

# Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

## ANEXO 7

### AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

#### 1. INTRODUCCIÓN

##### 1.1. Alcance del documento

El contenido de este anexo tiene por objeto proveer información sobre las especificaciones para el agua de uso farmacéutico (WPU, por sus siglas en inglés), exigencias sobre la calidad de agua para usos y aplicaciones específicas, como en la fabricación de principios activos y formas farmacéuticas, y sobre las Buenas Prácticas de Fabricación respecto al diseño, instalación, operación y funcionamiento de los sistemas de agua en el área farmacéutica.

Aunque el enfoque de este documento es sobre agua para aplicaciones farmacéuticas, las recomendaciones pueden ser importantes para otros usos industriales específicos donde las especificaciones se puedan aplicar.

##### 1.2. Antecedentes del agua, requerimientos y usos.

El agua es la sustancia más ampliamente usada, como materia prima o material de partida en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos. Tiene propiedades químicas únicas gracias a su polaridad y sus enlaces de hidrogeno. Esto significa que es capaz de disolver, absorber, adsorber o suspender a diferentes componentes. Esto incluye contaminantes que pueden presentar peligro ya sea en sí mismos o por su reacción con sustancias previstas, resultando peligrosos para la salud.

El control de calidad del agua a lo largo de los procesos de producción, almacenamiento y distribución, incluye la calidad biológica y química principalmente.

A diferencia de otros productos o ingredientes, el agua es distribuida por un sistema disponible, y está sujeta a pruebas para liberación del lote antes de su uso, aunque el sistema de provisión se encuentre calificado.

Las pruebas microbiológicas requieren periodos de incubación y por eso los resultados se conocen con posterioridad al uso del agua. Como el control de calidad microbiológico para WPU es una gran prioridad ya que ciertos tipos de microorganismos pueden proliferar en los componentes para el tratamiento del agua y en los sistemas de almacenamiento y distribución, es muy importante minimizar la contaminación microbiológica mediante limpiezas de rutina y tomando medidas adecuadas para prevenir la proliferación microbiana y la presencia de endotoxinas, de corresponder.

#### 2.- PRINCIPIOS GENERALES PARA SISTEMAS DE AGUA EN EL ÁREA FARMACÉUTICA.

**2.1** Todo Fabricante, titular de una autorización de comercialización, debe disponer de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico. La calidad del agua requerida está asociada a la naturaleza y a la vía de administración de los productos farmacéuticos (F.A. vigente –Capítulo Agua Calidad Farmacéutica) y a las actividades que en la empresa se realizan.

**2.2** Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua, en el área farmacéutica deben ser diseñados, instalados, puestos en marcha (commissioned), calificados/validados y mantenidos para

52 asegurar la producción confiable de una calidad apropiada de agua. Es necesario validar el proceso de  
53 producción de agua para asegurar que no opera por encima de la capacidad para la que fueron diseñados  
54 y que el agua generada, almacenada y distribuida cumple con las especificaciones  
55

56 **2.2.1** El diseño de los sistemas debe considerar la demanda de agua en el pico máximo de operación.  
57 Dependiendo de los planes futuros de crecimiento de la empresa, el sistema debe ser diseñado para  
58 permitir incrementos de la capacidad o permitir modificaciones. Todos los sistemas, independiente del  
59 tamaño y la capacidad, deben poseer recirculación y retorno para asegurar que se encuentran controlados  
60 químicamente y microbiológicamente.  
61

62 **2.3** El uso de los sistemas, luego de la validación (calificación de instalación IQ, calificación de  
63 operación OQ y de funcionamiento PQ) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación  
64 no planeada debe ser aprobado por el departamento de Aseguramiento/Garantía de Calidad (QA) a través  
65 de un control de cambios.  
66

67 **2.4** Si ya existe aprobación para tareas programadas de mantenimiento preventivo, no necesitaran ser  
68 aprobadas después de su implementación. Sólo se requerirá control de calidad exhaustivo por un tiempo  
69 determinado según análisis de riesgo en relación al mantenimiento realizado.  
70

71 **2.5** Debe implementarse un monitoreo, con frecuencia adecuada, de la calidad química, microbiológica y  
72 cuando corresponda la contaminación por endotoxinas, de las fuentes de agua y de los sistemas de pre-  
73 tratamiento de agua. Se debe monitorear también el desempeño de los sistemas de purificación,  
74 almacenamiento y distribución del WPU. Se llevarán y mantendrán registros de los resultados del  
75 monitoreo y cualquier acción tomada.  
76

77 **2.6** Dónde la sanitización química de los sistemas de agua sea parte del programa de control de  
78 biocontaminación, es necesario seguir un procedimiento validado para asegurar que el agente sanitizante  
79 sea removido con efectividad.  
80

### 81 **3. Especificaciones de calidad del agua.**

#### 82 **3.1 General.**

83 Los requerimientos generales siguientes conciernen al agua procesada, almacenada y distribuida para su  
84 uso en la manufactura de medicamentos. Este anexo no aplica para el agua formulada para la  
85 administración en pacientes.  
86

#### 87 **3.2 Agua potable.**

88 **3.2.1** El agua potable debe ser suministrada bajo una presión positiva continua y con un sistema de  
89 tuberías libre de defectos que puedan conducir a la contaminación del producto.  
90

91 **3.2.2** El agua potable no debe ser modificada a excepción del tratamiento limitado que se le da al agua  
92 proveniente de una fuente o reservorio natural (como por ejemplo pozos, ríos, lagos, manantiales). El  
93 tratamiento típico incluye ablandamiento, remoción de iones específicos, reducción de partículas y  
94 tratamiento antimicrobiano. La condición de su origen dictaminará el tratamiento requerido para hacerla  
95 segura para el consumo humano (potable).  
96

97 **3.2.3** El agua potable que deriva del sistema público, comúnmente procede de la combinación de más de  
98 una de las fuentes naturales listadas antes. Es también común, para las organizaciones de suministro  
99 público de agua, llevar a cabo pruebas y garantizar que el agua potable que se distribuye es de calidad  
100  
101

102 confiable. Independientemente de ello, el receptor tiene la obligación de demostrar la calidad del agua  
103 potable utilizada en su planta.

