

Calificación del desempeño de un sistema para la producción de agua purificada de la planta de producción de parenterales 3

Performance Qualification of the Water Treatment System of the Parenteral Products Plant 3

Ing. Naiví C. Martín-Álvarez¹, naivi.martin@biocen.cu, Dr. Orestes Mayo-Abad^{II},
omayo@quimica.cujae.edu.cu

¹Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba, ^{II}Facultad de Ingeniería Química, Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, La Habana, Cuba

Se presenta la calificación del desempeño del sistema de tratamiento de agua purificada de la Planta de Productos Parenterales 3, del Centro Nacional de Biopreparados, con la finalidad de establecer la evidencia documentada de que este sistema cumple en forma consistente con las especificaciones de calidad establecidas. Para esto, se elaboró y ejecutó un protocolo de validación, del cual se presenta en este trabajo la calificación funcional. Ésta contiene un programa de muestreo dividido en tres fases. En la primera, de una duración de dos semanas, el sistema se opera y muestrea diariamente. Este período de tiempo sirve para el desarrollo de los procedimientos de limpieza e higienización y el establecimiento de los parámetros de operación. La fase 2, de frecuencia reducida, con una duración de un mes; se desarrolla para demostrar que el sistema de purificación de agua es capaz de producir consistentemente agua de la calidad requerida, cuando se opera de acuerdo con los procedimientos establecidos en la fase 1. Por último, en la fase 3, con un muestreo de aproximadamente un año, se vigilará que el sistema opere bajo los procedimientos establecidos y que produce consistentemente la calidad de agua requerida. Se presenta el análisis estadístico de los resultados obtenidos para las variables del sistema: pH, conductividad, recuento microbiológico y otras, utilizando para dicho fin las gráficas de control x-R. Además, se realiza la evaluación del producto final, agua purificada, calculándose los índices de capacidad Cp y Cpk para todas las pruebas realizadas. Se demuestra que el sistema de tratamiento de agua purificada se encuentra bajo control estadístico y que el agua producida cumple con las especificaciones establecidas.

Palabras clave: *tratamiento de agua, calificación del desempeño, validación, gráficos de control, agua purificada.*

The performance qualification of the purified water treatment system of the Parenteral products Plant 3 at the National Center for Bioproducts, with the aim to establish documented evidence that such a system fulfils consistently with the quality declared specifications, is presented. To accomplish this goal, a validation protocol was prepared and carried out. In this work the functional qualification is presented, which contains a sampling program divided in three phases. Phase 1, with duration of 2 weeks, in which the system is operated and sampled daily. This period of time serves to develop the cleaning and sanitation procedures and to establish the operating parameters. Phase 2, with a reduced sampling frequency in one month, intends to demonstrate that the purified water system is capable to consistently produce water with the required quality, operated with the procedures established in phase 1. Finally, in phase 3, sampled for approximately one year, the system will be watched to check if it is operating under the established procedures and if it consistently produces water with the required quality. The x-R control graphs of the compiled data of the variables: pH, conductivity, microbiological count and others were prepared and the final product, purified water, was evaluated using the capability indexes Cp y Cpk. The results of this work demonstrated that the purified water treatment system is under statistical control and that the water produced fulfils with the established specifications.

Key words: *water treatment, performance qualification, validation, control graphs, purified water.*

Introducción

La validación tiene cada día más importancia para las autoridades sanitarias y todas las industrias farmacéuticas han de disponer de documentación detallada de la validación de los sistemas, equipos y procesos de fabricación, así como la validación de los métodos analíticos.

