

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA

NOVIEMBRE 2004 AÑO IV

SUPLEMENTO ESPECIAL

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

ANEXO No. 06. Buenas Prácticas Ingenieras para la Producción de Aguas de uso Farmacéutico y Vapor Limpio. Resolución No. 07/04. Regulación No. 16-2000. Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos.

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
BURÓ REGULATORIO PARA LA PROTECCIÓN DE
LA SALUD PÚBLICA

RESOLUCION No. 07 /04

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, instituido oficialmente por el MINSAP por Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de Agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la Salud Humana y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 se faculta al CECMED, para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector.

POR CUANTO: En fecha 4 de octubre del 2000 se aprobó, mediante la Resolución Ministerial No. 167 la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", quedando facultado el Director del Buró Regulatorio para aprobar

cuantas disposiciones resulten necesarias para cumplimentarla y/o actualizarla.

POR CUANTO: El agua es un componente esencial en la Industria Farmacéutica teniendo múltiples usos como en la formulación de formas terminadas, obtención de Ingredientes Farmacéuticos Activos, procesos de limpieza e higienización entre otros.

POR CUANTO: Es necesario establecer los requisitos para la producción, aseguramiento y control de las diferentes calidades de agua para uso farmacéutico y para la producción de vapor limpio.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor el Anexo No. 06 de la Regulación No.16/2000 "Buenas Prácticas Ingenieras para la Producción de Aguas de uso Farmacéuticos y Vapor Limpio"

SEGUNDO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de los dispuesto en el documento que se aprueba y que se anexa, así como proponer cualquier modificación que se considere.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir del día hábil siguiente a su notificación.

NOTIFÍQUESE, a las entidades vinculadas que produzcan y utilicen agua de uso farmacéutico y vapor limpio.

COMUNÍQUESE, a cuantas personas naturales y/o jurídicas procedan.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

ARCHÍVESE, en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

DADA en Ciudad de la Habana a los 21 días del mes de Septiembre del 2004
"Año del 45 Aniversario del Triunfo de la Revolución"

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director

CONTENIDO

1.	GENERALIDADES	1
2.	DEFINICIONES	1
3.	ALMACENAMIENTO DE AGUA POTABLE	2
4.	ORGANIZACIÓN	2
5.	OPERACIÓN DE LOS SISTEMAS	2
6.	LOCALES	2
7.	DISEÑO E INSTALACIÓN DE LOS SISTEMAS	2
8.	PRODUCCIÓN, ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE LA CALIDAD	3
9.	MUESTREO	4
10.	MANTENIMIENTO Y METROLOGÍA	5
11.	LIMPIEZA E HIGIENIZACIÓN	5
12.	USOS	5
13.	VALIDACIÓN	6
14.	SISTEMA DE VAPOR LIMPIO	6
15.	BIBLIOGRAFÍA	7

1. GENERALIDADES

- 1.1 La fuente de alimentación y/o abasto de los sistemas que producen aguas de uso farmacéutico cumplirá como mínimo con las especificaciones de agua potable establecidas por la legislación nacional.
- 1.2 Los sistemas para la producción de agua de uso farmacéutico serán diseñados, instalados, mantenidos y adaptados para asegurar la producción consistente de agua de alta calidad.
- 1.3 Para efectuar la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos se aceptará el uso de agua que no cumpla calidad Farmacopea de acuerdo con la etapa, a la capacidad del proceso para eliminar impurezas y al nivel de riesgo que represente para obtener los requisitos de calidad del producto final.
- 1.4 Para efectuar la fabricación de formas terminadas farmacéuticas se aceptará solamente el uso de agua que cumpla con la calidad de Farmacopea.
- 1.5 Se garantizará en el diseño y operación de los sistemas de Pretratamiento, que no se adicione

sustancias contaminantes al agua que no puedan ser removidas por el sistema de purificación para obtener consistentemente la calidad de agua deseada.

1.6 El control de calidad del agua de calidad Farmacopea se realizará según las especificaciones de las Farmacopeas vigentes (USP, BP).

1.7 El control de calidad del agua de proceso se realizará según la estimación de criterios de aceptación como resultado de una evaluación del riesgo para garantizar las especificaciones del producto final.