104  
105 **3.2.4** Los puntos de muestreo deben estar identificados e incluir sin excepción el punto de ingreso al  
106 sistema de tratamiento elegido para la obtención de WPU.

107  
108 **3.2.5** El agua potable debe cumplir con las especificaciones del CAA, Ley Nacional 18.284/69, Capítulo  
109 XII: Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificada. En terceros países deberán cumplir regulaciones  
110 pertinentes, establecidas por las autoridades competentes.

### 111 **3.3. Agua purificada.**

112  
113  
114 **3.3.1** El agua purificada (PW, por sus siglas en inglés), será obtenida a partir de una fuente de agua  
115 potable, como exigencia de calidad mínima.

116  
117 **3.3.2** Debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionales  
118 reconocidas, en cuanto a pureza química y microbiológica con límites de alerta y acción.

119  
120 **3.3.3** Debe ser protegida de una posible proliferación microbiana y re contaminación.

121  
122 **3.3.4** PW puede ser obtenida por o por una combinación de osmosis reversa, electro deionización,  
123 intercambio iónico, compresión de vapor, **destilación** o cualquier otro proceso validado. Los niveles de  
124 alerta para el funcionamiento del sistema deben estar determinados y monitoreados.

### 125 **3.4. Agua altamente purificada.**

126  
127  
128 **3.4.1** El agua altamente purificada (HPW, por sus siglas en inglés) debe prepararse a partir de agua  
129 potable como exigencia de calidad mínima. HPW es una clase única de agua, que se encuentra solamente  
130 en la Farmacopea Europea. Este grado de agua debe tener el mismo estándar de calidad que el agua para  
131 inyección (WFI, por sus siglas en inglés) incluyendo el límite de endotoxinas; aunque el proceso de  
132 tratamiento y obtención puede ser diferente. El agua altamente purificada (HPW) puede obtenerse por  
133 combinación de métodos tales como osmosis reversa, ultra filtración y deionización.

134  
135 **3.4.2** HPW debe ser protegida de la re contaminación y proliferación microbiana.

136  
137 **3.4.3** HPW debe cumplir con los mismos requerimientos biológicos que WFI.

### 138 **3.5. Agua para inyectables.**

139  
140  
141 **3.5.1** El agua para inyectables (WFI) debe ser preparada a partir de agua potable tratada o purificada. El  
142 agua para inyectables debería ser obtenida por destilación o termocompresión como último paso de la  
143 purificación. En caso de ser obtenida por osmosis reversa de doble paso, al ser un sistema de obtención a  
144 baja temperatura y considerando que la filtración a través de las membranas no es absoluta, el sistema  
145 debe incluir un proceso de ultrafiltración luego de la OR para controlar la contaminación microbiana y  
146 eliminar moléculas de pequeño tamaño, además de la instalación de un intercambiador de calor  
147 inmediatamente después para el mantenimiento del agua a mayor o igual a 70°C.

148  
149 **3.5.2** WFI debe ser protegida de la re contaminación y proliferación microbiana.

150  
151 **3.5.3** WFI debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionales  
152 reconocidas en cuanto a pureza química y microbiológica y LAL, con límites de alerta y acción.

153

### 154 3.6. Otra calidad de agua

155

156 **3.6.1** Cuando por procesos específicos se requiere otra calidad de agua (grado no-farmacopeico), las  
157 especificaciones deben estar documentadas y autorizadas por el Sistema de Calidad de la empresa. Como  
158 mínimo deben cumplir los requerimientos de Farmacopea relacionados al grado de WPU requerido por  
159 tipo de producto o etapa de proceso.

160

## 161 4. Aplicación específica de las distintas calidades de agua para procesos y formas farmacéuticas.

162

163 **4.1** La Farmacopea Argentina, edición vigente (Capítulo de Agua Calidad Farmacéutica) define los usos  
164 de los grados específicos de agua de uso farmacéutico para diferentes formas farmacéuticas o diferentes  
165 estadios durante el lavado, síntesis, fabricación o formulación. Las autorizaciones de comercialización de  
166 productos farmacéuticos incluyen en la fórmula maestra el grado del agua a utilizar en la formulación.  
167 Dichos grados no pueden ser modificados sin una autorización previa de parte de la Autoridad Sanitaria.

168

169 **4.2** La selección de usar un grado determinado de agua debe tener en cuenta la naturaleza y la intención  
170 de uso del producto intermedio o terminado y la fase del proceso de manufactura en el que el agua será  
171 utilizada.

172

173 **4.3** WFI debe usarse en la manufactura de IFA's estériles o productos, como disolvente o diluyente de  
174 sustancias o en preparaciones durante la manufactura de un producto de administración parenteral y para  
175 la manufactura de agua estéril para inyección. También debe emplearse como enjuague final después de  
176 la limpieza de los equipos y componentes que tienen contacto con productos inyectables; así también  
177 como enjuague final del proceso de lavado para aquellos procesos en los que posteriormente no se puede  
178 aplicar despirogenización química ni térmica.

179

180 **4.4** Cuando el vapor vaya a tener contacto con el producto inyectable, ya sea en su contenedor final, o  
181 con el equipo de preparación del producto, éste, una vez condensado, debe cumplir con las  
182 especificaciones para agua de inyectables (WFI).

