

AGUA PARA USO FARMACEUTICO

DEPARTAMENTO DE REGULACION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES.



OBJETIVOS :



1. Conocer que dice la reglamentación vigente
2. Conocer los tipos de Agua para Uso Farmacéutico
3. Conocer los Métodos de Purificación
4. Conocer los Controles necesarios.



INTRODUCCION :

El Agua es la sustancia mas ampliamente utilizada en la Industria Farmacéutica.



NORMATIVAS :

1. RTCA 11.03.42:07 (Referencia al Informe 32 OMS)

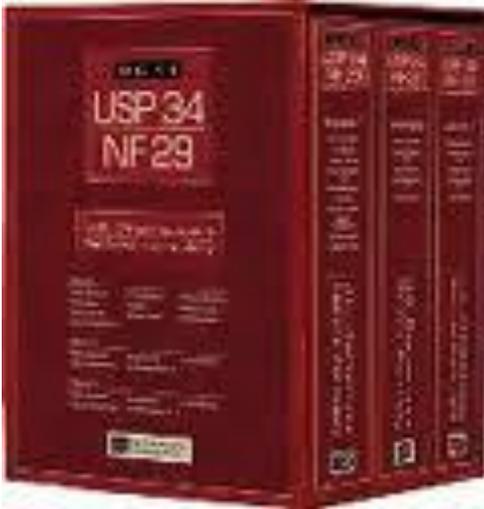


Art. 9.3, (pag. 23-24)

- 9.3.1 Suministro de Agua Potable
- 9.3.2 Agua que cumpla con especificaciones
- 9.3.3 Monitoreo de sistemas y agua final
- 9.3.4 Mantenimiento de los sistemas
- 9.3.5 Usar solo Agua que cumpla especificaciones
- 9.3.6 Almacenamiento y sus condiciones
- 9.3.7 Controles (Potable y farmacéutica)

NORMATIVAS :

2. U.S.P.,



1. <1231>, Agua para Uso Farmacéutico

- Agua de alimentacion
- Tipos de Agua
- Validación
- Sistemas de purificación
- Almacenamiento y distribucion
- Materiales y componentes
- Higienización
- Muestreo
- Consideraciones químicas y microbiologicas
- Niveles de Alerta y Acción

2. Monografias

3. y Métodos generales

NORMATIVAS :

3. INFORME OMS No. 39,

1. ANEXO 3, Agua para Uso Farmacéutico

- **Requerimientos Generales para un sistema de Agua farmacéutica.**
- **Especificaciones de calidad**
- **Aplicaciones específicas a procesos y formas**
- **Metodos de purificación**
- **Almacenamiento y Distribución**
- **Consideraciones operacionales**
- **Inspección**



NORMATIVAS :

4. EMEA. (European Medicine Evaluation Agency)

- 1. Guía sobre Calidad para Uso Farmacéutico.**
 - Requerimientos de la Farmacopea.**
 - Calidad del Agua para uso farmacéutico.**

