



Sistemas de Apoyo Crítico: Agua de Calidad Farmacéutica

Calificación de Equipos Autoinspección

➤ Programa: Certifcate como Auditor Interno GMP

© 2024 Cercal Group. Todos los derechos reservados.

Derechos de Autor y Propiedad Intelectual

Este eBook es una publicación de Cercal Group. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio, incluyendo fotocopiado, grabación u otros métodos electrónicos o mecánicos, sin el permiso previo por escrito del editor, excepto en el caso de breves citas incorporadas en reseñas críticas o análisis.

La infracción de los derechos mencionados puede constituir un delito contra la propiedad intelectual. Cercal Group se reserva el derecho de ejercer las acciones legales que correspondan para reclamar daños y perjuicios causados por cualquier acto que infrinja los derechos de propiedad intelectual relacionados con los contenidos de este eBook.

Para permisos, consultas o más información, por favor contacte con nuestro departamento legal a través de legal@cercalgroup.com.

© 2024 Cercal Group. Todos los derechos reservados.



Introducción

La auditoría ISPE sobre infraestructura de planta es crucial en la industria farmacéutica, especialmente en la gestión de sistemas de apoyo crítico como el aire comprimido y los sistemas HVAC. Estos sistemas aseguran condiciones óptimas de producción y calidad de los productos farmacéuticos, siendo fundamentales para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

En este ebook, exploraremos los principios y procesos de auditoría según las directrices de la ISPE, incluyendo normativas clave y mejores prácticas para mantener áreas limpias y prevenir la contaminación. Analizaremos los componentes esenciales para una infraestructura adecuada y los aspectos críticos a auditar, garantizando que las plantas operen de manera eficiente y conforme a los estándares regulatorios.

Este enfoque integral es vital para asegurar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos y el cumplimiento de las expectativas regulatorias y de calidad del sector.



Dentro del ámbito farmacéutico, los sistemas de apoyo crítico son esenciales para asegurar la calidad y seguridad de los productos. Para ser un auditor, se debe tener un vasto conocimiento sobre lo que se va a auditar. Entre estos conocimientos, están los aspectos relacionados con la calidad del agua.

El agua para uso farmacéutico es crucial en la producción farmacéutica, necesitando sistemas que garanticen su pureza. La calificación de equipos valida que estos cumplan con las especificaciones requeridas, asegurando su adecuación para el proceso de producción. La autoinspección permite evaluar las operaciones internas, identificando áreas de mejora. Este enfoque asegura el compromiso con la excelencia, fomentando la innovación y la mejora continua.

Agua para uso Farmacéutico: Explorando la Importancia del Agua en la Industria Farmacéutica

El agua para uso farmacéutico constituye la base de numerosos procesos de inspección y productos en la industria farmacéutica. Su calidad y manejo son esenciales para garantizar la seguridad y efectividad de medicamentos y tratamientos.

A través de un análisis detallado de sus aplicaciones, principios de sistemas de agua, especificaciones de calidad, y métodos de purificación, se revela su importancia indiscutible.

La integridad del agua farmacéutica, su almacenamiento y distribución, así como las operaciones y controles de calidad, son fundamentales para el éxito en este campo altamente regulado.

Las características del agua la hacen única por su amplia polaridad y por sus enlaces hidrógenos. Esto hace que el agua sea capaz de disolver diferentes componentes. Como tiene amplia capacidad de disolución, puede dar lugar a la disolución de contaminantes que pueden generar peligro, ya sea en sí mismos o en reacciones con sus diferentes sustancias.

Como auditor, frente a un proceso de inspección o auditorías internas/externas. Se deben reconocer claramente cuáles son las fortalezas y debilidades de una planta de producción de agua de calidad inyectable. Para plantear las actividades de mejora, con una intención formativa. Un auditor debe evaluar la planta de agua completa, entender los controles y



la importancia que tiene el documento de validación central de una planta de producción de agua.

