



**MODIFICA EL DECRETO EXENTO N°28, DE 2012, DEL MINISTERIO DE SALUD, QUE "APRUEBA LA NORMA TÉCNICA N°127 SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, RELACIONADA CON EL DECRETO N°3, DE 2010, MEDIANTE EL CUAL SE APROBÓ EL REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO".**

**EXENTO N° 36 /**

**SANTIAGO, 05 JUN 2025**

**VISTO:** Lo dispuesto en los artículos 1 y 19 N°9, del decreto supremo N° 100, del Ministerio Secretaría General de la Presidencia, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado de la Constitución Política de la República; en el decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2.763, de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; en el decreto supremo N° 136, de 2004, del Ministerio de Salud, Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud; el Código Sanitario, aprobado por el decreto con fuerza de ley N° 725, de 1967, del Ministerio de Salud; en la ley N° 18.575, Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado; en el decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano; en el decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N°127 de Buenas Práctica de Manufactura, relacionada con el decreto supremo N°3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, y sus posteriores actualizaciones mediante los decretos exentos N°159, de 2013 y N° 65, de 2020, ambos de la misma Secretaría de Estado; las resoluciones exentas Nros. 361 y 464, ambas del año 2022, del Ministerio de Salud; en los memorándums B35/N°564, de 2024 y B35/N°128, de 2025, ambos de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, de la Subsecretaría de Salud Pública; y lo dispuesto en la resolución N° 36, de 2024, de la Contraloría General de la República;

**CONSIDERANDO:**

1° Que, al Ministerio de Salud le compete ejercer la función que corresponde al Estado de garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación de la persona enferma, así como coordinar, controlar y cuando corresponda, ejecutar tales acciones.

2° Que, mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, se aprueba la Norma Técnica N°127 sobre "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)", emitida en aplicación del numeral 6, del artículo 5°, del decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud mediante el cual se aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Posteriormente, a través del decreto exento N° 159, de 2013, del Ministerio de Salud, se actualiza el texto de la Norma Técnica N° 127 pasando a denominarse: "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", y su nuevo texto esta conformado por un documento principal y 5 anexos.

3° Que, con fecha 21 de diciembre de 2020, mediante decreto exento N° 65, del Ministerio de Salud, se aprobó la actualización de la Norma

Técnica N° 127, sobre "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", aprobada por el decreto N° 28, de 2012, y actualizada por el decreto N° 159, de 2013, ambos del Ministerio de Salud; incorporando a su texto un nuevo Anexo N° 6 denominado "Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Radiofarmacéuticos".

4° Que, en dicho orden de ideas, mediante la resolución exenta N° 648, de 2024, del Ministerio de Salud, que aprueba la agenda regulatoria para el periodo 2024-2025, se incluyó la actualización de la Norma Técnica N°127 de "Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria de Productos Farmacéuticos", incorporando un nuevo Anexo N° 7, titulado "Agua para uso farmacéutico".

5° Que, el nuevo Anexo N° 7 denominado "Agua para Uso Farmacéutico", tiene como objetivo proporcionar lineamientos técnicos y orientar sobre qué calidad de agua utilizar para aplicaciones específicas, tales como la fabricación de principios activos farmacéuticos y formas farmacéuticas. Asimismo, busca establecer buenas prácticas de manufactura relacionadas con el diseño, instalación y funcionamiento de los sistemas de agua destinados a uso farmacéutico, complementando de esta manera las directrices generales contenidas en la normativa vigente.

6° Que, actualmente, los sistemas de agua para uso farmacéutico se encuentran regulados únicamente en lo relativo a su validación y calificación, conforme a la Norma Técnica N° 127 de "Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria de Productos Farmacéuticos". No obstante, resulta necesario implementar un documento normativo adicional que proporcione los antecedentes generales sobre los sistemas de aguas farmacéuticas, incluyendo especificaciones de calidad, sistemas de purificación, almacenamiento, distribución, sanitización y consideraciones operativas. Este documento permitirá a la industria farmacéutica nacional contar con una guía clara, considerando que el agua farmacéutica se encuentra presente en la mayoría de los procesos de la industria, ya sea como API, materia prima y solvente, entre otras. Además, dichos sistemas deberán cumplir con todos los requisitos y estándares de buenas prácticas de manufactura establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

7° Que, en atención a lo expuesto en los considerandos anteriores, mediante memorándum B35/N°564, de 29 de octubre de 2024, la jefa de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, de la Subsecretaría de Salud Pública, solicitó a la Jefa de la División Jurídica del Ministerio de Salud la elaboración del acto administrativo correspondiente, mediante el cual se actualice la Norma Técnica N° 127, de "Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria de Productos Farmacéuticos", aprobada mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, incorporando a su texto un nuevo Anexo N° 7 denominado "Agua para Uso Farmacéutico".