1.8 La presente regulación constituye un complemento a las Buenas Prácticas de Fabricación: Regulación No 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" y es de estricto cumplimiento para efectuar la producción de aguas de uso farmacéutico.

2. DEFINICIONES

2.1 **Agua Potable:** Es agua natural que ha sido tratada para el consumo humano; cumplirá con el estándar establecido nacionalmente.

2.2 **Agua purificada:** Es un agua obtenida a partir del agua potable, es usada como excipiente en la formulación oficial de productos farmacéuticos no estériles, cumplirá con las especificaciones establecida en la Farmacopea. Además es obtenida utilizando sistemas que incluyen el intercambio iónico, osmosis inversa, destilación, ultra filtración, etc.

2.3 **Agua purificada estéril:** Es agua purificada que se envasa y vende estéril. además se emplea en la preparación de formas terminadas farmacéuticas no inyectables donde se requiere de esta calidad.

2.4 **Agua para inyección:** Es un agua purificada utilizada como excipiente en la producción de formas terminadas farmacéuticas inyectables y en la producción de Ingredientes Farmacéuticos Activos que así lo requieran. Su obtención se acepta sólo por destilación u osmosis inversa de doble paso. Cumplirá con las especificaciones establecidas en la Farmacopea.

2.5 **Agua estéril para inyección:** Es un agua para inyección que es envasada y vendida en unidades estériles. Es usada como diluyente para productos inyectables en los cuales existen sólidos estériles que deben distribuirse secos debido a su limitada

	estabilidad en solución. También se utiliza para la formulación de productos que así lo requieran.		sobre la base de los resultados obtenidos en el estudio de validación.
2.6	Agua de proceso: Es un agua que cumple como mínimo con los requisitos de agua potable, sus especificaciones dependen de las características del proceso y de la garantía para obtener los atributos de calidad del producto final. No se requiere que cumpla estrictamente con los requisitos establecidos en la Farmacopea.	5.2	Se registrarán los parámetros de operación, los controles realizados al proceso en las diferentes etapas y cualquier incidencia significativa en la operación de los mismos, especificándose los límites recomendados por el fabricante o como resultado del estudio de validación.
2.7	Zonas muertas: Sitios no deseados y/o redundantes del sistema de purificación, almacenamiento y distribución de aguas de uso farmacéutico.	5.3	Cuando se efectúen paradas del sistema o después de un período de interrupción que posibilite la proliferación microbiana y deterioro de la calidad del agua; antes de volver a utilizar el lazo de almacenamiento y distribución así como el equipamiento de tratamiento y purificación estos serán limpiados y desinfectados. Además, se pondrá especial cuidado en la conservación de partes y/o piezas del equipamiento.
2.8	Pretratamiento: Es un conjunto de operaciones diseñadas para modificar la calidad del agua potable que va a purificarse posteriormente.		
3.	ALMACENAMIENTO DE AGUA POTABLE	6.	LOCALES
3.1	Las características de diseño de los medios de almacenamiento a gran escala incluirá solamente el uso de cisternas de concreto y/o tanques de acero inoxidable. Además, se garantizará evitar la introducción de insectos, aves y otros animales.	6.1	La edificación donde se encuentren instalados los sistemas dedicados a la producción de aguas de uso farmacéutico; permitirá el acceso controlado al personal autorizado, la operación, control, higiene y mantenimiento adecuado de los mismos.
3.2	La vigilancia e inspección física de los medios de almacenamientos y el control de la calidad del agua potable almacenada se llevará a cabo regularmente.	6.2	Los locales se mantendrán organizados y en buen estado de limpieza e higiene.
3.3	Se garantizará la limpieza de los almacenamientos a través de procedimientos escritos. Quedarán habilitadas evidencias escritas del desarrollo de la actividad.	6.3	Las superficies de los locales y equipos facilitarán la limpieza.
3.4	Si es necesario se garantizará la desinfección periódica de los medios de almacenamiento. Si son utilizados compuestos de cloro, su contenido se vigilará periódicamente especialmente si el agua está expuesta a la luz solar.	6.4	El nivel de alumbrado facilitará el chequeo de la instrumentación de control, el registro de los datos y el mantenimiento del equipamiento.
4.	ORGANIZACIÓN	6.5	Se instalarán sistemas de extracción de aire para efectuar la evacuación de los vapores tóxicos en los lugares que así lo requieran, por ejemplo, para efectuar la manipulación de reactivos tóxicos por inhalación. Se pondrá especial énfasis en la seguridad de los procedimientos para efectuar la manipulación de dichos reactivos.
4.1	La operación del sistema ingeniero utilizado para efectuar la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico será dirigido por un personal nombrado, calificado, capacitado, entrenado y con la autoridad necesaria para garantizar estas actividades.	7.	DISEÑO E INSTALACIÓN DE LOS SISTEMAS
4.2	El sistema de garantía de la calidad asegurará una estrecha relación entre el responsable de ingeniería, operadores del sistema de producción de agua de uso farmacéutico, control de la calidad y la persona autorizada para efectuar la liberación del agua para la producción.	7.1	El diseño se realizará mediante una combinación de unidades de Pretratamiento y purificación, de acuerdo con: la calidad del agua a obtener, forma farmacéutica del producto terminado, calidad del agua de abasto y a una correcta evaluación de la relación capacidad demanda que garantice la producción consistente de agua de la calidad requerida.
5.	OPERACIÓN DE LOS SISTEMAS	7.2	Se garantizará una vez diseñado el sistema de agua, previo a la inversión, realizar un análisis de riesgo de los peligros potenciales para la contaminación microbiológica.
5.1	La operación se realizará siguiendo procedimientos escritos aprobados y establecidos a partir de las instrucciones y recomendaciones del fabricante y		