183

## 184 5. Métodos de purificación de agua.

185

### 186 5.1 Consideraciones generales.

187

188 **5.1.1** El método de purificación de agua, o secuencia de pasos de purificación debe ser apropiado para las  
189 aplicaciones requeridas. Debe considerarse como parte de los requerimientos de usuario para la  
190 selección del método de tratamiento de agua, lo siguiente:

191

- 192 a. La especificación de calidad del agua.
- 193 b. El rendimiento o eficiencia requerido por el usuario del sistema de purificación de agua.
- 194 c. La calidad del suministro de agua y su variación en el tiempo (cambios estacionales).
- 195 d. La disponibilidad de servicios de apoyo adecuados para la conexión del sistema (Agua cruda,  
196 electricidad, vapor, calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de desagüe, extracción de  
197 aire);
- 198 e. La fiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación.
- 199 e. La disponibilidad del equipo de tratamiento de agua en el mercado.
- 200 f. La posibilidad de sostener y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua.
- 201 g. La estrategia de sanitización
- 202 h. El rendimiento y eficiencia del sistema de purificación
- 203 i. La continuidad operacional teniendo en cuenta el uso de horas / día, días /años  
y el tiempo de inactividad planificado

204 j. los costos totales del ciclo de vida (incluyendo el capital, tiempo operativo- mantenimiento).  
205

206 **5.1.2** Las especificaciones para el equipo de purificación de agua, sistemas de almacenamiento y  
207 distribución deben tener en cuenta lo siguiente:

- 208 a- La ubicación de la sala de máquinas
- 209 b- Las temperaturas extremas que el sistema debe soportar según la ubicación
- 210 c- El riesgo de contaminación de los lixiviados por los materiales de contacto.
- 211 d- El impacto adverso del contacto con materiales absorbentes
- 212 e- Diseño sanitario o higiénico, donde sea requerido.
- 213 f- Resistencia a la corrosión.
- 214 g- Libre de fugas.
- 215 h- Configuración que evite la proliferación de microorganismos.
- 216 i- Tolerancia a los agentes de limpieza y sanitización (térmica y química).
- 217 j- Estrategia de sanitización
- 218 k- La capacidad del sistema y requerimientos de salida.
- 219 l- La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de muestreo y análisis que permitan el  
220 monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad del sistema completo.

221  
222 **5.1.3** El diseño, configuración y distribución del equipo de purificación del agua, el sistema de  
223 almacenamiento y distribución, también deben tener en cuenta las siguientes consideraciones físicas:

- 224 a- El espacio disponible para la instalación.
- 225 b- La carga estructural del edificio.
- 226 c- La provisión de acceso adecuado para el mantenimiento.
- 227 d- La aptitud para el manejo seguro de los químicos para regeneración y sanitización.
- 228 e- La capacidad para la toma de muestras

229  
230 **5.2. Producción de agua potable.**

231  
232 **5.2.1** El agua potable deriva de fuentes de materia prima como ríos o reservorios. No hay métodos  
233 normativos para el tratamiento de la materia prima para producir agua potable a partir de una fuente  
234 específica.

235  
236 **5.2.2** Los procesos típicos empleados por una planta: para uso o por la agencia proveedora de agua,  
237 incluye:

- 238 - Filtración.
- 239 - Ablandamiento.
- 240 - Desinfección o sanitización (ejemplo: por inyección de hipoclorito de sodio (cloro)).
- 241 - Remoción de hierro (ferroso).
- 242 - Precipitación.
- 243 - Reducción de materiales específicos orgánicos e inorgánicos.

244  
245 **5.2.3** La calidad del agua potable debe ser monitoreada rutinariamente, para verificar que los cambios  
246 estacionales, ambientales o del suministro no impactan en la calidad del agua.

247  
248 **5.2.4** Se deben considerar pruebas adicionales, si es que hay algún cambio en la fuente de origen del  
249 agua, en las técnicas de tratamiento o configuración del sistema.

250  
251 **5.2.5** Se deben realizar estudios de tendencias para identificar cambios. Si la calidad del agua potable  
252 cambia significativamente, pero aun cumple la especificación, se debe revisar el uso directo de esta como  
253 agua para uso farmacéutico o su uso como agua de alimentación en las etapas de tratamiento. El resultado  
254 de esta revisión debe documentarse.

255  
256 **5.2.6** Cuando el agua potable proviene de un sistema propio (“in-house”) de tratamiento del agua en  
257 estado natural (raw water), debe documentarse las fases del tratamiento que se utilizan y la configuración  
258 del sistema. No se deben hacer cambios del sistema o de su operación hasta que se realice una revisión  
259 completa. El cambio debe ser aprobado por Garantía /Aseguramiento de calidad cumpliendo con el  
260 procedimiento de Control de Cambios.

261  
262 **5.2.7** Cuando el agua potable se almacena y se distribuye en el lugar, el/los sistema(s) de almacenamiento  
263 no deben producir alteración de la calidad del agua antes de su uso. El diseño y la operación del sistema  
264 de almacenamiento deben garantizar una recirculación del agua almacenada para evitar el estancamiento.  
265 Se deben realizar controles de calidad luego del almacenamiento con métodos y frecuencias definidos.  
266

267 **5.2.8** Generalmente, el sistema de agua potable se considera como un “sistema de impacto indirecto”, y  
268 no es necesario realizar su calificación.  
269

270 **5.2.9** El agua potable que se obtiene a granel y es transportada hasta el usuario por medio de vehículos  
271 cisternas presenta problemas especiales y riesgos diferentes al agua potable que se distribuye por tuberías.  
272 Debe realizarse la evaluación del proveedor (auditoría de calidad), debe verificarse el certificado de  
273 autorización de actividades, incluyendo la aceptabilidad del vehículo de transporte. La documentación  
274 debe estar en poder del usuario de igual manera que para cualquier otro material de partida.  
275

276 **5.2.10** Los equipos y sistemas usados para producir agua potable deben permitir el drenaje y la  
277 sanitización. Los tanques de almacenamiento deben estar cerrados y con ventilación protegida, deben  
278 permitir la inspección visual, el drenaje y sanitización. Las tuberías de distribución deben ser factibles de  
279 drenaje, purga y sanitización. La sanitización de los tanques debe realizarse al menos con frecuencia  
280 semestral.

