopea Europea
  - Farmacopea Argentina 7ma Edición
  
- WHO Technical Report Series N°1025 Annex 3 (54th Report-2020) y N°970 – Annex 2 (46th Report-2012)
  
- Disposición ANMAT N°3602/18–Anexo 7
  
- ISPE. Water and Steam Systems–Volume 4. 2019
  
- PIC's GMP Guide. PE-009-14
  
- EMA.use. Julio 2020 Guideline on the quality of water for pharmaceutical

# Muchas gracias!

**ANMAT – ANLAP**

**Disertante: Mónica Cordera**

**email: [monica.cordera@anmat.gob.ar](mailto:monica.cordera@anmat.gob.ar)**