5. EPA (Environmental Protection Agency)

- 1. Drinking Water Contaminants**

6. COGUANOR

- 1. Agua Potable, especificaciones**



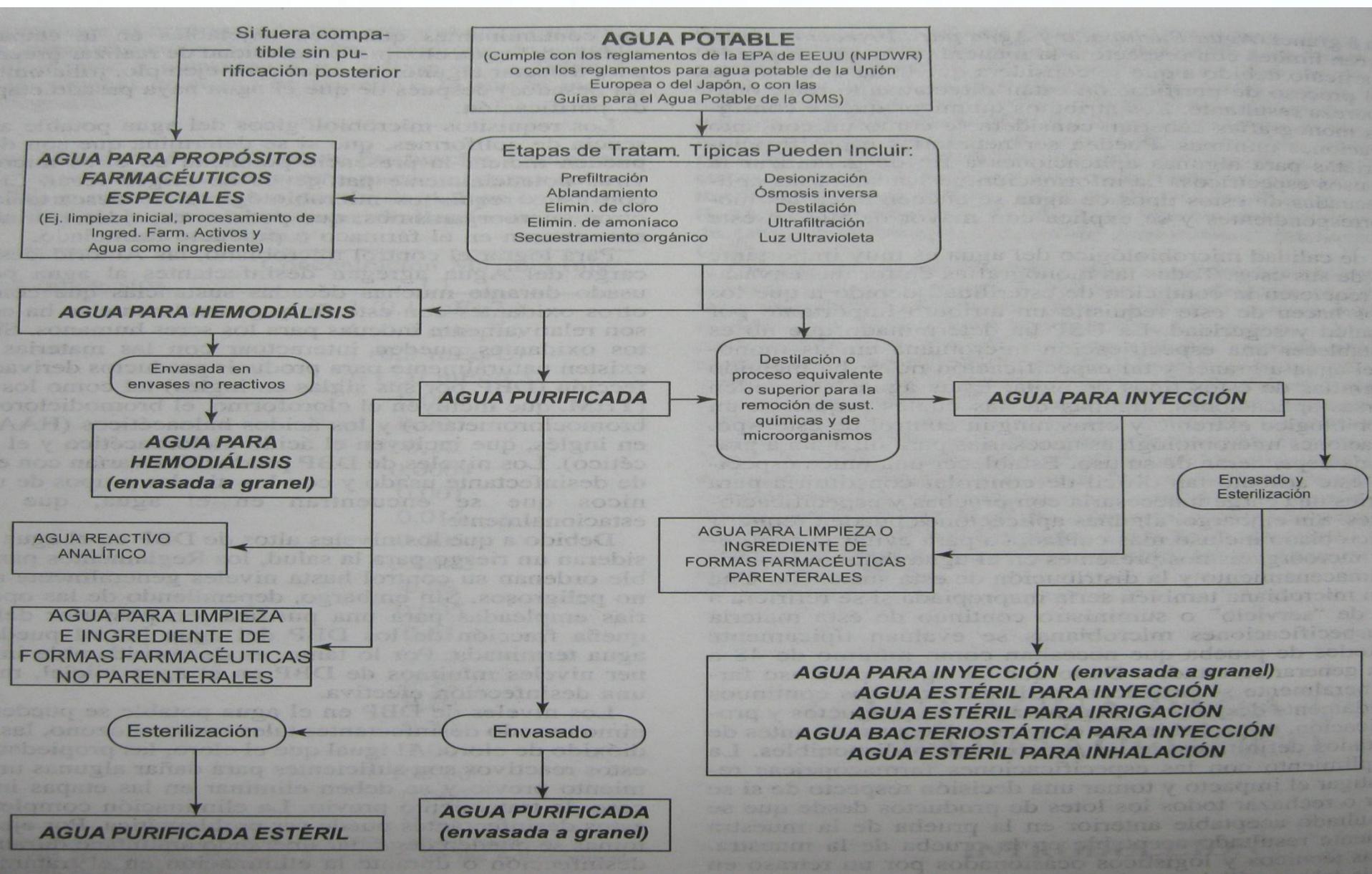
NORMATIVAS :

TODAS COINCIDEN EN:

« Es responsabilidad del usuario garantizar que el agua para uso farmacéutico y su producción cumplan con las normas y guías gubernamentales y con las especificaciones farmacopeicas para los tipos de agua usada en los artículos farmacopeicos ». USP



TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO:



TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO:

1. AGUAS SIN MONOGRAFIA

- Agua Potable (DW)
- Aguas Analíticas

2. AGUAS CON MONOGRAFIA

1. AGUAS A GRANEL

- Agua Purificada (PW)
- Agua Altamente purificada (HPW)
- Agua para Inyectables (WFI)
- Vapor puro

2. AGUAS ENVASADAS

- Agua Purificada Estéril
- Agua Estéril para Inyección, Irrigación e Inhalación
- Agua Bacteriostática para Inyección