- 7.3 Se garantizará que la conexión entre el agua de alimentación desde la fuente de suministro local y su almacenamiento previo a su tratamiento sea directa.
- 7.4 Se habilitará el sistema con dispositivos de muestreo para cada punto crítico, por ejemplo, agua potable almacenada, agua que entra a los sistemas de Pretratamiento, después del paso por filtros multimedia, suavizadores, sistema de purificación, almacenamiento y distribución de agua altamente purificada; con vistas a la toma de muestras para el control e investigación de cualquier problema que pueda surgir. Por diseño estos dispositivos evitarán la contaminación del sistema durante el muestreo y también la contaminación de la muestra misma.
- 7.5 Se proveerá a los sistemas de almacenamiento y distribución de agua a altas temperaturas, de intercambiadores de calor sanitarios (doble placa). Además, se habilitarán de indicadores de diferencial de presión para asegurar la vigilancia continua de que la presión más alta siempre este del lado por donde circula el fluido limpio.
- 7.6 Los materiales de construcción se seleccionarán teniendo en cuenta su resistencia a: la corrosión, a la circulación de fluidos a temperaturas elevadas y a minimizar o a prevenir los riesgos de contaminación química y microbiana. Además, serán compatibles con los agentes de limpieza y desinfección.
- 7.7 Se garantizará la pasivación de las superficies del equipamiento y/o sistema de purificación almacenamiento y distribución que así lo requieran.
- 7.8 Todas las superficies internas de los sistema de producción (que así lo requieran), almacenamiento y distribución de agua de alta calidad serán pulidas con un acabado superficial $\leq 0.6 \text{ Ra}$.
- 7.9 Cuando se utilicen polímeros como materiales de construcción en los sistemas de almacenamiento y distribución de agua se evaluará la resistencia de estos a la acción de los higienizantes y al agua con el objeto de asegurar que no exista la posibilidad de extracción de los constituyentes del polímero y se adicionen al agua.
- 7.10 El diseño y los materiales de construcción de las columnas de destilación así como la intensidad de la transferencia de calor, evitarán la contaminación del condensado con impurezas volátiles del agua de alimentación.
- 7.11 Se dispondrá de un sistema adecuado para realizar la comprobación de la integridad de los filtros de venteo hidrofóbicos. Se habilitarán registros para la obtención de evidencias escritas de esta actividad.
- 7.12 El material de aislamiento utilizado en las líneas rígidas que así lo requieran no tendrán en su composición cloruros, con vistas a evitar la corrosión, la contaminación del sistema y la destrucción de los componentes críticos.
- 7.13 El sistema de almacenamiento y distribución se diseñará de forma tal que se garantice que no existan y/o se minimicen los lugares posibles para el estancamiento del agua (zona muerta), superficies rugosas y en su instalación se garantizará el grado de inclinación adecuado de las líneas rígidas o conductos para efectuar el drenaje total del sistema por gravedad.
- 7.14 Los sistemas para la purificación de agua en su diseño estarán provistos de métodos alternativos y/o sistemas de control automático que impidan que el agua no apta para el uso sea utilizada.
- 7.15 La selección del equipamiento auxiliar (intercambiadores de calor, bombas, válvulas, etc.) se realizará de forma tal que asegure que no se cree una fuente de contaminación.
- 7.16 En la instalación del sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyección se aplicarán adecuadamente las técnicas de soldadura, la cual se realizará por personal calificado y certificado.
- 7.17 Se garantizará por diseño que los sistemas de almacenamiento y distribución sean circulatorios (en lazos) y que permitan la recirculación del agua por todo el sistema de distribución y por los equipos más críticos, por ejemplo, resinas de intercambio iónico, membranas de osmosis inversa, equipos de electrodeionización (CDI), etc.
- 7.18 El diseño y la selección de los materiales y accesorios permitirá la operación del sistema en régimen de flujo turbulento $Re > 20,000$ para atenuar la formación de biopelículas y problemas de corrosión.
- 7.19 Se evitará la utilización de filtros en el diseño del sistema; de instalarse, se proveerán de dispositivos que permitan conocer su estado de colmatación y/o saturación. Además, se garantizará su limpieza e higienización periódica.
- 8. PRODUCCIÓN, ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE LA CALIDAD**
- 8.1 Los productores definirán el nivel de control, protección y validación apropiado para efectuar la producción de agua consistentemente, basado en una evaluación de la capacidad del sistema para lograr este fin. Se determinará la capacidad de purificación específica de cada paso y/o etapa del sistema, las limitaciones de la unidad de operación y los parámetros de operación críticos que puedan afectar la calidad del agua producida.