281  
282 **5.2.11** Se debe tener especial cuidado con el control de contaminación microbiológica de los filtros de  
283 arena, los lechos de carbón y ablandadores de agua. Una vez que el microorganismo haya infectado al  
284 sistema, la contaminación rápidamente forma biocapas (biofilms) y se esparce a los largo del sistema. Se  
285 deben considerar técnicas para control de la contaminación como lavado en retroceso (back-flashing),  
286 sanitización química o térmica y regeneraciones frecuentes.  
287

### 288 **5.3 Producción de Agua Purificada**

289

290 **5.3.1** Cualquier técnica de purificación de calidad apropiada o secuencia de técnicas se puede usar para  
291 preparar PW. Usualmente se usan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis reversa o  
292 destilación.  
293

294 **5.3.2** Debe considerarse para la configuración de un sistema de purificación de agua, como parte de los  
295 requerimientos de usuario, lo siguiente:

- 296 a- La calidad del suministro y su variabilidad estacional;
- 297 b- La cantidad de agua requerida por el usuario
- 298 c- Las especificaciones de calidad de agua requerida;
- 299 d- La secuencia de fases de purificación que se requiere;
- 300 e- El consumo energético
- 301 f- El alcance del pre-tratamiento requerido para proteger la fase final de purificación;
- 302 g- Desempeño, optimización, incluyendo rendimiento y eficiencia de cada fase del proceso de  
303 tratamiento.
- 304 h- Puntos de muestreo apropiadamente localizados, diseñados de tal manera que eviten la  
305 contaminación potencial; y



- 306 i- Necesidad de que en cada fase del proceso se instale instrumentación apropiada para medir  
307 parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH, y de ser posible carbono  
308 orgánico total.  
309

310 **5.3.3** Los sistemas de agua purificada a temperatura ambiente, son especialmente susceptibles de  
311 contaminación microbiana, particularmente durante los períodos de baja demanda de agua o cuándo no  
312 hay demanda. Es esencial considerar los mecanismos de control microbiológico y sanitización. Se deben  
313 definir claramente los métodos de sanitización de cada etapa de purificación incluyendo la verificación de  
314 la remoción de agente utilizado. Debe demostrarse la eficacia de la operación. Se debe registrar la  
315 sanitización realizada.  
316

317 **5.3.4** Se debe considerar:

- 318 a- Mantenimiento de un flujo continuo a través del equipo purificador de agua, en todo momento.  
319 b- Control de temperatura en el sistema, ya sea con intercambiadores de calor o con enfriadores  
320 (chillers) para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor recomendado: menor a 25°C)  
321 c- Suministro de desinfección ultravioleta.  
322 d- Selección de componentes para tratamiento de agua que puedan ser sanitizados térmicamente;  
323 y/o aplicación de sanitización química (incluyendo agentes como ozono, peróxido de hidrógeno  
324 y/o ácido peracético)  
325 e- Sanitización térmica a >65°C  
326

#### 327 **5.4. Producción de Agua Altamente Purificada** 328

329 **5.4.1** Cualquier técnica de purificación calificada apropiada o secuencia de técnica puede ser usada para  
330 preparar HPW. Usualmente se utilizan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis  
331 reversa  
332

333 **5.4.2** Las recomendaciones dadas en la sección 5.3 para PW son aplicables a HPW.  
334

#### 335 **5.5. Producción de Agua Para Inyectables** 336

337 **5.5.1** Las farmacopeas establecen o limitan la fase final del tratamiento. La técnica de purificación para la  
338 producción de esta calidad de agua (WFI) preferida es la destilación, considerada una de las técnicas más  
339 robusta basada en el cambio de fases, y en algunos casos, con altas temperaturas de operación para el  
340 equipo del proceso.  
341

342 **5.5.2** Como requerimiento de usuario al momento de diseñar un sistema de purificación se debe tener en  
343 cuenta

- 344 a- La calidad del agua de alimentación;  
345 b- La especificación requerida para la calidad y cantidad del agua;  
346 c- Tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar ciclos de  
347 inicio/parada demasiados frecuentes;  
348 d- Funciones para purga y descartes;  
349 e- Ventilación con enfriamiento para evitar ingreso de contaminación.  
350

351 **5.5.3** Los requerimientos de usuario se complementan con los dados en la sección 5.3.2 para PW, salvo  
352 que para este tipo de calidad de agua se requiere TOC en línea.  
353

#### 354 **6. Sistemas de Purificación, Almacenamiento y Distribución de agua** 355

356 Esta sección se aplica a los sistemas de agua de uso farmacéutico para agua purificada (PW), agua  
357 altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI). La planta de almacenamiento y distribución  
358 de agua debe trabajar conjuntamente con la planta de purificación para asegurar la entrega consistente de  
359 agua en los puntos de uso, y asegurar una óptima operación del equipo purificador de agua.

360

## 361 **6.1. General.**

362

363 **6.1.1** El almacenamiento y distribución se debe considerar como parte clave de todo el sistema, y debe ser  
364 diseñado para estar completamente integrado con los componentes del sistema de purificación de agua.

365

366 **6.1.2** Una vez que el agua haya sido purificada, puede ser usada directamente o, más frecuentemente,  
367 almacenada en un tanque de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso. El  
368 siguiente texto describe los requerimientos para los sistemas de almacenamiento, distribución y puntos de  
369 uso.

370

371 **6.1.3** Los sistemas de almacenamiento y distribución deben estar configurados a fin de prevenir la  
372 proliferación microbiana y la recontaminación del agua después de su tratamiento. Deben estar  
373 monitoreados, con una combinación de controles en línea y fuera de línea, para asegurar que se  
374 mantienen la especificación apropiada para el agua.

375

## 376 **6.2. Materiales que entran en contacto con los sistemas de agua para uso farmacéutico.**

377

378 **6.2.1** Esta sección aplica a la generación de equipos para PW y WFI, y los sistemas asociados de  
379 almacenamiento y distribución.