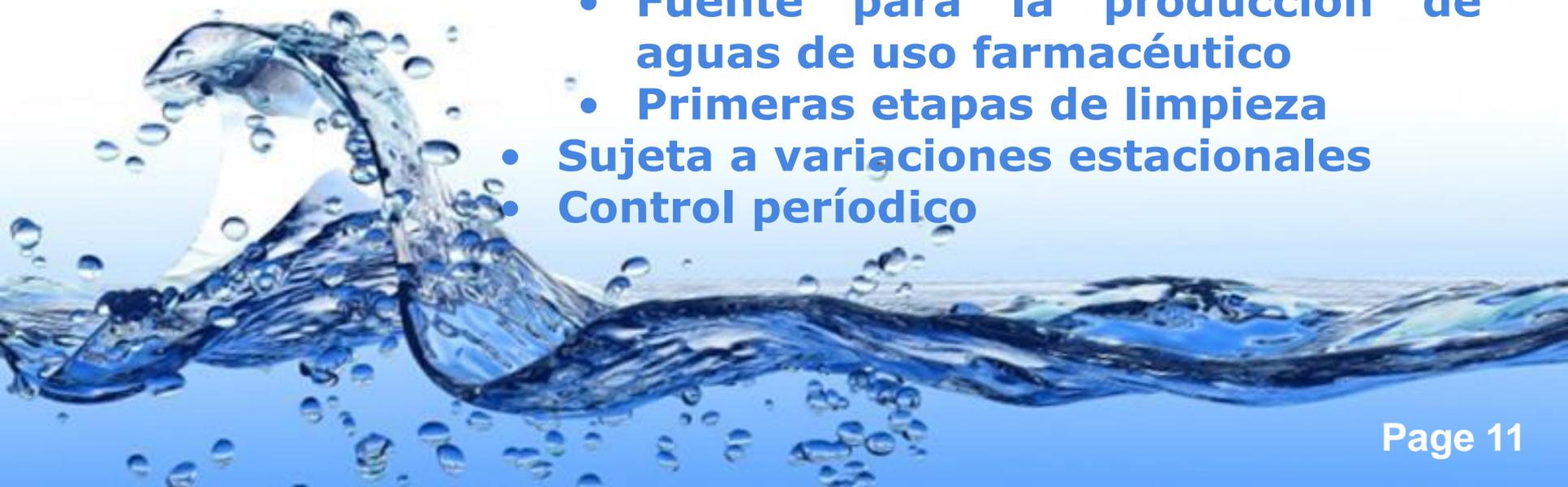


TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO:



AGUA POTABLE:

- Agua bebible o apta para beber (DW)
- Cumple atributos de calidad de COGUANOR, NPDWR, OMS.
- Fuente;
servicio público o privado y determina el tratamiento a realizar
- Usos:
 - Fuente para la producción de aguas de uso farmacéutico
 - Primeras etapas de limpieza
- Sujeta a variaciones estacionales
- Control periódico



TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO :

AGUA PURIFICADA. (PW)

- Se produce a partir de agua potable y procesos como la filtración, DI, OI, destilación.
- Cumple con especificaciones químicas y microbiológicas farmacopeicas
- Debe protegerse de recontaminación y proliferación microbiana.
- Se usa para:
 - Excipiente en producción de PF No parenterales
 - Limpieza de equipos y componentes
 - Pruebas y valoraciones
 - Fuente para producción de agua mas puras
- Requiere controles frecuentes
- Permite el envasado a granel para uso en otro lugar.



TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO :

AGUA PARA INYECTABLES



- Se produce a partir de agua potable (mínimo) a través de destilación. (posición Europa)
- El punto crítico es la eliminación de bacterias y endotoxinas bacterianas.
- Cumple con atributos de PW mas endotoxinas
- Se usa para:
 - Producción de preparaciones parenterales
 - Limpieza de equipos y componentes
 - Se puede envasar para uso comercial

TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO :

AGUA ALTAMENTE PURIFICADA



- Solo para OMS y EMEA
- Se produce a partir de Agua Potable (mínimo) a través de OI doble paso, mas DI o UF.
- Cumple con especificaciones para WFI, pero el método de producción no es robusto.
- Debe protegerse de recontaminación y proliferación bacteriana.
- Se usa para preparaciones estériles no parenterales



TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO :

VAPOR DE AGUA (Limpio)



- Se produce a partir de agua tratada
- Se usa cuando el vapor entra en contacto directo con productos o materiales de uso parenteral o con endotoxinas controladas.
- Sus atributos de calidad se miden en el condensado.
- Gases No condensables.



TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO :

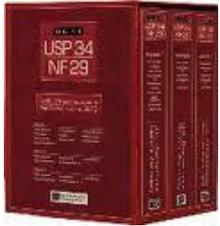
AGUA PURIFICADA ESTERIL Y AGUA ESTERIL PARA INYECCION



- **Invasada y esterilizada**
- **Es responsabilidad del usuario garantizar su aptitud para uso en produccion (NP), clínica o analíticas.**
- **Pero únicamente cuando:**
 - **El acceso a un sistema validado no sea práctico.**
 - **Se necesita una cantidad pequeña**



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

CONSIDERACIONES GENERALES

1. Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución;

- **Demanda continua, sin análisis y liberación por lote.**
- **Emplean operaciones unitarias secuenciales que tratan atributos específicos de calidad y protegen la operación de pasos subsiguientes.**
- **Deben ser diseñados, instalados, inicializados, validados y mantenidos para asegurar una producción confiable y de agua de calidad adecuada.**
 - **Aprobados por Garantía de Calidad**
 - **Deben ser monitoreados regularmente. (calidad y contaminación)**



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

CONSIDERACIONES GENERALES

2. Para seleccionar un Método de purificación

- **Especificaciones de calidad**
- **Rendimiento**
- **Calidad de inicio y Estacionalidad**
- **Confiabilidad y robustez de los equipos**
- **Disponibilidad de equipos**
- **Capacidad para mantener los equipos**
- **Costos**



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

CONSIDERACIONES GENERALES

3. Para seleccionar un equipo de purificación, almacenamiento y distribución

- **Lixiviado**
- **Adsorción**
- **Diseño sanitario**
- **Resistencia a la corrosión**
- **Libre de fugas**
- **Evitar la proliferación microbiológica**
- **Tolerancia a agentes de limpieza y sanitación**
- **Caudal requerido**
- **Puntos para medición y muestreo**



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

CONSIDERACIONES GENERALES

4. Para seleccionar el diseño, configuración y disposición

- **Espacio**
- **Diseño estructural de edificios**
- **Acceso a mantenimiento**
- **Acceso para regeneración y sanitización**

¡FACILITAR LA VALIDACION DEL SISTEMA!

METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

1. FILTRACION PREVIA

- Inicial, gruesa o de profundidad
- Eliminar (7 a 10um) y proteger
- Tamizado y profundidad
- Ubicados al principio del Tratamiento previo y antes de la eliminación de desinfectantes
- Control microbiológico periódico
- Problemas
 - Canales, obstruccion, moo, perdidas
 - Medidas de control
 - Presion, flujo, higienizacion, reemplazo



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

2. CARBON ACTIVADO

- Adsorben Material orgánico y aditivos
- Lograr atributos de calidad y proteger operaciones y equipos posteriores.
- Problemas;
 - Crecimiento bacteriano
 - Fujos; Canales, velocidades y tiempos
 - Desprendimientos
 - Acciones de control;
 - Flujos y presiones
 - Higienización
 - Pruebas de capacidad de adsorción
 - Reemplazo frecuente.

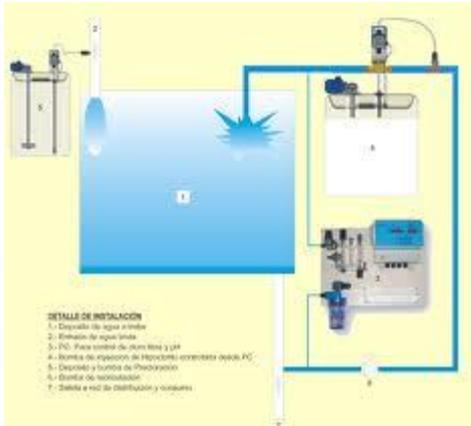


METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:



3. ADITIVOS:

- Se usan para:
 - Control microbiologico
 - Eliminación de solidos
 - Eliminar compuestos clorados
 - Evitar el deposito de sarro
 - Ajuste de pH
- Se deben eliminar
- Control para asegurar concentración efectiva y eliminación.