8° Que, en el marco del proceso de consulta pública del referido Anexo N°7, un participante, en ejercicio de una audiencia de lobby, propuso precisar las condiciones para la recalificación de los sistemas de producción de agua, así como el uso de "evaluaciones de riesgo" para su diseño y ejecución, en consideración a las recomendaciones contenidas en el "Informe 55" de la Organización Mundial de la Salud.

9° Que, en virtud de lo anterior, el Ministerio de Salud solicitó a la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública la emisión del respectivo informe técnico, el cual concluyó la necesidad de modificar el proyecto normativo con el fin de reconocer los principios actuales de gestión de riesgo de calidad en el manejo de los sistemas de purificación de agua, además de introducir ajustes en la duración de las fases de calificación, las consideraciones técnicas para la recalificación y el uso de evaluaciones de riesgo en su diseño.

10° Que, en atención a dichos antecedentes, mediante memorándum B35/N°128, de 2025, la Jefa de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción solicitó la incorporación de dichas modificaciones en la actualización de la Norma Técnica N° 127, aprobada mediante decreto exento N°28, de 2012, del Ministerio de Salud, específicamente en el Anexo N°7 "Agua para Uso Farmacéutico".

11° Que, en mérito de lo expuesto, dicto lo siguiente;

**DECRETO:**

1° **MODIFÍCASE** el decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 127 sobre "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", en el sentido que se indica a continuación:

1. Incorpórase el Anexo N°7: "Agua para Uso Farmacéutico", nuevo.

2° El nuevo Anexo N°7 "Agua para uso Farmacéutico" se encuentra en documento anexo al presente decreto y consta de 20 páginas y se entenderá formar parte de este para todos los efectos legales.

3° Publíquese por el Departamento de Políticas y Regulaciones Farmacéuticas, de Prestadores de Salud y Medicinas Complementarias de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, de la Subsecretaría de Salud Pública, la Norma Técnica N° 127 sobre "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", con las modificaciones que por este acto administrativo se aprueban, y el del presente decreto en el sitio web del Ministerio de Salud, a contar de la total tramitación de este último.

4° El nuevo Anexo N°7 "Agua para Uso Farmacéutico", de la Norma Técnica N°127 sobre "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", que se aprueba a través del presente decreto, comenzará a regir después de 12 meses contados desde la publicación de este en el Diario Oficial.

**ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.**

**POR ORDEN DEL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA**



XIMENA AGUILERA SANHUEZA  
MINISTRA DE SALUD

**DISTRIBUCIÓN:**

- Gabinete de Ministra
- Gabinete de la Subsecretaría de Salud Pública,
- DIPOL
- ISP
- División Jurídica.
- Oficina de Partes

**NORMA TÉCNICA BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM).  
ANEXO: AGUA PARA USO FARMACÉUTICO.**

**1. Introducción**

- 1.1 Alcance del documento
- 1.2 Antecedentes de los requerimientos y usos del agua

**2. Principios generales de los sistemas de aguas farmacéuticas**

**3. Especificaciones de calidad del agua**

- 3.1 Generalidades
- 3.2 Agua potable
- 3.3 Agua purificada a granel
- 3.4 Agua altamente purificada a granel
- 3.5 Agua a granel para inyecciones
- 3.6 Otros tipos de agua

**4. Aplicación de tipos específicos de agua según los procesos y las formas de dosificación**

**5. Sistemas de purificación de agua**

- 5.1 Consideraciones generales
- 5.2 Producción de agua potable
- 5.3 Producción de Agua purificada
- 5.4 Producción de agua altamente purificada
- 5.5 Producción de agua para inyección(es)