La importancia del monitoreo de forma continua es obtener resultados robustos en el tiempo. Por ello, todo el sistema de almacenamiento y distribución debe estar diseñado de tal forma que se evite la contaminación microbiológica.



Sistemas de Agua para Uso Farmacéutico: Fundamentos y Calidad

Principios Generales

La fabricación en el sector farmacéutico depende críticamente de la disponibilidad de agua de alta pureza, designada como Agua para Uso Farmacéutico (WPU). Esta agua debe cumplir con rigurosos estándares de calidad, influenciados por la composición de los productos farmacéuticos y su ruta de administración. La garantía de calidad del agua abarca desde su producción y almacenamiento hasta su distribución, requiriendo un sistema eficiente que esté calificado, validado y mantenido continuamente.



Calidad del Agua

La calidad del agua es esencial para asegurar la seguridad y eficacia de los Productos Sanitarios Medicinales (ESM). Su calificación depende de la naturaleza y la vía de administración del ESM, considerando factores como la química, microbiología y, cuando sea relevante, la presencia de endotoxinas.

Diseño y Operación del Sistema

El diseño del sistema de tratamiento de agua debe anticipar el pico máximo de operación y considerar posibles expansiones futuras, evitando el sobrediseño. Es vital implementar sistemas de recirculación y renovación constante para mantener la calidad del agua. La Calificación de Instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y Calificación de Desempeño (PQ) deben ser aprobadas por el departamento de Aseguramiento de Calidad (QA).

Mantenimiento y Monitoreo

Después de cualquier mantenimiento preventivo, se requiere un control de cambio (CC) exhaustivo, basado en un Análisis de Riesgo (AR). El monitoreo del sistema debe ser frecuente, cubriendo todos los aspectos, desde la purificación hasta la distribución, con especial atención a los parámetros químicos, microbiológicos y de endotoxinas, según sea aplicable.