-
- 8.2 Los sistemas para la producción de agua serán vigilados con una frecuencia tal que asegure que el sistema se encuentra bajo control y produce consistentemente agua de la calidad requerida.
- 8.3 Los métodos de ensayos utilizados para realizar el control estarán de acuerdo con la calidad del agua declarada a obtener según su uso y cumpliendo con lo establecido en las Farmacopeas USP y BP vigentes.
- 8.4 Se controlará el abastecimiento del agua de alimentación a los sistemas de agua de alta pureza periódicamente y/o según lo resultados del estudio de validación con respecto a su calidad físico-química y microbiológica. Se prestará especial atención al control del contenido de cloro residual.
- 8.5 Se asegurará diariamente el drenado y secado total de los sistemas de almacenamiento y distribución que no se encuentren en recirculación continua. Se adecuarán el sistema de vigilancia y control de los mismos de forma tal que se garantice evitar la proliferación microbiana.
- 8.6 El tiempo de almacenamiento del agua altamente purificada (Agua Purificada y Agua para Inyección) será de 24 horas a menos que se almacenada en un sistema de circulación continua a una temperatura mayor de 80° C u otro método de higienización continua en línea que garantice consistentemente la calidad de agua deseada.
- 8.7 El establecimiento del nivel de contaminación permitido en un sistema de agua utilizado en la fabricación de un IFA no estéril requerirá de una evaluación y/o entendimiento del uso del producto, la formulación (utilización de preservos) y el proceso de fabricación.
- 8.8 Se dispondrá en los sistemas de intercambio iónico de un régimen de regeneración que asegure el control microbiológico del sistema. Además, se dispondrá de especificaciones para todos los materiales utilizados incluyendo resinas de intercambio iónico, aire comprimido y productos químicos usados en la regeneración.
- 8.9 Se establecerán límites de alerta y acción para los diferentes puntos de muestreo, los cuales serán establecidos en las especificaciones por el fabricante.
- 8.10 Los límites de alerta y acción serán especificados en los Procedimientos Normalizados de Operación. Estos serán usados para la toma de decisiones de aceptación y rechazo en la vigilancia del sistema.
- 8.11 Se evaluará el significado de los microorganismos en los productos farmacéuticos no estériles en términos de uso del producto, forma en que se fabrica y posible daño al usuario.
- 8.12 Se evaluará cada producto fabricado con el agua producida y se determinará el límite de acción microbiana sobre la base del producto más sensible a la contaminación.
- 8.13 El límite de acción establecido dependerá del sistema de purificación, de la etapa o capacidad del proceso para remover las impurezas, así como del uso o vía de administración del producto final y el terminado.
- 8.14 Cuando se excedan los límites de acción, se investigarán las causas, se tomarán medidas para corregir el problema y se evaluará el impacto de la contaminación microbiana en el (los) producto(s) fabricado(s) con el agua, así como se documentarán los resultados de dicha investigación.
- 8.15 Se establecerá un control de la incidencias en relación a las averías, alarmas y a cualquier aspecto establecido o no en los procedimientos de operación, así como a las desviaciones de las especificaciones de calidad del agua y/o los parámetros de operación del sistema.
- 8.16 Se asegurará que todos los componentes del sistema; equipos, válvulas, filtros, instrumentos de medición y control, tanques sean identificados. Además, se incluirá en las líneas de distribución la indicación de la dirección del flujo así como la señalización mediante el cromatismo industrial.
- 8.17 Se establecerá un sistema para el control de los cambios en la instalación regulando los que han de ser validados.
- 8.18 El fabricante dispondrá de especificaciones para todos los tipos de agua usados en la fabricación: para la limpieza, lavado, enjuague y para su uso en la obtención del producto.
- 8.19 Los métodos de ensayo utilizados en el control si son propios del fabricante serán validados. Si se utilizan métodos de Farmacopea serán verificados de acuerdo a las condiciones del productor.
- 9. MUESTREO**
- 9.1 Se dispondrá de un plan de muestreo basado en los estudios de validación del sistema. Se insertará una descripción y plano del sistema donde se especifiquen los puntos de uso y muestreo.
- 9.2 El muestreo se realizará teniendo en cuenta las localizaciones o puntos más representativos dentro del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua, de forma tal que se asegure que son representativas del sistema.