**6. Sistemas de almacenamiento y distribución de agua**

- 6.1 General
- 6.2 Materiales que entran en contacto con sistemas de agua para uso farmacéutico
- 6.3 Desinfección del sistema y control de la carga biológica
- 6.4 Requisitos de los recipientes de almacenamiento
- 6.5 Requerimientos para las cañerías de distribución de agua

**7. Consideraciones operativas**

- 7.1 Inicio y puesta en marcha de los sistemas de agua
- 7.2 Calificación
- 7.3 Monitoreo continuo del sistema
- 7.4 Mantenimiento de los sistemas de agua
- 7.5 Revisiones del sistema

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

**9. Referencias**



# **NORMA TÉCNICA BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM).**

## **ANEXO: AGUA PARA USO FARMACÉUTICO.**

### **1. Introducción**

#### **1.1 Alcance del documento**

- 1.1.1 Las directrices contenidas en este documento tienen como objetivo proporcionar lineamientos acerca del agua para uso farmacéutico, orientar sobre qué calidad de agua utilizar para aplicaciones específicas, como la fabricación de principios activos farmacéuticos y formas farmacéuticas, y establecer buenas prácticas de manufactura (BPM) en relación con el diseño, instalación y funcionamiento de los sistemas de agua para uso farmacéutico.
- 1.1.2 Las directrices sobre las BPM para agua de uso farmacéutico contenidas en la presente norma técnica tienen por objetivo complementar las directrices generales sobre buenas prácticas de manufactura.
- 1.1.3 Esta norma técnica hace referencia a las especificaciones disponibles, como las contenidas en las farmacopeas oficialmente reconocidas en Chile, para el uso, la producción, el almacenamiento y la distribución de agua a granel.
- 1.1.4 Queda fuera del alcance de esta norma, la producción, almacenamiento y uso de agua en laboratorios de control de calidad. Sin perjuicio de lo anterior, el agua para uso farmacéutico que se obtenga por los sistemas que se regulan por esta norma puede ser empleada en laboratorios de control de calidad, considerando los tratamientos previos y especificaciones que se requieran para su uso.

#### **1.2 Antecedentes de los requerimientos y usos del agua.**

- 1.2.1 El agua es la sustancia, la materia prima o el material de partida más utilizado en la producción, el procesamiento y la formulación de productos farmacéuticos. Tiene propiedades químicas únicas debido a su polaridad y a los enlaces de hidrógeno. Esto significa que es capaz de disolver, absorber o suspender muchos compuestos diferentes. Entre ellos se encuentran contaminantes que pueden representar un peligro en sí mismos o que pueden reaccionar con las sustancias previstas en el producto, generando riesgos para la salud.
- 1.2.2 El control de la calidad del agua a lo largo de los procesos de producción, almacenamiento y distribución, incluida la calidad microbiológica y química, es una preocupación importante. A diferencia de otros ingredientes de productos y procesos, el agua suele obtenerse de un sistema bajo demanda y producción continua, por lo que es esencial garantizar la calidad para cumplir con las especificaciones establecidas. Además, algunas pruebas microbiológicas requieren períodos de incubación, por lo que es probable que los resultados se obtengan con posterioridad al uso del agua.
- 1.2.3 El control de la calidad microbiológica de las aguas para uso farmacéutico es indispensable. Algunos tipos de microorganismos pueden proliferar en los componentes del tratamiento del agua y en los sistemas de almacenamiento y distribución. Es crucial minimizar la contaminación microbiana mediante un diseño adecuado del sistema, la higienización periódica y la adopción de medidas adecuadas para evitar la proliferación microbiana.
- 1.2.4 Se requieren diferentes grados de calidad del agua en función de la vía de administración de los productos farmacéuticos.

### **2. Principios generales de los sistemas de aguas farmacéuticas**

- 2.1 Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico deben diseñarse, instalarse, ponerse en marcha, calificarse y mantenerse para garantizar una producción consistente de agua de calidad para el uso requerido. Es necesario validar el proceso de producción de agua para garantizar que el agua

generada, almacenada y distribuida no supere la capacidad diseñada y cumpla sus especificaciones.