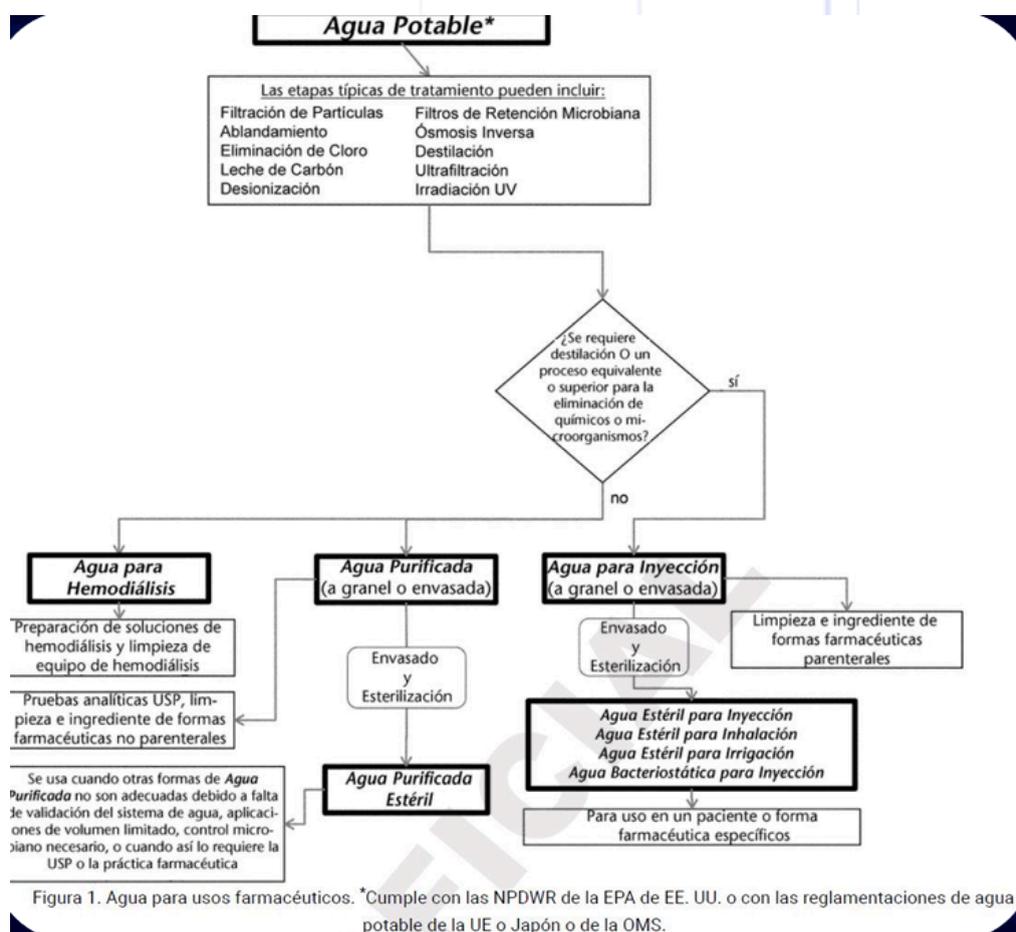
Control de Biocontaminación

Para el control de biocontaminación, se debe emplear la sanitización química mediante un procedimiento validado, asegurando la completa eliminación del agente sanitizante antes de utilizar el agua en procesos de fabricación.

Este marco conceptual establece las bases para entender la importancia crítica del manejo del agua en el contexto farmacéutico, destacando la necesidad de sistemas diseñados y operados bajo estrictas normativas para asegurar la máxima calidad del agua utilizada en la fabricación de productos farmacéuticos.



Especificaciones de Calidad del Agua en la Industria Farmacéutica



Agua Potable: Fundamento para la Producción Farmacéutica

El agua potable constituye la base de todas las categorías de agua utilizadas en la industria farmacéutica. Su calidad debe cumplir con los estándares establecidos por agencias gubernamentales, garantizando que sea apta para el consumo humano. Este tipo de agua, que puede originarse de fuentes naturales como ríos o lagos, debe tratarse a través de procesos como el ablandamiento o la cloración para alcanzar la condición de potable. Es crucial que los fabricantes no solo dependan de las declaraciones de potabilidad de los proveedores, sino que también verifiquen y demuestren la calidad del agua potable en sus instalaciones, asegurando una entrega constante bajo presión positiva y a través de sistemas de tuberías sin defectos.



Agua Purificada (PW) y Agua Altamente Purificada (HPW)

- Agua Purificada (PW): Se obtiene a partir de agua potable y debe cumplir con las especificaciones de pureza química y microbiológica dictadas por farmacopeas nacionales o internacionales reconocidas. Su producción puede involucrar métodos como la ósmosis inversa, electrodeionización, intercambio iónico o destilación. Es vital establecer límites de alerta y acción para prevenir la proliferación microbiana.
- Agua Altamente Purificada (HPW): Esta categoría de agua, específica de la Farmacopea Europea, posee el mismo estándar de calidad que el Agua para Inyección (WFI), incluyendo límites para endotoxinas bacterianas. Su producción puede combinar varios métodos de tratamiento para proteger contra la re-contaminación.

Agua para Inyectables (WFI)

El **WFI**, obtenido a partir de agua potable purificada, representa el más alto nivel de pureza. Su producción requiere destilación o termocompresión como último paso de purificación.

Para garantizar su calidad, es esencial controlar la contaminación microbiana y mantener el agua a temperaturas superiores a 65°C para evitar la proliferación de microbios. Las especificaciones del WFI deben alinearse con farmacopeas internacionalmente reconocidas, incluyendo criterios de pureza química, microbiológica y límites de endotoxinas bacterianas.

Estas especificaciones de calidad del agua son cruciales para la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, asegurando que cumplen con los más altos estándares de calidad y regulaciones sanitarias.