- 9.3 Se dispondrá de un personal calificado y debidamente entrenado para realizar la actividad de muestreo (procedimiento aséptico) para evitar la contaminación del punto de muestreo y/o la muestra durante la operación.
- 9.4 Los puntos de muestreo serán higienizados y se efectuará el drenado de suficiente cantidad de agua antes de efectuarse la toma de muestra.
- 9.5 Si las muestras tomadas contienen higienizantes requerirán una neutralización previa para realizar el ensayo microbiológico.
- 9.6 La identificación (etiquetas) de las muestras se realizará de forma tal que este firmemente adherida, los diluentes de los adhesivos no reaccionen con los envases plásticos (bolsas) de forma tal que pueda tener alguna interferencia con el TOC y, además, se eviten las mezclas y se cumpla con el principio de trazabilidad de la información.
- 9.7 Se pondrá especial cuidado al escoger el tipo de envase para el muestreo de forma tal que sea de un material inerte, cierre hermético; para evitar interferencias y riesgos de contaminación cruzada.
- 9.8 Si se utiliza material de envase reciclado para el muestreo se pondrá especial cuidado en el control de la limpieza para evitar el cruce de la contaminación y distorsión de los resultados del ensayo. Así como con la eliminación de la identificación (etiqueta) anteriormente usada.
- 9.9 Las muestras tomadas para el ensayo microbiológico, se analizarán de inmediato si no se dispone de las condiciones necesarias, por ejemplo, temperatura controlada de 2 a 8 °C para su conservación hasta que se realice el ensayo. Si es necesaria la transportación de las mismas para su análisis desde lugares distantes se envasarán, identificarán y conservarán adecuadamente.
- 9.10 Los laboratorios de control dispondrán de evidencias documentadas de las condiciones y la temperatura de la muestra así como el momento en que comienza el ensayo microbiológico.
- 9.11 Los puntos de muestreo entre los diferentes sistemas de pretratamientos y purificación serán lo más cercanos posibles para reflejar la calidad del agua de alimentación al próximo sistema.
- 9.12 El tamaño de las muestras será entre 100 y 500 mL. No se aceptarán volúmenes de muestreos inferiores a 100 mL.
- 10. MANTENIMIENTO Y METROLOGÍA**
- 10.1 El mantenimiento se establecerá a través de un programa que asegure que el sistema permanece bajo control. Este programa incluirá:
- Procedimientos para la operación del y/o los sistemas.
 - Programas de vigilancia para los atributos de calidad y condiciones de operación incluyendo la calibración y verificación de la instrumentación.
 - Esquemas para la higienización periódica.
 - Mantenimiento preventivo de los componentes y control de cambio de los sistemas mecánicos y condiciones de operación.
- 10.2 El equipamiento para el Pretratamiento, purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico, se mantendrá en buen estado de conservación y disponible.
- 10.3 El fabricante se proveerá de partes o piezas del sistema para su repuesto y se conservarán según recomendaciones del fabricante.
- 10.4 Se conservarán evidencias documentadas de las intervenciones realizadas al equipamiento tanto planificadas como no planificadas.
- 11. LIMPIEZA E HIGIENIZACIÓN**
- 11.1 La frecuencia establecida para la realización de este proceso garantizará que el sistema opere en todo momento bajo un estricto control microbiológico y no se excedan los límites de acción.
- 11.2 Cuando sean utilizados métodos químicos para efectuar el proceso de desinfección, tendrá que disponerse de un procedimiento de limpieza validado.
- 11.3 Se establecerán las medidas de seguridad necesarias para efectuar la manipulación de los agentes desinfectantes.
- 11.4 Este proceso ha de efectuarse teniendo en cuenta la compatibilidad del método a utilizar con los materiales de construcción del sistema y según lo recomendado por el fabricante.
- 12. USOS**
- 12.1 El uso del agua calidad farmacéutica se clasificará en: Materia prima en la producción de formas farmacéuticas terminadas, materia prima en la producción de IFA, para efectuar la limpieza y enjuague de equipos, materiales y áreas.