- 2.2 La capacidad del sistema debe diseñarse para satisfacer la demanda media y máxima de la operación actual de la industria donde está instalado. Si es necesario, en función de las futuras demandas planeadas, el sistema debe diseñarse para permitir aumentos de la capacidad o para permitir su modificación. Todos los sistemas, independientemente de su tamaño y capacidad, deben tener una recirculación y renovación adecuadas para garantizar que el sistema esté bien controlado, química y microbiológicamente.
- 2.3 El uso de los sistemas después de la validación inicial (calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ)) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación, planificado o no planificado, debe ser aprobado por el Jefe de Aseguramiento de la Calidad o personal técnico calificado responsable bajo su supervigilancia.
- 2.4 Las fuentes de origen del agua y el agua tratada deben ser controladas regularmente para detectar la contaminación química, microbiológica y, si procede, de endotoxinas. También debe controlarse el funcionamiento de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución del agua. Deben mantenerse registros de los resultados del control, del análisis de las tendencias y de las medidas adoptadas.
- 2.5 Cuando la desinfección de los sistemas de agua forme parte del programa de control de la biocarga, deberá seguirse un procedimiento validado para garantizar que el proceso de desinfección ha sido eficaz y que el agente desinfectante se haya eliminado.

Para efectos de realizar las acciones señaladas, podrán seguirse los lineamientos contenidos en el Capítulo <1231> (puntos 5.3 y 5.3.2) de la USP u otros lineamientos contenidos en las farmacopeas oficialmente reconocidas en Chile.

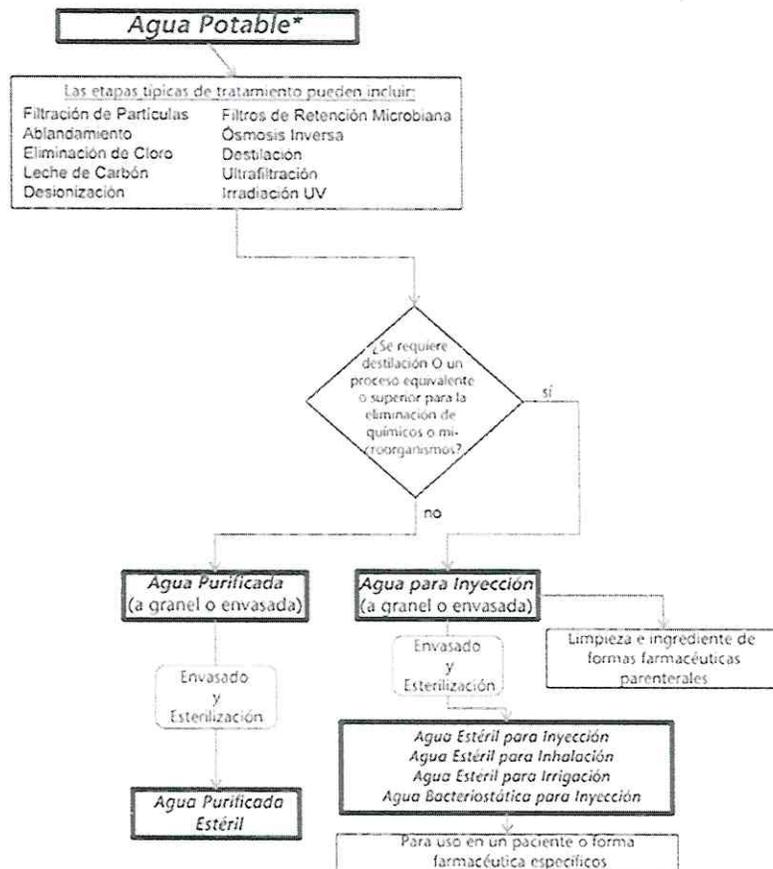


Figura 1. Agua para usos farmacéuticos (Adaptación USP online. consultada en noviembre de 2021).

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

#### **3.1 Generalidades**

- 3.1.1 Los siguientes requisitos se refieren al agua procesada, almacenada y distribuida a granel. No cubren la especificación del agua formulada para la administración al paciente como especialidad farmacéutica.