Aplicaciones Específicas de las Calidades de Agua en la Industria Farmacéutica

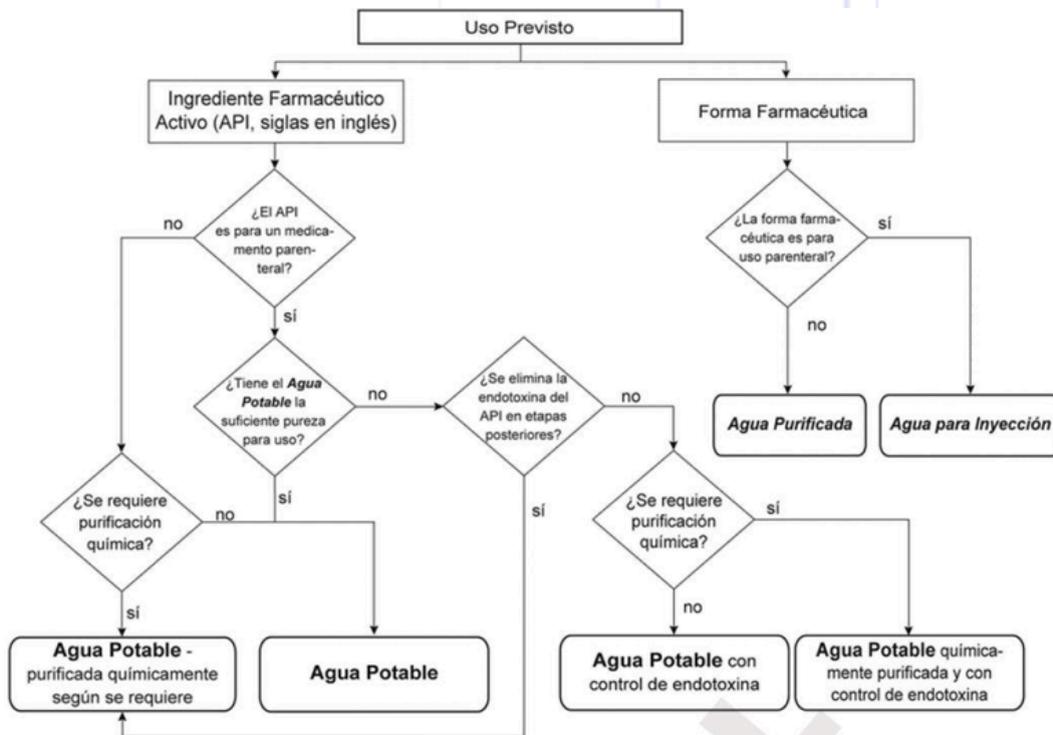


Figura 2a. Selección de agua para usos farmacéuticos: Ingredientes activos farmacéuticos y formas farmacéuticas

Utilización Estratégica del Agua Según Calidad

La industria farmacéutica utiliza distintas calidades de agua (**Agua Potable, Purificada (PW), Altamente Purificada (HPW)** y para Inyectables (WFI)) en función de la naturaleza del proceso y del producto final. La selección de la calidad de agua adecuada es crucial para garantizar la eficacia, seguridad y conformidad regulatoria de las formas farmacéuticas producidas.

Agua para Inyectables (WFI) en Contacto Directo

Un caso específico de aplicación crítica es el uso de vapor generado a partir de WFI en procesos que involucran contacto directo con productos inyectables o el equipo de preparación de dichos productos. El vapor, una vez condensado, debe cumplir con los requisitos de calidad del WFI, asegurando la ausencia de contaminantes que puedan afectar la pureza y seguridad del producto farmacéutico.

Esta diferenciación en la aplicación del agua según su calidad subraya la importancia de un manejo adecuado de recursos en la fabricación farmacéutica, impactando directamente en la calidad del producto y en la protección del consumidor.