En el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) ubicado en Bejucal, se necesita la implementación de un sistema de tratamiento de agua para producir agua purificada que abastezca las plantas de productos parenterales 2 y 3. Actualmente se está implementado un sistema de ósmosis inversa y suavizadores que están siendo validados por el departamento de validación del centro, en conjunto con el centro nacional de validación. También participan las direcciones de aseguramiento y control de la calidad, producción e ingeniería. El primer paso que se debe cumplir para asegurar el correcto funcionamiento del sistema, es que cada uno de los equipos, componentes, materiales de construcción y consideraciones generales del diseño cumplan con las farmacopeas vigentes y con las normas de correcta fabricación (GMP). /1/

Para la validación de los sistemas de tratamiento de agua en la Industria Farmacéutica se desarrollan las siguientes fases: la calificación del diseño, calificación de la instalación, calificación operacional, calificación del funcionamiento o desempeño (PQ) y la calificación del mantenimiento (MQ) del sistema.

En este artículo se tratará acerca de la Calificación del Desempeño o Funcionalidad del sistema de tratamiento de agua de la Planta de Productos Parenterales 3 de BioCen. El objetivo de esta tarea es la verificación de que los diferentes equipos y componentes funcionan adecuadamente y producen el agua con la calidad requerida por la farmacopea y las autoridades regulatorias. /2/

Descripción del sistema

El sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada instalada en la Planta de Productos Parenterales 3 (PPP3) está compuesto de tres subsistemas interconectados entre sí. Estos subsistemas son los siguientes:

- Planta de agua suavizada
- Ósmosis reversa de doble etapa
- Tanque de almacenamiento y distribución de agua purificada de 3 000 L

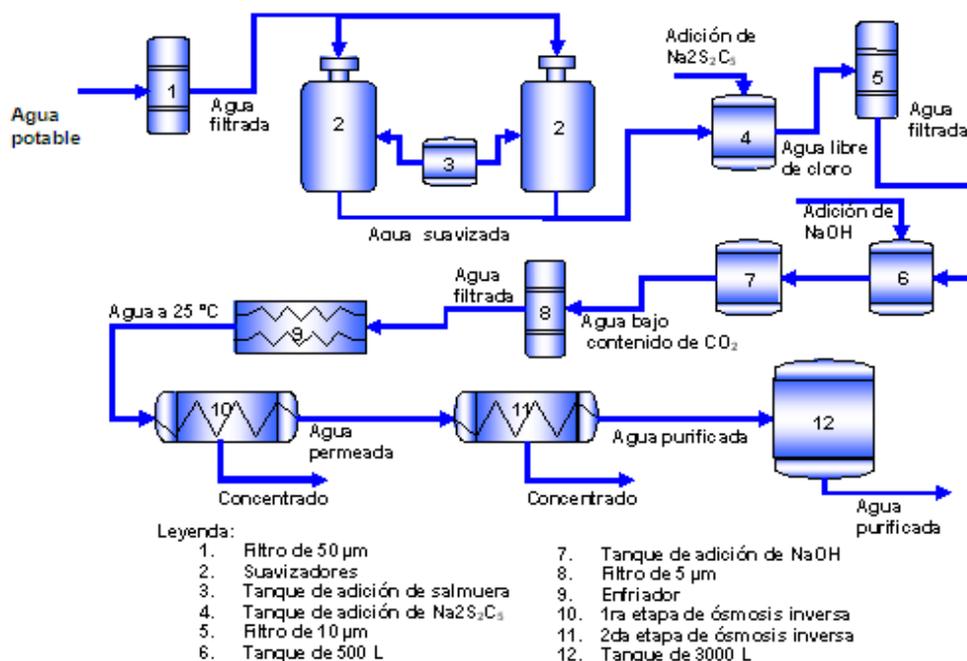


Fig. 1 Diagrama de flujo del sistema de tratamiento de agua de PPP3.