#### **3.2 Agua Potable**

- 3.2.1 Es responsabilidad del productor farmacéutico, asegurarse que el agua de origen que se suministra a su sistema de tratamiento de agua purificada (PW) cumpla con los requisitos adecuados de agua potable; según la Norma Chilena NCh 409/1. Of2005 o la que la reemplace. Puede haber situaciones en las que el sistema de tratamiento del agua se utilice primero para conseguir la calidad de agua potable y posteriormente agua purificada. En estas situaciones, y para efectos del control del sistema de agua debe identificarse y analizarse desde el punto en el que se alcanza la calidad de agua potable.
- 3.2.2 Si el agua potable se utiliza directamente como agua de alimentación para la producción de calidades superiores de agua purificada, el productor farmacéutico debe asegurarse que cumple con las especificaciones del caso y además debe realizar periódicamente pruebas para confirmar que la calidad del agua cumple las especificaciones, con una frecuencia al menos mensual para los controles de tipo microbiológicos y trimestral, como mínimo, para la evaluación de los demás parámetros.
- 3.2.3 El agua potable se puede usar en las primeras etapas de limpieza de los equipos de fabricación farmacéutica y de componentes en contacto con los productos.

#### **3.3 Agua purificada a granel**

- 3.3.1 El agua purificada se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, como por ejemplo la limpieza de componentes y equipos que entran en contacto con el producto no parenteral.
- 3.3.2 El agua purificada a granel debe obtenerse a partir de una fuente de agua potable de calidad acorde a lo establecido en la normativa nacional. Debe cumplir las especificaciones de calidad establecidas en las farmacopeas vigentes, actualizadas y reconocidas como oficiales en Chile en cuanto a pureza química, iónica, orgánica y microbiológica, y si se utiliza como materia prima/excipiente en la elaboración de productos farmacéuticos, con las especificaciones de calidad declaradas en el registro sanitario de dichos productos. Se deben establecer límites de acción y de alerta adecuados para los atributos de calidad. También debe protegerse de la recontaminación y de la proliferación microbiana. El agua puede obtenerse por diferentes métodos, como por ejemplo una combinación de ósmosis inversa (OI), OI/electrodesionización (EDI) y compresión de vapor (CV). Los niveles de alerta para el sistema de agua deben determinarse a partir del conocimiento y desempeño del sistema y no están especificados en las farmacopeas.
- 3.3.3 Los sistemas de agua purificada se deben validar para producir y distribuir agua de calidad microbiológica y química aceptable, de manera confiable y regular. Los sistemas de agua purificada que operan en condiciones ambientales son propensos a formar biopelículas de microorganismos que pueden ser fuente de niveles indeseables de endotoxinas o microorganismos en el agua. Estos sistemas de agua purificada mantenidos a temperatura ambiental requieren una frecuente desinfección, higienización y monitoreo microbiológico para asegurar que el agua que llega a los puntos de uso tenga una calidad microbiológica apropiada.

#### **3.4 Agua altamente purificada a granel**

- 3.4.1 El agua altamente purificada a granel debe obtenerse a partir de agua potable de calidad acorde a lo establecido en la normativa nacional. Este tipo de agua sólo se encuentra descrito en la Farmacopea Europea. Este grado de agua debe cumplir la misma

especificación de calidad que el agua para inyecciones, incluido el límite de endotoxinas, aun cuando el proceso de tratamiento y obtención sea diferente. Los métodos de producción actuales incluyen, por ejemplo, la ósmosis inversa de doble paso junto con otras técnicas adecuadas como la ultrafiltración y la desionización.

3.4.2 Esta agua debe estar protegida de la recontaminación y de la proliferación microbiana.

### 3.5 Agua a granel para inyecciones

3.5.1 El agua a granel para inyecciones debe obtenerse a partir de agua potable (normalmente con tratamiento adicional) o de agua purificada. Esta agua no es agua estéril y no es agua en una forma farmacéutica de dosificación final. Es un producto intermedio a granel y adecuado para ser utilizado como materia prima durante la elaboración de un producto farmacéutico.

3.5.2 Algunas farmacopeas imponen restricciones a las técnicas de purificación permitidas como parte de la especificación de esta agua.

3.5.3 Esta agua debería ser obtenida por destilación o termocompresión como último paso de purificación. En caso de ser obtenida por ósmosis inversa de doble paso, al ser un sistema de obtención a baja temperatura y considerando que la filtración a través de las membranas no es absoluta, el sistema debe estar acoplado, de ser necesario, con otras técnicas apropiadas tales como electro-desionización, ultrafiltración o nanofiltración para controlar la contaminación microbiana y eliminar partículas de tamaño pequeño, además de la instalación de un intercambiador de calor inmediatamente después para mantener el agua a una temperatura mayor a 70°C.