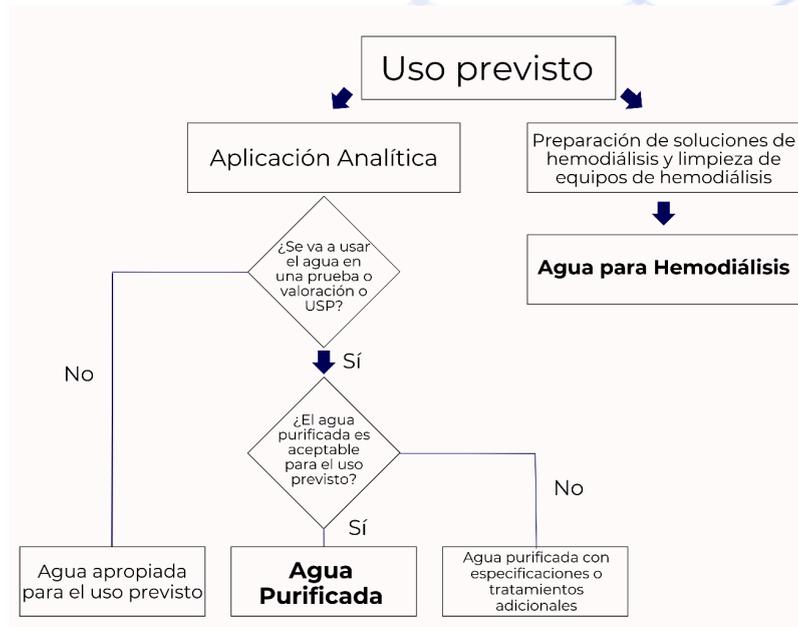


Tabla 1. Agua utilizada en la preparación de Productos Medicinales Estériles

Productos	Calidad de Agua Requerida
Parenterales	Agua para Inyectables
Oftálmicos	Agua Purificada
Soluciones de Hemofiltración	Agua para Inyectables
Soluciones de Hemodiafiltración	Agua para Inyectables
Soluciones de Irrigación	Agua para Inyectables
Soluciones para Diálisis Peritoneal	Agua para Inyectables
Soluciones para Nebulizar	Agua Purificada
Preparaciones Óticas y Nasaes	Agua Purificada
Preparaciones de uso dérmico	Agua Purificada

Métodos de Purificación y Requisitos para la Producción de Agua en la Industria Farmacéutica

Estrategias y Consideraciones de Purificación

La selección de métodos de purificación en la industria farmacéutica debe basarse en un análisis detallado de las necesidades, plasmado en el **Documento de Requisitos de Usuario (URS)**. Este análisis debe incluir:

- Especificación de Calidad del Agua: Determinación de los estándares de calidad requeridos según el uso final del agua.
- Rendimiento: Capacidad de producción necesaria para satisfacer la demanda de los procesos farmacéuticos.
- Calidad del Agua de Origen: Evaluación de la calidad inicial y su variabilidad, incluyendo cambios estacionales que podrían afectar el proceso de purificación.
- Fiabilidad y Robustez: Selección de equipos de tratamiento principal que ofrezcan estabilidad y durabilidad en el tiempo.



- Mantenimiento y Servicio Técnico: Consideraciones sobre la facilidad de mantenimiento y acceso a servicios técnicos especializados.
- Sanitización: Métodos para evitar la proliferación microbiana y asegurar la continuidad de la calidad del agua.

Consideraciones Específicas por Tipo de Agua

- Agua Potable: Aunque no hay un método normativo único, generalmente se emplean la filtración, ablandamiento, y desinfección. Es vital monitorear rutinariamente la calidad del agua para asegurar su potabilidad, especialmente tras cambios en el suministro o el tratamiento.
- Agua Purificada (PW) y Altamente Purificada (HPW): Se pueden utilizar diversas técnicas de purificación, como ósmosis inversa (OR), electrodeionización (EDI), ultrafiltración (UF), e intercambio iónico. Se deben establecer fases lógicas de purificación y considerar el consumo energético, la ubicación de puntos de muestreo y los métodos de sanitización.
- Agua para Inyectables (WFI): La destilación es el método preferido, aunque se deben considerar también el tamaño de los equipos, las funciones de purga y descarte, y el enfriamiento externo si es necesario.