- 12.2 La calidad del agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos (formas terminadas) dependerá de la naturaleza, uso y/o vía de administración del producto.
- 12.3 La calidad del agua utilizada en la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos dependerá de la naturaleza del producto, uso, etapa de fabricación y capacidad del proceso de eliminar las impurezas.
- 12.4 La calidad del agua utilizada en la limpieza e higienización de áreas, equipos y materiales; dependerá de una evaluación del nivel de riesgo, para evitar una posible contaminación cruzada.
- 12.5 Calidad de agua aceptada para la fabricación de formas terminadas estériles.

Forma farmacéutica	Calidad de agua mínima aceptable
Inyectable	Agua para inyección
Oftálmica	Agua purificada estéril
Nasal y ótica	Agua purificada estéril
Tópica	Agua purificada estéril

- 12.6 Calidad de agua aceptada para la fabricación de formas terminadas no estériles.

Forma farmacéutica	Calidad de agua mínima aceptable
Oral	Agua purificada
Inhalación	Agua purificada
Nasal y ótica	Agua purificada
Tópica	Agua purificada
Rectal y Vaginal	Agua purificada

- 12.7 Calidad de agua para la fabricación de Ingredientes farmacéuticos Activos (IFA). Ver tabla 1.
- 12.8 Calidad de agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos la cual no está presente en la formulación final. Ver tabla 2.
- 12.9 Calidad de agua usada en los procesos de limpieza. Ver tabla 3.

13. VALIDACIÓN

- 13.1 El Plan Maestro de Validación incluirá la validación del Sistema de Purificación, Almacenamiento y Distribución de agua de uso Farmacéutico.