La fuente de alimentación al sistema de tratamiento es el agua potable del sistema centralizado de BioCen; donde existe un sistema de pretratamiento que consiste en un sistema de suavizamiento automático con dos columnas de resina de ciclo sodio para la eliminación de los iones calcio y magnesio (ver figura 1), y continúa con un sistema de eliminación de cloro libre y la unidad de doble ósmosis reversa. El sistema se completa con un tanque de almacenamiento de acero inoxidable con una capacidad de 3000 L. En ningún caso esta agua estará en contacto con los productos o con superficies por donde el producto haya pasado. /3/

No obstante, el diseño de los equipos, tanques de almacenamiento y sistema de distribución, tendrán en cuenta los requisitos de las buenas prácticas de diseño y fabricación para sistemas ingenieros de la industria farmacéutica (BPM) en cuanto a componentes, conexiones sanitarias, no existencia de piernas muertas, acabados superficiales, entre otras. /4/

Todo el sistema de pretratamiento y producción final del agua purificada será dirigido por controladores de lógica programables (PLC) con paneles de interfases con el operador para el manejo de forma automática de todos los parámetros de operación, su indicación, registro y alarmas. Se completará con un sistema

supervisorio que permite el almacenamiento y manejo de los datos en formato electrónico y su posibilidad de impresión. El sistema supervisorio deberá cumplir con CFR 21 parte 11 /5/ para la garantía de la seguridad de la información. /6/

Materiales y métodos

Existen herramientas que permiten controlar y mejorar los procesos y la utilización de las mismas, es la base para tener un programa de mejora continua, ya que permite actuar de una manera ordenada en la solución de problemas de calidad, con lógica y claridad. Son técnicas simples de análisis estadístico y su utilización permite resolver el 95 % de los problemas de calidad. Entre estas técnicas se encuentran los Gráficos de Control /7/. Para validar la calificación del desempeño del sistema de tratamiento de agua se utilizarán los gráficos de control por variables para lo cual se empleará el programa Statgraphics Centurión versión 15.2.05. /8/

Para la validación se realizarán varias pruebas analíticas, según recomienda la USP 30, /9/ en los puntos de muestreo que se muestran en la tabla 1. El análisis microbiológico incluyó el conteo total de microorganismos y la determinación y/o identificación de los microorganismos patógenos objetables (*pseudomonas*, coliformes, hongos y *staphylococcus*). /10/

Tabla 1
Puntos de muestreo para la validación PPP3

Nombre del punto	Ensayos					
	Cloro	Dureza	CTAM	pH	Cond.	TOC
Agua potable entrada a la planta de pretratamiento de PPP3	x	x	x	x	x	
Salida del suavizador	x	x		x	x	
Entrada a la ósmosis reversa (OR) (después del tratamiento con sodio metabisulfito ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$))	x			x	x	
Salida de OR 1				x	x	x
Salida de la doble ósmosis			x	x	x	x
Salida del tanque			x	x	x	x
Retomo del lazo antes de IC				x	x	x
Retomo del lazo después de IC			x	x	x	x

Las pruebas realizadas fueron:

- Carbono orgánico total (TOC, en inglés): Medio rápido de evaluación de las muestras, requiriendo sólo de una preparación limitada. La prueba TOC identifica únicamente el carbono orgánico. Esta prueba no identifica un material específico de residuo y se utiliza para la evaluación de la limpieza de las superficies antes de la producción del próximo lote.
- Índice de concentración de H^+ (pH): Esta prueba es fácil de realizar y puede adaptarse fácilmente al área de producción. Se utiliza primariamente para determinar la presencia de materiales alcalinos o ácidos.
- Conductividad (Cond): Es un medio rápido para determinar la concentración iónica de una muestra de agua, esta prueba tiene las mismas ventajas y limitaciones de las pruebas de pH anteriormente mencionadas.
- Cuenta total de aerobios mesófilos (CTAM): Es un conteo bacteriológico para determinar las unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de este tipo de microorganismos.
- Determinación de cloro (Cl): Es una prueba rápida para determinar la concentración de iones cloruros en una muestra de agua.
- Dureza (D): Esta prueba de rutina en agua. Está determinada por el contenido de carbonatos, bicarbonatos, cloruros, sulfatos y ocasionalmente nitratos de calcio y magnesio.