3.5.4 Esta agua debe cumplir con las especificaciones de calidad establecidas en las farmacopeas oficiales en el país en cuanto a pureza química y microbiológica (incluido el nivel de endotoxinas bacterianas) con los límites de acción y límites de alerta. Asimismo, deberá cumplir con las exigencias, controles y acciones que determine el Instituto de Salud Pública, mediante resolución fundada.

3.5.5 Esta agua debe estar protegida de la recontaminación y de la proliferación microbiana.

3.5.6 Esta agua se emplea como un excipiente en la producción de preparaciones parenterales y en otras preparaciones en las que se debe controlar el contenido de endotoxinas, así como en otras aplicaciones farmacéuticas, como por ejemplo la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto parenteral.

3.5.7 La calidad mínima del agua de entrada para la producción de esta agua es la del agua potable según la normativa nacional, y debe someterse a tratamiento para hacerla adecuada para las etapas de purificación finales subsiguientes, tales como destilación (o cualquier otro proceso validado que se emplee, conforme a la monografía). Dado que las endotoxinas son producidas por tipos de microorganismos proclives a habitar en los sistemas de agua, los equipos y los procedimientos usados por el sistema para purificar, almacenar y distribuir esta agua deben estar diseñados para controlar la contaminación microbiana, así como para eliminar las endotoxinas que ingresan desde el agua de entrada. Se deben validar los sistemas para producir y distribuir esta agua.

### 3.6 Otros tipos de aguas

3.6.1 Cuando un proceso específico requiera un grado no farmacopeico de agua, su especificación debe estar documentada y autorizada en el sistema de calidad del productor farmacéutico. Como mínimo, debe cumplir los requisitos de la farmacopea relativos al grado de agua de uso farmacéutico requerido para el tipo de forma farmacéutica o etapa de proceso.

#### 3.6.2 Vapor puro

- El vapor puro o su condensado se usan en contacto directo con el producto y las superficies de equipos y materiales, como por ejemplo durante su preparación,

esterilización o limpieza, cuando no se usan otros procesos para eliminar residuos de impurezas.

- La calidad mínima del agua de entrada para la producción de vapor puro es la del agua potable. Las fuentes de contaminantes indeseables en el vapor puro pueden provenir de gotitas de agua del suministro arrastradas desde el punto de entrada, de aditivos anticorrosión del vapor o de residuos provenientes del sistema de producción y distribución del vapor en sí. Las pruebas químicas deben detectar la mayoría de los contaminantes que pudieran provenir de estas fuentes. Si un producto y/o material se expone a vapor puro y está destinado al uso parenteral u otras aplicaciones en las que el contenido pirogénico debe controlarse, el vapor puro también debe cumplir con la especificación para la prueba de endotoxinas bacterianas.
- Estos atributos de pureza se miden en el condensado más que en el vapor en sí. Esto, por supuesto, confiere una gran importancia a la limpieza del proceso de generación y recolección del condensado de vapor puro, ya que este proceso no debe tener un impacto adverso sobre la calidad del líquido condensado resultante.
- Debido a que el vapor puro es letal para los microorganismos, no es necesario monitorear el control microbiano dentro de un sistema de vapor. Ello sin perjuicio de los controles indicados en el punto 4.6 referidos a la calidad microbiológica del vapor que tiene contacto con el producto o equipo de preparación, una vez que se ha condensado.