380

381 **6.2.2** El material que entra en contacto con el agua de uso farmacéutico (WPU), incluyendo, tuberías,  
382 válvulas, griferías, sellos, diafragmas e instrumentos, deben ser seleccionados para satisfacer los  
383 siguientes objetivos:

384 a- **Compatibilidad.** La compatibilidad e idoneidad de todos los materiales debe incluir todos los  
385 rangos de temperatura y químicos usados en y por el sistema en reposo (*at rest*), en operación y durante  
386 la sanitización

387 b- **Prevención de filtraciones.** Todos los materiales que entran en contacto con el WPU no deben  
388 permitir filtraciones en el rango de la temperatura de trabajo.

389 c- **Resistencia a la corrosión.** PW y WFI son altamente corrosivos.

390

391 **6.2.2.1** Para prevenir fallas y la contaminación del agua en el sistema, se debe seleccionar los materiales  
392 apropiados; el método de ensamble/uniones/juntas debe ser cuidadosamente controlado y todos los  
393 accesorios y componentes deben ser compatibles con las tuberías usadas.

394

395 **6.2.2.2.** Son aceptables para los sistemas de agua materiales plásticos y acero inoxidable con  
396 especificaciones sanitarias apropiadas. Debe documentarse las siguientes consideraciones:

397 a- **Acabado Interno Liso.** Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible de contaminación  
398 microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biofilms cuando, principalmente, se emplea el  
399 sistema de almacenamiento y distribución en frío. Las superficies lisas internas ayudan a prevenir las  
400 rugosidades y grietas dentro del sistema de WPU. Frecuentemente las grietas son los sitios donde puede  
401 comenzar la corrosión. El acabado interno debe tener una rugosidad aritmética promedio no mayor de  
402 0.8 micrómetros (Ra). Cuando se utiliza acero inoxidable, pueden emplearse técnicas mecánicas y  
403 eléctricas de pulido. El pulido eléctrico mejora la resistencia del acero inoxidable a la corrosión.

404 b- **Ensamblaje/Juntas/Uniones.** Los materiales seleccionados deben permitir la unión por  
405 soldadura y de manera controlada. El control del proceso debe incluir como mínimo la calificación del  
406 operador y su acreditación, los trabajos de prueba de las piezas, registro de todas las soldaduras y la



407 inspección visual de una proporción definida de soldaduras (por ejemplo 100% soldaduras manuales o  
408 10% soldaduras automáticas)

409 c- **Diseño de bridas, uniones y válvulas.** Donde se usen bridas, uniones o válvulas, estas deben  
410 tener un diseño higiénico o sanitario. Se deben llevar a cabo revisiones periódicas programadas para  
411 asegurar el correcto sellado ensamblado y ajuste. Las conexiones con roscas deben evitarse.

412 d- **Documentación.** Todos los componentes del sistema deben estar completamente documentados y  
413 respaldados por certificados de los materiales utilizados en original o copia certificada.

414 e- **Materiales.** Entre los materiales sanitarios más convenientes a utilizar en el sistema de  
415 purificación, almacenamiento y distribución se incluye: acero inoxidable 316L (bajo contenido de  
416 carbono), polipropileno, polivinilideno difluoruro (PVDF), y perfluoroalcoxi (PFA). La elección debe  
417 tener en cuenta el método de sanitización a utilizar. Se pueden usar otros materiales como polivinilcloruro  
418 no plastificado (uPVC) para los equipos de pre tratamiento de agua tales como intercambiadores iónicos y  
419 ablandadores.

420 f- Cuándo se usa **acero inoxidable** el sistema debe ser pasivado después de la instalación inicial o  
421 después de cualquier modificación significativa. Cuándo se realice una pasivación acelerada, el sistema  
422 primero debe limpiarse rigurosamente, y el proceso de pasivación debe llevarse a cabo de acuerdo con  
423 procedimientos claramente definidos y documentados.

424 g- Cuando se usa **plásticos:** Ninguno de los materiales en contacto con WPU debe contener  
425 químicos extraíbles por el agua. Los plásticos deben ser no-tóxicos y compatibles con todos los químicos  
426 usados. Deben estar fabricados con materiales que al menos cumplan estándares de grado alimenticio. Sus  
427 características químicas y biológicas deben cumplir especificaciones farmacopeicas o recomendaciones  
428 utilizadas internacionalmente.

429 h- Deben definirse límites operacionales para las áreas donde el agua posee un flujo reducido y no se  
430 puede garantizar el flujo turbulento. Se debe determinar el flujo mínimo y los cambios de volúmenes para  
431 garantizar el uso seguro del agua.

432

### 433 **6.3. Sanitización y control de biocarga.**

434

435 **6.3.1** El equipo de tratamiento de agua y sistema de almacenamiento y distribución usados para WPU  
436 debe poseer características tales que controlen la proliferación de microorganismos durante su uso  
437 normal, así mismo permitir aplicación de técnicas de sanitización o esterilización después de la  
438 intervención relacionada con mantenimiento o modificación. Las técnicas a emplear se deben considerar  
439 durante el diseño del sistema y probar su eficacia durante las actividades de calificación.

440

441 **6.3.2** Los sistemas que operan y son mantenidos a temperaturas elevadas (por ejemplo  $> 75^{\circ}\text{C}$ ) son  
442 generalmente menos susceptible a la contaminación microbiológica que los sistemas que son mantenidos  
443 a temperaturas menores. Cuando se requiere disminuir la temperatura en los puntos de uso deben tomarse  
444 precauciones especiales para prevenir el ingreso y la proliferación de los contaminantes microbiológicos,  
445 (ítem 6.4.3 del presente Anexo). Las medidas adoptadas deben estar definidas.