A continuación, en la tabla 2 se reportan los límites establecidos en la especificación para agua purificada /11/ y los determinados para la dureza a la salida del suavizador y cloro a la entrada de la osmosis reversa:

Tabla 2
Parámetros de calidad del agua purificada

Requisitos de calidad	Límites de aceptación	Métodos de ensayo
Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	USP vigente	PNO 01,388
pH	5,0 – 7,0	PNO 01,388
Carbono orgánico total (TOC)	≤ 500 ppb	PNO 01,388
Conteo total de aerobios mesófilos	≤ 100 ufc/mL	PNO 01,435
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 ufc/mL	PNO 01,435
<i>Escherichia coli</i>	0 ufc/mL	PNO 01,435
Dureza a la salida del suavizador	≤ 5 mg/L (ppm)	
Cloro en la entrada de la OR 1	$\leq 0,1$ mg/L (ppm)	

El monitoreo fue realizado en tres fases, siguiendo sugerencias de las normas del CECMED y la OMS, las cuales se describen a continuación. /12/

Fases de la calificación del desempeño

Para la fase 1 se empleará un período de 2 a 4 semanas, el sistema se opera y muestrea diariamente. Este período de tiempo se aprovecha para el desarrollo de los procedimientos de limpieza e higienización y el establecimiento de los parámetros de operación. Esta fase se realizó desde el 6/05/2010 hasta el 19/05/2010.

Durante la fase 2, de aproximadamente un mes de purificación, se demuestra que el sistema de purificación de agua es capaz de producir consistentemente agua de la calidad requerida cuando se opera de acuerdo con los procedimientos establecidos en la fase 1. Esta fase se desarrolló desde el día 21/05/2010 hasta el día 03/06/2010. Durante la fase 3, de aproximadamente 1 año, se vigila que el sistema entero, operando bajo los procedimientos establecidos, produce

consistentemente la calidad de agua requerida, esta comprende desde el 07/06/2010 y el 31/05/2011. /13/

Resultados y discusión

A partir de los ensayos realizados por el laboratorio de sistemas críticos del BioCen se obtienen los resultados de todos los puntos de muestreo determinados en el lazo, que una vez emitidos son evaluados comparativamente con los límites de la especificación establecidos para el agua purificada con el fin de corregir cualquier problema detectado en su desempeño. A continuación se muestran los resultados obtenidos.

Análisis estadístico del pH para las tres fases en estudio

Después de realizar, a más de 692 muestras de agua, los ensayos de pH en los 14 puntos de muestreo del lazo de agua purificada, se obtienen los resultados siguientes:

Tabla 3
Resumen estadístico para pH

Resumen estadístico para pH	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Recuento	140	140	412
Promedio	5,9	5,9	5,9
Desviación estándar	0,11	0,14	0,13
Coefficiente de variación	1,8 %	2,3 %	2,2 %
Mínimo	5,4	5,7	5,2
Máximo	6,1	6,4	6,5

En la tabla 3 se muestran los valores promedios y las desviaciones estándar obtenidas para las tres fases. También se observan los mínimos y máximos obtenidos demostrando que todos los valores quedan dentro de los límites establecidos. (5,0 -7,0).

El programa Statgraphics crea gráficos de control para una sola variable numérica cuando los datos han sido recolectados en subgrupos. Se resaltan las señales de fuera de control, incluyendo tanto los puntos fuera de los límites de control, así como

cualquier tendencia inusual en los datos. En la figura 2 se muestran los gráficos obtenidos para pH en cada fase. Como se puede observar, a pesar de que algunos puntos se encuentran fuera de los límites de control, todos los valores del pH en el agua purificada durante las tres fases, en todos los puntos cumplen con el rango indicado como criterio de aceptación. Los valores promedios de cada punto están muy cerca del punto central, lo que significa que existe una buena distribución.