- 13.2 Se garantizarán las condiciones y la documentación necesaria para validar los sistemas para la producción, almacenamiento y distribución de agua desde la etapa de diseño.
- 13.3 El establecimiento de la consistencia operacional y estudio de eficacia del sistema requerirá de un apropiado período de vigilancia y observaciones (3 fases) durante la etapa de calificación del desempeño la cual será registrada y documentada detalladamente.
- 13.4 Durante la fase No. 1 para la cual se empleará un período de 2 a 4 semanas (valor guía), el sistema será operado y muestreado diariamente. Este período de tiempo servirá para el desarrollo de los procedimientos de limpieza e higienización y el establecimiento de los parámetros de operación.
- 13.5 Durante la fase No. 2 de aproximadamente 1 mes (valor guía) se demostrará que el sistema de purificación de agua es capaz de producir consistentemente agua de la calidad requerida cuando es operado de acuerdo con el procedimiento establecido en la fase 1.
- 13.6 Durante la fase No. 3 de aproximadamente 1 año se vigilará que el sistema entero, operando bajo los procedimientos establecidos produce consistentemente la calidad de agua requerida.

- 13.7 El fabricante establecerá un programa para la revisión periódica del desempeño del sistema y su recalificación. Se conservarán adecuadamente y estarán disponibles, todos los protocolos y registros de los resultados de la validación.

14. SISTEMA DE VAPOR LIMPIO

- 14.1 El diseño de los sistemas de vapor limpio garantizará la utilización de doble coraza, o doble tubo en componentes críticos para el intercambio de calor como: evaporadores, precalentadores, condensadores, etc; para evitar la contaminación cruzada por piteras y/o fugas, con el vapor industrial y agua de enfriamiento.
- 14.2 La calidad del vapor limpio utilizado en los procesos de esterilización de productos y superficies de contacto con el producto, esterilización en el lugar será de la misma calidad química que el agua para inyección.
- 14.3 Se garantizará la utilización de un diseño que permita el drenaje total del sistema y evite la existencia de lugares para el estancamiento del condensado.
- 14.4 Se seleccionarán trampas de vapor limpio de diseño sanitario para garantizar la remoción del

- condensado. Se garantizará que en su instalación se coloque en posición vertical para ayudar a la remoción del aire en la línea de distribución.
- 14.5 Se seleccionarán materiales de construcción inertes para la superficies de contacto fundamentalmente acero inoxidable 316L, con superficie pulida y acabado de al menos 25 RA (valor guía).
- 14.6 Las superficies de contacto se pasivarán posterior a su instalación y se repasarán periódicamente.
- 14.7 La calidad del agua de alimentación a este sistema dependerá del diseño del equipamiento y/o las recomendaciones del fabricante. Se preverá garantizar en la producción y control del agua de alimentación las siguientes especificaciones: (valor guía).

Resistencia	200,000 – 1,000,000 ohms-cm
Cloruros y/o Cloro total	0 -- 2 ppm
Silica	0 – 1 ppm

- 14.8 Se garantizará por diseño que la presión del vapor industrial sea al menos 2 bar por encima de la presión del vapor limpio procesado para lograr una adecuada transferencia de calor.
- 14.9 Se garantizará una velocidad en las líneas de distribución de vapor limpio que minimice el efecto de erosión y el ruido.
- 14.10 La validación del sistema de vapor limpio no se realizará sin antes realizar la calificación y/o validación de los sistemas de apoyo a este.
- 15. BIBLIOGRAFÍA**
- 15.1 Water System within Johnson and Johnson. 1994.
- 15.2 Pharmaceuticals technologies Ultra pure Water March and April 1993 and 1994.
- 15.3 Seventh Supplement USP-NF General information (1231) Water for Pharmaceuticals purpose.
- 15.4 Theodore H.M. (1997) Extractable from PVDF piping system covering high-purity waters, pharmaceuticals Technology, October pp 133-156.
- 15.5 Colantro WV (1996) "USP Purified Waters System case Histories, Part 1" Pharmaceuticals Technology, September pp. 149-168.
- 15.6 Food and Drug Administration (1979) "Heat exchanger to avoid contamination " Inspection Technical Guide, Julie 31, No 34.