446

### 447 **6.4. Requerimientos del tanque de almacenamiento.**

448

449 **6.4.1 General:** El tanque de almacenamiento de agua usado en el sistema cumple un número de  
450 propósitos importantes. El diseño y tamaño del tanque debe tener en consideración lo siguiente:

451

#### 452 **6.4.2 Capacidad**

453

454 **6.4.2.1** La capacidad del tanque de almacenamiento se debe determinar basándose en los requerimientos  
455 siguientes:

456 a- es necesario poseer una capacidad intermedia entre la generación estacionaria del equipo de  
457 tratamiento y la demanda potencialmente variable de los puntos de uso.

458 b- El equipo de tratamiento de agua debe ser capaz de operar continuamente por periodos  
459 significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que puede ocurrir cuando los ciclos de  
460 encendido y apagado son muy frecuentes.

461 c- La capacidad debe ser suficiente para proveer una reserva temporal para casos de fallas en el  
462 equipo de tratamiento de agua o incapacidad de producir agua debido al ciclo de sanitización o  
463 regeneración. Para determinar el tamaño de tal capacidad de reserva, se debe considerar volumen de agua  
464 suficiente para completar el proceso de un lote, una sesión de trabajo, el retorno del agua para evitar  
465 estanqueidad u otro periodo lógico de demanda.

466

### 467 **6.4.3 Consideraciones para el control de la contaminación.**

468

469 **6.4.3.1** Para el eficiente control de la contaminación se debe considerar lo siguiente:

470 a- El espacio frontal (de aire) del tanque de almacenamiento es un área de riesgo donde las gotas de  
471 agua pueden estar en contacto con el aire a temperaturas favorables para la proliferación de  
472 microorganismos. El circuito de distribución de agua debe ser configurado para asegurar que este  
473 espacio frontal sea mojado efectivamente por un flujo de agua. Debe considerarse el uso de un  
474 sistema de spray (spray ball) o dispositivos de distribución para humedecer las superficies  
475 durante su operación normal y durante la sanitización química o térmica.

476 b- Los sistemas de spray dentro del tanque de almacenamiento deben configurarse de tal manera que  
477 eviten zonas muertas donde se pueda albergar contaminación microbiológica.

478 c- Los filtros de venteo son colocados en los tanques de almacenamiento a fin de permitir la  
479 fluctuación del nivel de líquido interno. Los filtros deben retener bacterias, ser hidrofóbicos y  
480 estar configurados idealmente para realizar las pruebas de integridad in-situ. Las pruebas fuera de  
481 la línea también pueden realizarse. Se debe considerar el uso de filtros de venteo climatizados  
482 para almacenamiento a alta temperatura o en sistemas con sanitización térmica para prevenir la  
483 condensación en la matriz del filtro. La condensación podría obstruirlo y en consecuencia  
484 permitir el crecimiento bacteriano lo que incrementa el riesgo de contaminación del tanque de  
485 almacenamiento.

486 d- Cuando los tanques de almacenamiento posean válvulas liberadoras de presión, discos de ruptura  
487 u otras válvulas de seguridad para protegerlos de una sobre presión, estos dispositivos deben tener  
488 un diseño sanitario. Los discos de ruptura de seguridad deben poseer indicadores de ruptura para  
489 prevenir pérdidas accidentales de integridad del sistema.

490

### 491 **6.5. Requerimientos de las tuberías para distribución de agua.**

492

#### 493 **6.5.1 General**

494 La distribución de PW, HPW y WFI debe completarse usando un circuito de tuberías de recirculación  
495 continua. Se debe controlar la proliferación de contaminantes entre el tanque de almacenamiento y el  
496 circuito de distribución y retorno. Si esto no es posible se debe justificar el uso de un sistema de  
497 distribución sin recirculación.

498

499 **6.5.1.1** No debe usarse filtros de retención en el circuito de distribución ni en la salida de los puntos de  
500 uso. Tales filtros probablemente ocultarían la contaminación del sistema.

501

#### 502 **6.5.2 Control de Temperatura e intercambiadores de calor.**

503

504 **6.5.2.1** Cuando se empleen dentro del sistema intercambiadores de calor para calentar o enfriar el WPU,  
505 se deben tomar precauciones para prevenir que el calentamiento o el enfriamiento contaminen el agua.  
506 Los tipos de intercambiadores de calor más seguros son los de doble placa, tubería doble placa o carcasa  
507 y tubo. Se debe tener en cuenta la configuración de su armazón. Cuando no se usen estos, se debe

508 garantizar el mantenimiento del servicio a menor presión que la del WPU. Se debe realizar monitoreo.  
509 Esto no es aceptable para sistemas de WFI.

510

511 **6.5.2.2** Donde se use intercambiadores de calor, estos deben colocarse en circuitos o sub-circuitos de  
512 circulación continua dentro del sistema para evitar la presencia de agua detenida lo que es inaceptable.

513

514 **6.5.2.3** Cuando se reduce la temperatura debido al proceso, debe realizarse por el tiempo mínimo  
515 necesario. Durante la calificación del sistema se deben comprobar satisfactoriamente los ciclos de  
516 enfriamiento y su duración.

517

### 518 **6.5.3 Bombas de Circulación.**

519

520 **6.5.3.1** Las bombas de circulación deben tener un diseño sanitario con sellos apropiados que prevengan la  
521 contaminación del sistema. Donde se emplee bombas de reserva, éstas deben ser configuradas o  
522 manejadas de tal manera que eviten las zonas muertas dentro del sistema. Se debe considerar la  
523 prevención de la contaminación donde se utilizan sistemas de bombeo en paralelo, especialmente si hay  
524 agua estancada cuando no se está utilizando una de las bombas.

525

### 526 **6.5.4 Técnicas para el control de la biocontaminación**

527

528 **6.5.4.1** Los sistemas de purificación deben ser sanitizados utilizando procedimientos de sanitización  
529 térmica o química (producción y distribución). El procedimiento y las condiciones de realización (como  
530 tiempo y temperatura) deben ser adecuados.