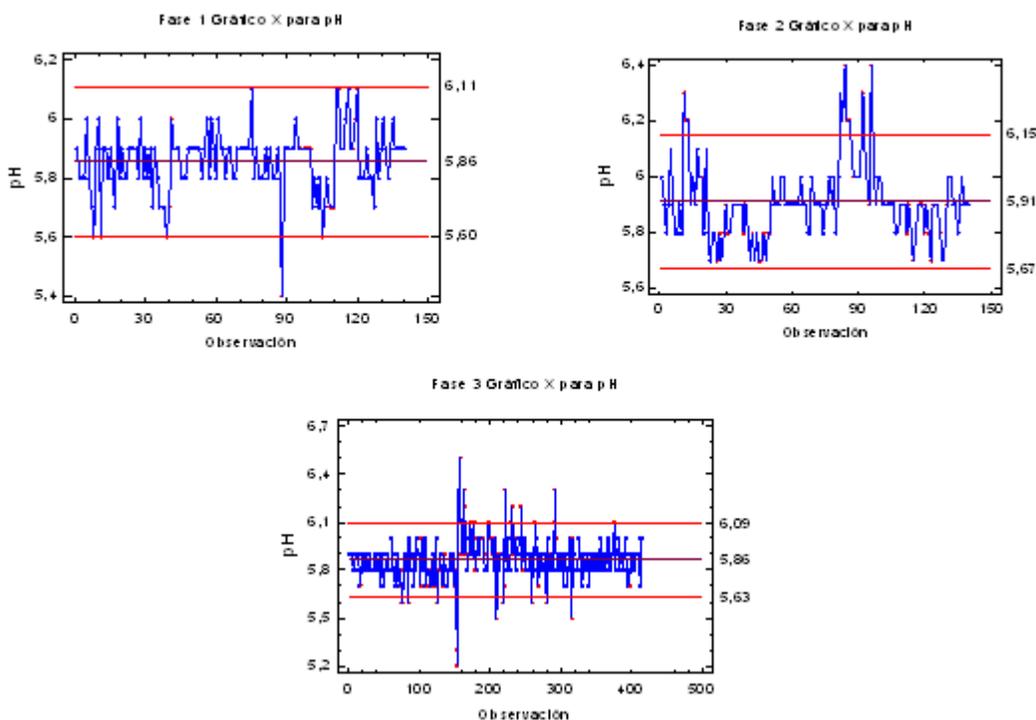


Fig. 2 Gráficos de control para el pH.

Análisis de capacidad de proceso

El procedimiento análisis de la capacidad para datos por variable esta diseñado para comparar muestras de mediciones recolectadas de un proceso con los límites de especificación establecidos para esa variable. Para una distribución normal los límites sigma representan la media muestral más y menos

un múltiplo de sigma. El rango de valores cubren 6 veces la estimación de la desviación estándar, lo cual corresponde al 99,7 % de una distribución normal. En la tabla 4 se muestran los límites ± 3 s sigma obtenidos, las medias y la desviación estándar para las tres fases en estudio. Como se puede observar la desviación estándar es pequeña, de ahí que los límites sean muy estrechos.

Tabla 4
Límites 6 sigmas para el pH

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Tamaño de muestra	140	140	412
Media	5,86	5,91	5,86
Desviación estándar	0,11	0,14	0,13
Límites +3,0 sigma	6,18	6,32	6,25
Límites -3,0 sigma	5,53	5,50	5,48

Los índices de capacidad resumen el desempeño de un proceso en comparación con los límites de especificación (pH 5,0 -7,0). En la tabla 5 se reportan los índices de capacidad a corto plazo (CP) y a largo plazo (LP).

Tabla 5
Índices de capacidad para el pH

	Fase 1		Fase 2		Fase 3	
	Capacidad	Desempeño	Capacidad	Desempeño	Capacidad	Desempeño
	CP	LP	CP	LP	CP	LP
Cp/Pp	3,96	3,06	4,18	2,42	4,30	2,61
Cpk/Ppk	3,39	2,62	3,80	2,20	3,71	2,25

En la figura 3 se muestra la capacidad del pH. Las líneas verticales más altas muestran los límites de especificación. Las dos líneas verticales más cortas corresponden a la media de la muestra $\pm 3s$. Como estas se encuentran dentro de las líneas más altas, el proceso se considera capaz de cumplir con las especificaciones.