- 15.7 Environmental Health Perspectives Vol 107 Supplement 1 February 1999 Drinking water disinfection Byproducts: Review and Approach to Toxicity Evaluation.
- 15.8 Pharmaceuticals Water and Steam Systems Working Document. ISPE 2001.
- 15.9 Guidance on quality of water for pharmaceutical use. EMEA/CVMP/QWP 158/01. Revision London, May 2002.
- 15.10 Document Revision to PDA of Draft For Guidance on quality of water for pharmaceutical use. EMEA/CVMP/QWP 158/01. Revision London, May 2002.
- 15.11 Guide to Inspections of high purity water systems FDA 1993.
- 15.12 WHO Good Manufacturing Practices (GMP): Water For Pharmaceutical Use (WPU). Draft guideline.

NC-93-02 Norma Cubana de Agua potable.

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmec@cecmec.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED

Tabla No. 1

* Se utilizará agua de una calidad más alta en el caso de que se necesite una pureza química mayor

Tipo de fabricación	Requisitos del producto	Calidad de agua mínima aceptable
Síntesis Química de producto intermedio de IFA previo al aislamiento y purificación final	No tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad el IFA, ni en el producto farmacéutico en el cual será utilizado.	Agua potable*
Producción de extractos herbarios	No tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad el IFA, ni en el producto farmacéutico en el cual será utilizado.	Agua potable**
Procesos biológicos de producto intermedio de IFA previo al aislamiento y purificación final	No tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad el IFA, ni en el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua de Proceso (especificaciones del productor)
Procesos biológicos de producto intermedio de IFA previo al aislamiento y purificación final	Tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad el IFA y el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua de Proceso (especificaciones del productor)
Aislamiento y purificación final	No tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad el IFA, ni en el producto farmacéutico en el cual será utilizado.	Agua de Proceso (especificaciones del productor)
Aislamiento y purificación final	El IFA no es estéril pero es utilizado en un producto estéril no inyectable.	Agua purificada
Aislamiento y purificación final	El IFA es estéril pero no es utilizado en un inyectable	Agua purificada estéril
Aislamiento y purificación final	El IFA no es estéril pero es utilizado en un inyectable	Agua para inyección
Aislamiento y purificación final	El IFA es estéril y apirogénico	Agua para inyección

** Se demostrará que las variaciones en la calidad del agua, particularmente con respecto a la composición mineral no influye en la composición de los extractos.

Tabla No. 2

Fabricación	Calidad de agua mínima aceptable
Granulación	Agua purificada
Recubrimiento de tabletas	Agua purificada
Usada en la formulación previo a una liofilización no estéril	Agua purificada
Usada en la formulación previo a una liofilización estéril no inyectable	Agua purificada estéril
Usada en la formulación previo a una liofilización de un inyectable	Agua para inyección

Tabla No. 3

Limpieza / enjuague del Equipamiento, envases y cierres	Tipo de producto	Calidad de agua mínima aceptable
Enjuague inicial	Intermedios e IFA	Agua potable y/o de proceso
Enjuague final	IFA	Usar la misma calidad de agua que es usada en la fabricación del IFA
Enjuague inicial mediante limpieza en el lugar del equipamiento, envases y cierres, si es aplicable.	Productos farmacéuticos no estériles.	Agua potable
Enjuague final mediante limpieza en el lugar del equipamiento, envases primarios y cierres, si es aplicable	Productos farmacéuticos no estériles.	Agua purificada
Enjuague inicial ** mediante la limpieza en el lugar	Productos estériles no inyectable	Agua purificada
Enjuague final *** mediante la limpieza en el lugar	Productos estériles no inyectables	Agua purificada estéril
Enjuague final**** mediante la limpieza en el lugar del equipamiento, envases primarios y cierres, si es aplicable.	Productos inyectables	Agua para inyección****

- ** Cuando se utilice la tecnología de conformar, llenar y sellar no se realiza un enjuague inicial del envase primario puede entonces incrementarse el control de partículas y viables en el ambiente y superficies durante el proceso y el control y/o inspección visual del producto terminado.
- *** Si el equipamiento es secado después de un enjuague con alcohol al 70%, el alcohol se diluirá con un agua de la misma calidad al agua usada en el enjuague final.
- **** Cuando se realice un paso de despirogenización posterior al enjuague final, podrá utilizarse agua purificada. Se contará con los datos de validación.