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

4. BARRIDO ORGANICO.

- Eliminar material orgánico y endotoxinas
- Resinas aniónicas débilmente básicas
- Problemas:
 - Capacidad de barrido
 - Contaminación superficial
 - Frecuencia de regeneración
 - Descamación
- Acciones:
 - COT de entrada y efluente
 - Retrolavado
 - Filtros posteriores



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

5. ABLANDADORES.



- Resinas intercambio catiónico-sódica
- Se usan para proteger operaciones posteriores a través de:
 - Eliminar dureza
 - Eliminar Amonio
- Problemas:
 - Proliferación microbiológica
 - Flujo (canales, velocidades, tiempos)
 - Capacidad de intercambio
- Acciones:
 - Recirculación de agua
 - Higienización frecuente
 - Filtración posterior



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

6. DESIONIZACION.



- Eliminación de cationes y aniones
- DI o EDIC
- Cuidados:
 - Microbiología y endotoxinas
 - Impacto de aditivos
- Problemas:
 - Regeneraciones
 - Formación de canales
 - Separación de resinas
- Acciones:
 - Recirculación
 - UV para efluente
 - Seguimiento QQ y microbiológico
 - Higienización (QQ y calor)



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

7. OSMOSIS INVERSA (RO)



- Membranas semipermeables con espacios intramoleculares que permiten la permeación del agua pero no el paso de iones químicos hidratados.

- Mejoran calidad QQ, Moo. y endotoxinas.

- Factores que afectan el desempeño; pH, temperatura, presiones, recuperación

- Son típicas recuperaciones del 75% y purificación de 1 a 2 unidades logarítmicas por lo que se necesita una 2ª. Etapa

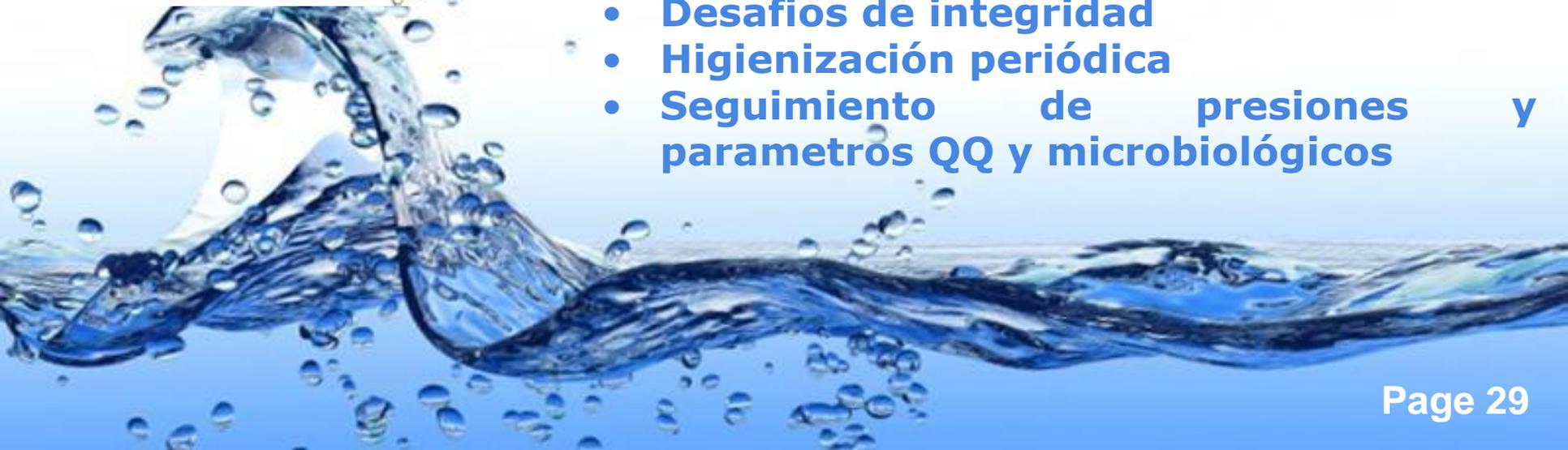


METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

7. OSMOSIS INVERSA (RO)



- **Problemas;**
 - Sensibilidad de materiales de membrana
 - Integridad y sello
 - Pasaje de gases disueltos
 - Agua residual
- **Acciones:**
 - Tratamiento previo
 - Selección de material adecuado
 - Desafíos de integridad
 - Higienización periódica
 - Seguimiento de presiones y parámetros QQ y microbiológicos