531

532 **6.5.4.2** Las siguientes técnicas de control pueden ser usadas solas o más frecuentemente en combinación:

533

534 a- El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro del sistema de agua  
535 reduce la propensión a la formación de biofilms. El mantenimiento de la velocidad del diseño del  
536 sistema específico debe probarse durante la calificación del sistema y se debe monitorear el  
537 mantenimiento de su desempeño satisfactorio. Durante la operación del sistema de distribución,  
538 es improbable que las fluctuaciones a corto plazo en el flujo de velocidad causen problemas de  
539 contaminación, siempre que no ocurra un cese de flujo, flujo reverso o pérdida de presión.

540

541 b- El diseño del sistema debe asegurar que las tuberías posean una longitud lo mas corta posible.

542

543 c- Para sistemas a temperatura ambiente, las tuberías deben estar aisladas de tuberías adyacentes  
544 calientes.

545

546 d- En la instalación de las tuberías se debe minimizar la existencia de tramos muertos (deadlegs),  
547 como guía las ramificaciones a la válvula del punto de uso no deben exceder significativamente  
548 en longitud tres veces el diámetro interno de la línea central, ya que puede existir un  
549 estancamiento.

550

551 e- Los indicadores de presión se deben separar del sistema por membranas.

552

553 f- Se deben usar válvulas de diafragma sanitarias.

554

555 g- Las tuberías deben estar “en caída” de tal manera que permitan el drenaje.

556

557 h- El crecimiento de microorganismos se puede inhibir con una o una combinación de las siguientes  
558 premisas:

- 559 1- Fuentes de radiación ultravioleta instaladas en el sistema  
560 2- Mantenimiento del sistema a altas temperaturas (temperatura recomendada entre 70° -  
561 80° C).  
562 3- Sanitización periódica del sistema usando agua caliente (temperatura recomendada  
563 mayor de 70° C)  
564 4- Esterilizando o sanitizando el sistema periódicamente usando agua súper caliente o  
565 vapor limpio.  
566 5- Sanitización química de rutina usando ozono u otro agente químico apropiado. Cuando  
567 se use la sanitización química es esencial comprobar la completa remoción del agente químico  
568 antes de utilizar el agua. El Ozono puede removerse usando luz ultravioleta En este caso deberán  
569 incluir en la línea un medidor de ozono calibrado y con alarma en caso de presencia de ozono  
570 antes de su distribución  
571

## 572 **7. Consideraciones operacionales.**

573

574 **7.1. Inicio (Start-up) y Puesta en marcha (commissioning) de los sistemas de agua.** *No es*  
575 *requerimiento de BPF el poseer evidencia documentada de esta etapa*

576

577 **7.1.1** Para una validación exitosa de los sistemas de agua, es esencial una puesta en marcha  
578 (commissioning) bien definida, exitosa y bien documentada. La puesta en marcha debe estar planeada y  
579 documentada de manera tal que el equipo, las instalaciones y sistemas asociados garanticen un ambiente  
580 seguro y funcional que cumple con los requerimientos de usuario y de diseño y que funciona de acuerdo a  
581 las expectativas.

582

583 **7.1.2** La puesta en marcha debe incluir el ajuste de trabajo, los controles del seteo del sistema, la  
584 regulación y registro de desempeño de todos los parámetros del sistema.

585

## 586 **7.2. Calificación.**

587

588 **7.2.1** Los sistemas de WPU, PW y WFI son considerados de impacto directo. Son sistemas de calidad  
589 crítica que deben ser calificados. La calificación debe cumplir con calificación de diseño (DQ, por sus  
590 siglas en inglés), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de  
591 desempeño (PQ) de una validación convencional.

592

593 **7.2.2** Este anexo no define los requerimientos estándar para las fases convencionales de DQ, IQ y OQ de  
594 una validación, se concentra en el enfoque particular de PQ que deben aplicarse a los sistemas de agua  
595 para uso farmacéutico (WPU) para demostrar su desempeño consistente y confiable. Se debe emplear un  
596 enfoque de tres fases con el objetivo de demostrar la confiabilidad y robustez del sistema durante el  
597 periodo de tiempo prolongado.

598

599 **7.2.2.1** Los controles realizados al agua potable deben estar incluidos en el programa de validación y  
600 realizarse además como parte del monitoreo de rutina. La especificación del agua potable se encuentra en  
601 el C.A.A.

602

603 **A- Fase 1-** (período de 2 a 4 semanas, muestreo diarios de todos los puntos de muestreo y uso). Durante  
604 este período, el sistema debe operar continuamente sin fallas o desviaciones en su desempeño. En esta  
605 etapa el agua no puede usarse para la manufactura de productos farmacéuticos.

606 Debe considerarse:

607

- Realizar las pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido.

608

- Muestrear el ingreso de suministro de agua diariamente para verificar su calidad.

609

- Muestrear después de cada fase del proceso de purificación, diariamente.

- 610 • Muestrear en cada punto de uso y otros puntos de muestreo definidos, diariamente.
- 611 • Establecer rangos apropiados de operación.
- 612 • Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida.
- 613 • Usar y perfeccionar los procedimientos (SOPs, por sus siglas en inglés) de operación,
- 614 mantenimiento, sanitización e identificación de problemas.
- 615 • Verificar alertas provisionales y niveles de acción.
- 616 • Desarrollar y perfeccionar los procedimientos para fallas.

617  
618 **B- Fase 2.** Se debe emplear un período adicional de 2 a 4 semanas para llevar a cabo un monitoreo  
619 intensivo mientras se aplican los SOP's modificados y verificados después de completar  
620 satisfactoriamente la fase 1. El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que el de la fase 1.  
621 Durante esta fase se puede usar el agua para propósitos de fabricación ya que la calificación de  
622 instalación, operación y la fase 1 demostraron calidad apropiada del agua. Su uso debe ser aprobado por  
623 QA.