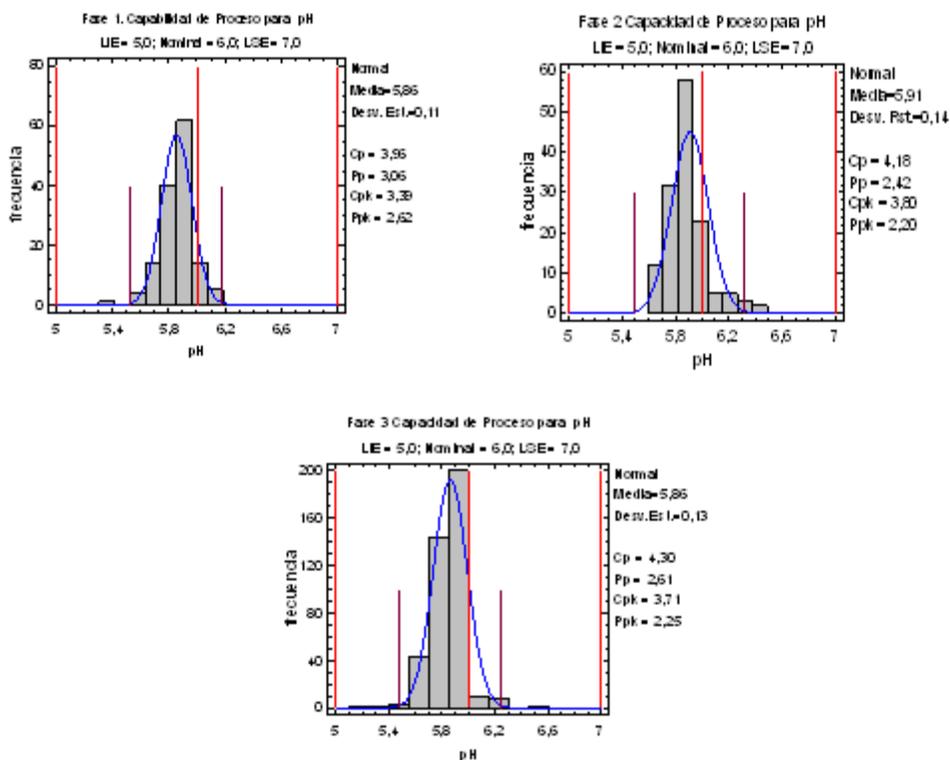


Fig. 3 Capacidad del proceso para pH.

Análisis estadístico de la conductividad para las tres fases en estudio

En la tabla 6 se muestran los valores promedios y las desviaciones estándar obtenidas para las tres fases. También se observan los mínimos y máximos obtenidos demostrando que todos los valores quedan dentro de los límites establecidos. (conductividad $\leq 2,1$)

Tabla 6
 Resumen estadístico para conductividad

Resumen estadístico para conductividad	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Recuento	140	140	412
Promedio	0,96	0,99	1,07
Desviación estándar	0,17	0,18	0,24
Coefficiente de variación	18,0 %	18,4 %	22,0 %
Mínimo	0,6	0,7	0,6
Máximo	2,0	2,1	2,1

La tabla 7 muestra los límites de $\pm 3s$, en donde se aprecia que el límite superior se encuentra por debajo del límite de especificación, lo que indica la capacidad del proceso de obtener valores

por debajo de este límite superior. Los índices de capacidad resumen el desempeño de un proceso en comparación con los límites de especificación ($\leq 2,1$).