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

8. ULTRAFILTRACION.

- Eliminar Endotoxinas
- Cerámicos
- Membranas de polisulfonas con cortes de pesos moleculares entre 10,000 y 20,000 Da
- Intermedia o final
- Depende del tratamiento previo
- Problemas:
 - Compatibilidad, Integridad y sello, Contaminación superficial.
- Acciones:
 - Selección , Higienización, Pruebas de desafío, Agua de alimentación caliente, reemplazo de cartuchos, seguimiento (COT, Presiones)



8040-1



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:



9. FILTROS DE RETENCION MICROBIANA

- Filtrar bacterias del agua y aire
- Para sistemas de agua;
 - Existen fenómenos ausentes en otras aplicaciones de filtración aseptica con filtros 0.2 a 0.22um, que causan la penetración de microorganismos
 - Es mejor usar 0.1um.
 - Ubicación de filtros
 - Lamparas UV
- Para filtrar aire.
 - Filtros 0.2-0.22um son incuestionablemente aptos

METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

10. LUZ ULTRAVIOLETA

- 254 nm (185)
- Usos:
 - Control microbiológico
 - Químico ; Ozono y cloro
 - Disminuir niveles de COT
- Problemas:
 - Intensidad
 - tiempo de permanencia
 - Formación de película
- Acciones:
 - Inspecciones regulares
 - Limpieza y secado regular
 - Reemplazo (cada año)



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:



11. DESTILACION

- Purificación química y microbiana por vaporización térmica, eliminación de niebla y condensación de vapor.
- Control del agua de alimentación (dureza, sílice y volátiles)
- 3 a 4 unidades logarítmicas



METODOS DE PURIFICACION DE AGUA:

11. DESTILACION

- **Problemas:**

- Arrastre de impurezas
- Fallas en eliminación de niebla
- Desborde del evaporador
- Estancamiento del agua
- Fugas por pinchaduras
- Variaciones de conductividad

- **Acciones:**

- Eliminar CO₂ y impurezas volátiles y no condensables
- Asegurar eliminación de niebla
- Indicadores de nivel alto
- Bombas y compresores sanitarios
- Drenaje adecuado
- Control del soplado
- Sensores de conductividad en línea



SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:



SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

1. CONSIDERACIONES GENERALES.

- Trabajan en conjunto para asegurar el suministro consistente y la operación óptima de los equipos.
- Los tanques y la red de distribución son parte clave del sistema, y se deben diseñar para:



- Integrarse completamente con los componentes del sistema de purificación
- Prevenir la recontaminación del agua y estar sujeto a un monitoreo en línea y de control.

SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

2. MATERIALES



- Tuberia, valvulas, fittings, sellos, diafragmas e instrumentos.

- Cumplen con:

- **Compatibilidad**
- **Prevenir la lixiviación**
- **Resistentes a la corrosión**
 - **AI 316L, pasivado**
 - **Plasticos sanitarios,**
Polypropileno
Polyvinylidenedifluoride
Perfluoroalkoxy

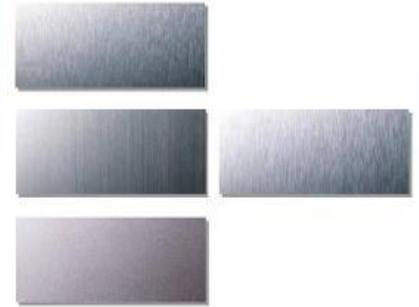


SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

2. MATERIALES



- Acabado interno liso (≤ 0.8 Ra)
- Fácilmente unidos por soldadura de una manera controlada
- Uniones tipo sanitario
- Documentación de respaldo (certificados)



SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

3. SISTEMAS DE CONTROL DE LA CARGA BACTERIANA

- Dispositivos para controlar la proliferación microbiana durante el uso normal
 - Operación 70-80°C
 - Operación a temperaturas bajas
- Técnicas de sanitización después de servicios de mantenimiento o modificaciones



SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

4. TANQUES DE ALMACENAMIENTO.

- Consideraciones de diseño y condiciones de operación;
- Impedir o reducir biopelícula.
- Minimizar la corrosión
- Ayudar a la higienización química
- Proteger la integridad mecánica
- Capacidad
 - Margen de seguridad
 - Operación continua
 - Reserva en caso de fallo



SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

4. TANQUES DE ALMACENAMIENTO.

- Consideraciones de diseño;
- Control de contaminación.
 - Spray ball
 - No zonas muertas en boquillas
 - Filtros de venteo
 - Microbiológicos
 - Hidrofóbicos
 - Pruebas de integridad
 - Soporte con rastreo térmico
 - Discos de ruptura con alarma



SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

5. TUBERIAS DE DISTRIBUCION.

- Circuito (loop) de tuberías de circulación continua (recirculación)
- Control de la Biocontaminación.
 - Flujo de turbulencia total
 - Menor longitud posible
 - Aislamiento térmico (ambiente)
 - Evitar zonas muertas ($No > 1.5$)
 - Membranas en medidores de presión
 - Válvulas con diafragmas sanitarios
 - Drenaje completo de tuberías



SISTEMAS DE PURIFICACION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA:

5. TUBERIAS DE DISTRIBUCION.



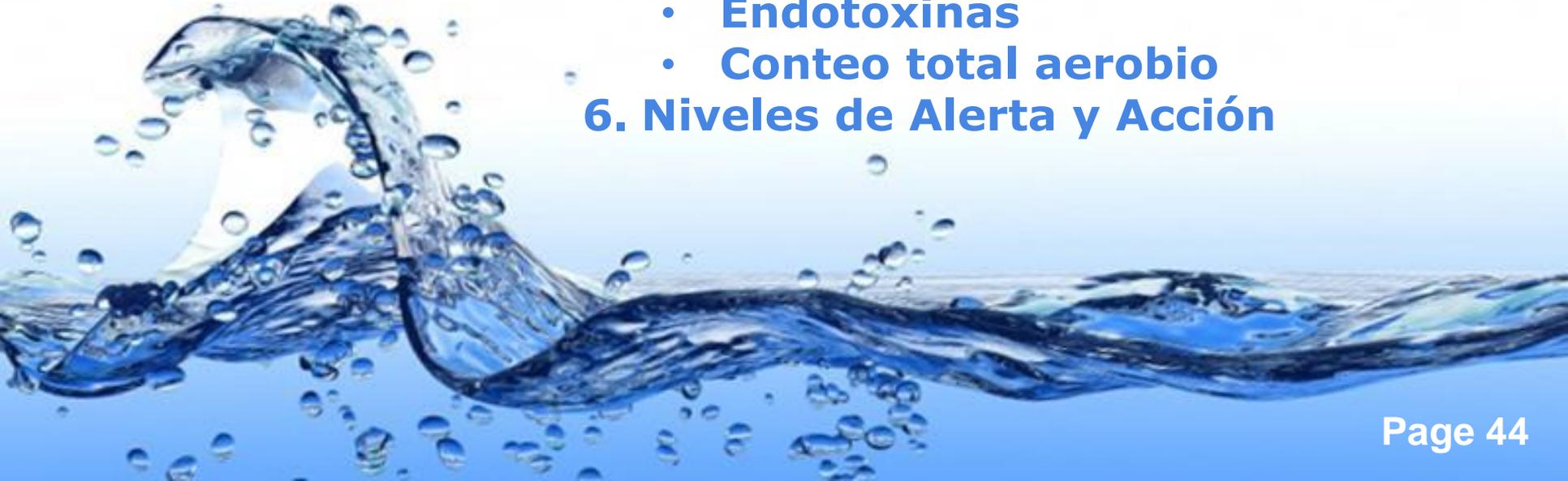
- **Control de la Biocontaminación.**
 - **Lamparas de UV**
 - **Operación en caliente, 70-80°C**
 - **Sanitización periódica con agua caliente.**
 - **Sanitización química frecuente**
- **Válvulas de Muestreo.**



CONSIDERACIONES OPERACIONALES:



1. Procedimientos operativos por escrito
2. Programa de seguimiento
 - Atributos clave de calidad
 - Parámetros operativos
3. El muestreo
4. Parámetros químicos
 - Conductividad
 - COT
5. Parámetros microbiológicos
 - Endotoxinas
 - Conteo total aerobio
6. Niveles de Alerta y Acción



GRACIAS