Estas consideraciones garantizan que la selección de métodos de purificación se alinee con los requisitos de calidad, eficiencia y seguridad necesarios para la producción de agua en la industria farmacéutica, asegurando la integridad del producto final y la protección de la salud pública.

Sistemas de Purificación, Almacenamiento y Distribución del Agua en la Industria Farmacéutica

Garantizar la disponibilidad y entrega de agua con la calidad requerida en todos los puntos de uso, fundamental para la producción de medicamentos seguros y efectivos. La integración del diseño de sistemas de purificación, almacenamiento y distribución es clave para prevenir la proliferación microbiana y la recontaminación.

Selección de Materiales y Construcción

La elección de materiales como el acero inoxidable 316L y plásticos de alto rendimiento es crucial debido a su resistencia a la corrosión,



compatibilidad química y térmica, y capacidad para soportar procesos de sanitización. La construcción debe evitar puntos muertos, garantizando ensamblajes y uniones que impidan fugas y faciliten la limpieza y sanitización.

Mantenimiento de la Calidad hasta el Punto de Uso

Es vital implementar controles rigurosos, tanto en línea como fuera de línea, para asegurar que el agua cumpla con las especificaciones requeridas en cada punto de uso. Esto incluye la monitorización constante de parámetros críticos de calidad y la implementación de procedimientos de sanitización efectivos.

Sanitización y Control de la Biocarga

La implementación de estrategias adecuadas para la sanitización es fundamental para controlar la carga biológica en el agua. Esto puede incluir la utilización de calor (manteniendo el agua a temperaturas superiores a 65°C), la aplicación de luz UV, y el uso de métodos químicos de sanitización, asegurando la eliminación efectiva de microorganismos sin comprometer la calidad del agua.

Consideraciones Específicas para el Diseño de Sistemas

El diseño debe promover la circulación eficiente del agua para evitar estancamientos, facilitar el acceso para mantenimiento y permitir una completa sanitización. La capacidad de almacenamiento debe ser calculada basándose en un análisis de riesgo, asegurando una reserva adecuada para mantenimiento y posibles contingencias.

Implementación y Validación

Cada componente del sistema debe ser seleccionado y diseñado considerando su función y el impacto en la calidad del agua. Los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución deben ser validados para confirmar su eficacia y fiabilidad, asegurando el cumplimiento de las especificaciones de calidad del agua y la conformidad con las regulaciones farmacéuticas.



A través de la comprensión y aplicación de estos principios, la industria farmacéutica puede garantizar la provisión de agua de alta calidad, esencial para la fabricación de productos farmacéuticos seguros y efectivos.

Consideraciones Operacionales para Sistemas de Agua de Uso Farmacéutico

Inicio y Puesta en Marcha

1. Calificación de Diseño (DQ): Evaluación preliminar que asegura que los sistemas cumplan con los requerimientos operacionales y de calidad desde su concepción.
2. Pruebas de Aceptación en Fábrica (FAT) y en Sitio (SAT): Verificaciones realizadas tanto previo a la entrega como en el lugar de instalación, para garantizar la conformidad con las especificaciones de diseño.
3. Calificación de Instalación (IQ) y Operacional (OQ): Comprobación de la correcta instalación de los equipos y su operación dentro de los parámetros previstos.
4. Calificación de Desempeño (PQ): Validación del funcionamiento del sistema bajo condiciones de operación reales, demostrando su fiabilidad y robustez.