Tabla 7
Límites 6 sigmas para la conductividad

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Tamaño de muestra	140	140	412
Media	0,96	0,99	1,07
Desviación estándar	0,17	0,18	0,24
Límites +3,0 sigma	1,47	1,53	1,78
Límites -3,0 sigma	0,44	0,44	0,37

En la tabla 8 se reportan los índices de capacidad a corto plazo (CP) y a largo plazo (LP), demostrándose que el proceso es capaz de mantener resultados por debajo del límite de especificación

Tabla 8
Índices de capacidad para conductividad

	Fase 1		Fase 2		Fase 3	
	Capacidad	Desempeño	Capacidad	Desempeño	Capacidad	Desempeño
	CP	LP	CP	LP	CP	LP
Sigma	0,07	0,17	0,09	0,18	0,15	0,24
Cpk/Ppk	5,30	2,22	4,16	2,04	2,33	1,45

Análisis estadístico del TOC para las tres fases en estudio

La tabla 9 muestra el resumen de los estadígrafos para TOC. Incluye los valores promedios y las desviaciones estándar obtenidas para las tres fases, así como se observan los mínimos y máximos obtenidos demostrando que todos los valores quedan dentro de los límites establecidos ($TOC \leq 500$).

Tabla 9
Resumen estadístico para TOC

Resumen Estadístico para TOC	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Recuento	140	140	408
Promedio	33,4	35,9	54,6
Desviación Estándar	19,4	15,7	33,4
Coefficiente de Variación	58,2 %	43,6 %	61,2 %
Mínimo	18,4	19,1	14,8
Máximo	151,0	144,0	211,0

En la figura 4 se muestran los gráficos de control obtenidos. A pesar de que se observan algunas mediciones fuera de los límites de control, ninguna sobrepasa el límite superior de especificación.

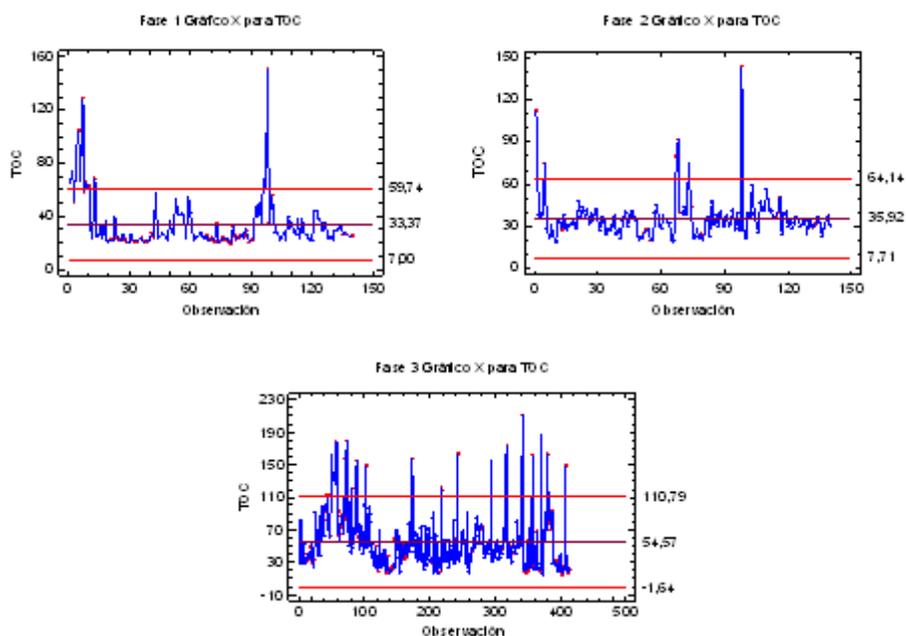


Fig. 4 Gráficos de control para TOC en las tres fases.

Análisis de capacidad de proceso para TOC

La tabla 10 muestra el límite superior, ya que en la especificación para esta variable es el único que estipula. La tabla 11 presenta los

índices de capacidad para la variable TOC y como puede observarse, el proceso es capaz de obtener valores por debajo del límite de especificación de 500; ya que todos los valores son menores que 200.