624 El enfoque debe también:

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

628  
629 **C- Fase 3.** Generalmente la fase tres se realiza por un año después del término satisfactorio de la fase 2.  
630 El agua se puede usar para propósitos de fabricación durante esta fase la cual tiene los siguientes  
631 objetivos:

- 632 • Demostrar un desempeño confiable y duradero.
- 633 • Asegurar la evaluación de las variaciones estacionales.

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

636  
637 **7.3. Sistema de monitoreo continuo.**

638  
639 **7.3.1** Después de completar la fase 3 del programa de calificación/validación para el sistema de WPU, se  
640 debe emprender una revisión del sistema. Luego de esta revisión, basados en los resultados de la fase 3, se  
641 debe establecer un plan de monitoreo de rutina.

642 El monitoreo puede incluir una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarmas  
643 calificados), para el monitoreo de parámetros como presión, temperatura, conductividad y carbono  
644 orgánico total; y los ensayos realizados por Control de Calidad en muestras fuera de la línea para los  
645 atributos físicos, químicos y microbiológicos. Las muestras fuera de línea se deben tomar de los puntos de  
646 uso y puntos específicos de muestreo. Las muestras en los puntos de usos se deben obtener de la misma  
647 forma detallada en los procedimientos de producción.

648  
649 **7.3.2** Se deben llevar a cabo ensayos para asegurar que se satisface con las exigencias de la farmacopea  
650 seleccionada, estas pruebas deben incluir, según sea apropiado: determinación de la conductividad,  
651 potencial de hidrógeno (pH), metales pesados, nitratos, carbono orgánico total, recuento bacteriano total,  
652 presencia de patógenos específicos y endotoxinas. La cantidad de muestra a tomar es de 100-300ml.  
653 Siendo preferible el volumen máximo del rango. Cantidades inferiores a 100ml son inaceptables.

654  
655 **7.3.3** Los datos obtenidos del monitoreo se deben someter a análisis de tendencias (los datos deben  
656 encontrarse entre  $\pm 2$  sigma). Los límites de alerta y acción deben estar justificados por los datos  
657 históricos

658  
659 **7.3.4** Cualquier tendencia que exceda con frecuencia el límite de alerta debe originar una exhaustiva  
660 investigación de la causa raíz, seguida de medidas correctivas apropiadas.

661

**662 7.4. Mantenimiento de los sistemas de agua.**

663

664 **7.4.1** Los sistemas de agua para uso farmacéutico deben mantenerse según un programa de  
665 mantenimiento documentado y controlado. El programa debe incluir lo siguiente:

666 • Frecuencia definida para los elementos del sistema.

667 • Programa de calibración.

668 • Procedimientos para tareas específicas.

669 • Control de repuestos aprobados.

670 • Establecimiento de instrucciones y planes de mantenimiento claros.

671 • Revisión y aprobación de los sistemas para uso una vez terminado el trabajo.

672 • Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento.

673

**674 7.5. Revisión del sistema.**

675

676 **7.5.1** Los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) deben ser revisados en intervalos  
677 regulares apropiados. El equipo de revisión debe estar conformado por representantes de ingeniería,  
678 aseguramiento de calidad, operaciones y mantenimiento. La revisión debe considerar asuntos como:

679 • Cambios realizados desde la última revisión.

680 • Desempeño del sistema.

681 • Confiabilidad.

682 • Tendencias de calidad.

683 • Fallas, ocurrencias

684 • Investigaciones.

685 • Resultados de monitoreo fuera de especificación.

686 • Documentación actualizada de la instalación.

687 • Bitácoras de registros (log books).

688 • Estado del listado actual de procedimientos (SOPs).

689

690 **7.5.2** Para sistemas nuevos o sistemas no confiables o inestables debe revisarse

691 - Necesidad de una investigación

692 - Medidas correctivas y preventivas

693 - Calificación (DQ, FAT- controles en la fábrica, IQ, SAT- controles en el sitio, OQ, PQ) o  
694 verificación de los documentos generados en dichas calificaciones, monitoreo de las fases del sistema.

695

**696 8. Inspección de los sistemas de agua.**

697 **8.1** Los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) por su criticidad se encuentran  
698 incluidos en el programa de inspección regulatoria. Los usuarios deben considerar conducir auditorías de  
699 rutina y auto inspección del sistema de agua establecido. Este anexo de buenas prácticas de manufactura  
700 puede usarse como base para la inspección.

701 **8.2** La siguiente lista identifica los puntos y secuencia lógica para una inspección o auditoria de sistemas  
702 de agua (WPU):

703 - Diagramas o planos actualizados del sistema mostrando todos los equipos que lo constituye desde  
704 el ingreso de agua potable hasta los puntos de uso identificando los puntos de muestreo.

705 - Diagramas aprobados del anillo o loop (por ejemplo ortográficos y /o isométricos) ;

706 - Plan de muestreo y monitoreo con descripción de todos los puntos de muestreo.

707 - Programa de capacitación o entrenamiento del personal para recolección de muestras y control de  
708 calidad.

709 - El establecimiento de alertas en el monitoreo y planes de acción.

710 - Resultados del monitoreo y evaluación de tendencias.

711 - Inspección de la última revisión anual del sistema.



- 712 - Revisión de cualquier cambio hecho en el sistema desde la última auditoría y supervisión de que el  
713 control de cambio ha sido implementado.
- 714 - Revisión del registro de desviaciones y sus investigaciones respectivas.
- 715 - Inspección general del sistema para verificar su estado y condición.
- 716 - Revisión del mantenimiento, fallas y registros de reparación.
- 717 - Verificación de la calibración y estandarización de los instrumentos críticos.

718

719 Para un sistema establecido, del que se ha demostrado estar bajo control, estos alcances resultarán  
720 suficientes.

721 Para sistemas nuevos o sistemas que muestren inestabilidad o desconfianza, se debe analizar además lo  
722 siguiente:

- 723 • Calificación de desempeño.
- 724 • Calificación de operación.
- 725 • Calificación de instalación.