Programa de Validación en Tres Fases

- Fase 1: Evaluación inicial, con muestreo intensivo para asegurar que el sistema puede producir agua de la calidad requerida sin ser utilizado aún en la fabricación.
- Fase 2: Período de monitoreo intensivo post-ajustes, donde el agua puede empezar a ser utilizada en producción bajo aprobación de QA.
- Fase 3: Confirmación a largo plazo del rendimiento estable del sistema, incluyendo variaciones estacionales, con un enfoque en la recopilación y análisis de datos para ajustes futuros.

Mantenimiento y Revisión de Sistemas de Agua

- Mantenimiento Preventivo: Implementación de un programa de mantenimiento documentado y controlado, incluyendo calibraciones regulares y la gestión de repuestos.
- Revisión Regular del Sistema: Evaluaciones periódicas realizadas por un equipo multidisciplinario para revisar el desempeño del sistema,



identificar posibles mejoras y asegurar la conformidad continua con los estándares de calidad.

Este enfoque estructurado garantiza que los sistemas de agua para uso farmacéutico no solo cumplan con los requisitos regulatorios y de calidad desde su implementación, sino que mantengan su desempeño a lo largo del tiempo, adaptándose a las necesidades cambiantes y asegurando la producción de medicamentos seguros y efectivos.

Calificación de Equipos y Sistemas de Agua en la Industria Farmacéutica

La calificación de equipos y sistemas de agua es un pilar fundamental en la industria farmacéutica, asegurando que todos los componentes cumplan con los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Este proceso meticuloso es esencial para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos.

1. Requisitos de Usuario (URS):

La etapa inicial implica definir de manera precisa las especificaciones del equipo, basadas en un análisis de riesgo detallado. Los URS actúan como el punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de calificación, asegurando que se aborden los riesgos potenciales de incumplimiento de las BPF.

2. Calificación del Diseño (DQ):

En esta fase, se verifica que el diseño del equipo cumple con los requisitos establecidos en los URS y las BPF. La DQ es crucial para documentar la idoneidad del diseño antes de su fabricación y entrega.

3. Pruebas de Aceptación en Fábrica y en Sitio (FAT y SAT):

Estas evaluaciones son esenciales para validar el cumplimiento del equipo con los URS y DQ, tanto en las instalaciones del proveedor como en el sitio de instalación final. Las pruebas FAT y SAT son complementarias, cubriendo diferentes aspectos del funcionamiento y la instalación del equipo.

4. Calificación de la Instalación (IQ):

La IQ implica la comprobación meticulosa de la instalación de los componentes, asegurando que todo esté conforme con los planos y especificaciones de ingeniería. Esta etapa confirma que el equipo está correctamente instalado y listo para operar.



5. Calificación Operacional (OQ):

La OQ evalúa el funcionamiento del equipo dentro de los límites operativos establecidos, incluyendo la verificación de alarmas y otros controles de seguridad. Esta fase es fundamental para validar que el equipo opera como fue diseñado.

6. Calificación de Desempeño (PQ):

La PQ es la prueba final, utilizando materiales de producción o simulados para demostrar que el equipo puede funcionar de manera confiable bajo condiciones normales de producción. Esta fase asegura que el equipo cumple con todas las expectativas y requisitos operativos.

La calificación de equipos y sistemas de agua en la industria farmacéutica es un proceso integral que abarca desde el análisis inicial de riesgos hasta la validación final del desempeño. Este enfoque garantiza que los equipos no solo sean seguros y eficaces, sino también que cumplan con las regulaciones y estándares de la industria, contribuyendo a la producción de medicamentos de alta calidad.





Resumen

Abordar la inspección de sistemas de agua y la calificación de equipos en la industria farmacéutica es crucial para garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Este proceso, que comienza con la definición precisa de los requisitos de usuario y se extiende a través de rigurosas fases de calificación, asegura el cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Tal metodología no solo respalda la calidad técnica y de seguridad de los equipos, sino que también subraya el compromiso con la protección del paciente y la integridad de los medicamentos.