Tabla 10
Límites 6 sigmas para TOC

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Tamaño de muestra	140	140	408
Media	33,37	35,92	54,57
Desviación estándar	19,44	15,67	33,38
Límites +3,0 sigma	91,68	82,93	154,72

Tabla 11
Índices de capacidad para TOC

	Fase 1		Fase 2		Fase 3	
	Capacidad	Desempeño	Capacidad	Desempeño	Capacidad	Desempeño
	CP	LP	CP	LP	CP	LP
Sigma	8,79	19,34	9,41	15,67	18,74	33,38
Cpk/Ppk	17,69	8,00	16,45	9,87	7,92	4,45

Análisis estadístico del CTAM para las tres fases en estudio

Todos los ensayos realizados tuvieron resultados conformes, ya que mostraron crecimiento muy por debajo del límite de especificación (CTAM $d \gg 100$ UFC/mL). No se detectaron patógenos en ninguna de las muestras analizadas. Lo que demuestra una alta calidad microbiológica de este sistema. Debido a estos resultados no es necesario presentar los gráficos de control ni el análisis de capacidad para esta variable.

Análisis del cloro residual para las tres fases en estudio

Todos los valores obtenidos en el punto de muestreo que corresponde a la entrada a la osmosis reversa después del tratamiento con sodio metabisulfito ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), son inferiores al criterio de aceptación (reducción de la concentración de cloro a valores inferiores a 0,1 mg/L) en todos los casos. Por tanto se cumple el criterio de aceptación para las tres fases en estudio.

Análisis de la dureza (pretratamiento con el suavizador)

Los resultados del análisis del pretratamiento con el suavizador reportan valores inferiores a 5 mg/L para la dureza, por tanto cumple con el criterio de aceptación establecido.

Conclusiones

- Se demostró que el agua purificada, obtenida en el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada, cumple con las especificaciones de forma consistente.
- Todos los resultados de conductividad y pH dieron conformes de acuerdo con la especificación de agua purificada, así como los ensayos de microbiología y los niveles de TOC fueron consistentes y bajos durante todo el período evaluado.

- El pretratamiento con Sodio metabisulfito ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), redujo los niveles de cloro residual, cumplió el criterio de aceptación establecido.
- Se logró reducir los niveles de dureza con el pretratamiento en el suavizador y se cumplió con las especificaciones.
- El análisis de capacidad de todas las variables mostraron índices favorables.
- Por tanto, se declara que el sistema de tratamiento de agua cumple con los criterios establecidos para la calificación de su desempeño.

Bibliografía

- 1 MARTÍN, N.; *Calificación del desempeño del sistema de tratamiento de agua de la planta de productos parenterales 3*. ISPJAE. La Habana. 2012.
- 2 RUIZ, C. y J. PÉREZ; *Reporte de la Calificación de la Operación del Sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada*. BIOCEN. 2010.
- 3 PÉREZ, J.; *Protocolo de la Calificación de la Operación del Sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada. 01 BIOCEN*. 2010.
- 4 BIOCEN; *Operating & Maintenance Manual. Purified Water Production & Storage System*, 2010.
- 5 FDA; *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, august 2003.
- 6 BIOCEN; *VAL 00.01 Política de Validación del Centro Nacional de Biopreparados*. 1990.
- 7 MONTGOMERY, D. C.; *Introduction to Statistical Quality Control*. 4th ed. New York: Wiley. 2000.
- 8 STATPOINT; *Statgraphics Centurion XV*. 2007.
- 9 USP; *US Pharmacopoeia 33-NF 28. General Chapter, Microbiological Evaluation of Cleanrooms and Other Controlled Environments*, 2010, US Pharmacopoeial Convention, MD.
- 10 BIOCEN; *Guía para calificación de equipos. Guía. CE. 0001*. 1991.
- 11 ROMERO, S.; *Especificación de agua purificada Código: ESP 0367 Edición No.: 10 BIOCEN*. 2008.
- 12 NASH, R. and A. WACHTER; *Pharmaceutical Process Validation - 3rd ed*, ed. M. Dekker. 2003.
- 13 BIOCEN; *Protocolo de la Calificación del Diseño del Sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada Código: PRO 12.03.001.1 Edición: 01*. 2010.