#### **4. Aplicación de tipos específicos de agua según los procesos y las formas de dosificación.**

- 4.1 En el registro sanitario de cada producto farmacéutico se debe especificar el grado de agua que debe utilizarse durante la fabricación de las diferentes formas farmacéuticas o para las diferentes etapas como preparación, síntesis, fabricación o formulación.
- 4.2 El grado de agua utilizado debe tener en cuenta la naturaleza y el uso esperado del producto intermedio o terminado y la fase del proceso de fabricación en que se utiliza.
- 4.3 El agua altamente purificada a granel puede ser adecuada para ciertos procesos farmacéuticos que requieran agua de alta calidad, pero que no exigen que se sigan los métodos de producción de agua para inyecciones especificados en las monografías de las farmacopeas.
- 4.4 El agua a granel para inyecciones debe utilizarse en la fabricación de productos y principios activos estériles para disolver o diluir sustancias o preparados durante la fabricación de parenterales, y para fabricar agua estéril para inyección.
- 4.5 El agua a granel para inyecciones también debe utilizarse para el enjuague final después de la limpieza de equipos y componentes que entran en contacto con productos inyectables, así como para el enjuague final en un proceso de lavado en el que no se puede aplicar ningún proceso posterior de despirogenización térmica o química.
- 4.6 Cuando el vapor tenga contacto con el producto inyectable o con el equipo de preparación del producto, éste, una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones de agua a granel para inyecciones.

#### **5. Sistemas de purificación de agua**

##### **5.1 Consideraciones generales**

- 5.1.1 Los fabricantes de productos farmacéuticos deben aplicar los actuales principios de gestión de riesgos de calidad ("QRM", por sus siglas en inglés) al seleccionar y utilizar los sistemas de purificación de agua adecuados. Se debe utilizar un método adecuado para la producción de agua purificada.



- 5.1.2 Se deben identificar y evaluar los riesgos y controles para cada etapa de la producción, almacenamiento, distribución, uso y monitoreo de los sistemas de purificación de agua, incluidos los sistemas informáticos utilizados para su producción, control y monitoreo.
- 5.1.3 La gestión de riesgos debe ser parte continua del proceso de gestión de calidad para los sistemas de purificación de agua. Se debe implementar un mecanismo para revisar o monitorear los eventos asociados con la producción, el almacenamiento, la distribución y el uso de agua purificada.
- 5.1.4 Los componentes de los sistemas de agua, incluidos, entre otros, las tuberías, válvulas y accesorios, juntas, diafragmas e instrumentos, deben ser apropiadas y seguir siendo adecuadas durante todas las condiciones del funcionamiento, como la temperatura y la presión del sistema en reposo, en funcionamiento y durante la higienización. Los materiales de construcción deberán ser de calidad adecuada.
- 5.1.5 Las especificaciones de agua para uso farmacéutico que se encuentran descritas en las farmacopeas no definen los métodos de purificación de agua, excepto para el agua a granel para inyecciones.
- 5.1.6 El método de purificación de agua elegido o la secuencia de pasos de purificación debe ser apropiado para el uso requerido. Se debe tener en cuenta lo siguiente al seleccionar el método de tratamiento del agua:
- la especificación final de calidad del agua;
  - la cantidad de agua que necesita el usuario;
  - la calidad del agua de alimentación disponible y su variación en el tiempo (cambios estacionales);
  - la disponibilidad de instalaciones de apoyo adecuadas para la conexión del sistema (agua sin tratamiento, electricidad, vapor de calefacción, agua refrigerada, aire comprimido, sistema de desagüe, aire extraído);
  - la estrategia de desinfección;
  - la disponibilidad de equipos de tratamiento de agua en el mercado;
  - la fiabilidad y robustez de los equipos de tratamiento de agua en funcionamiento;
  - el rendimiento o la eficacia del sistema de purificación;
  - la capacidad de apoyar y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua;
  - la continuidad del uso operativo considerando horas/días, días/años y el tiempo de inactividad previsto;
  - los costes totales del ciclo de vida (capital y funcionamiento, incluyendo mantenimiento).
- 5.1.7 Las especificaciones de los equipos de purificación de agua y de los sistemas de almacenamiento y distribución deben tener en cuenta lo siguiente:
- la ubicación de la sala de máquinas o donde se encuentra la planta de agua;
  - las temperaturas extremas a las que estará expuesto el sistema;
  - el riesgo de contaminación por lixiviados de los materiales de contacto;
  - el impacto adverso del contacto con materiales adsorbentes;
  - el diseño sanitario, cuando sea necesario;
  - la resistencia a la corrosión;
  - la ausencia de fugas;
  - una configuración del sistema que evite la proliferación de organismos microbiológicos;
  - la tolerancia a los agentes de limpieza y desinfección (térmicos y/o químicos);
  - la estrategia de desinfección;
  - los requisitos de capacidad y rendimiento del sistema;
  - la provisión de todos los instrumentos necesarios, pruebas y puntos de muestreo que permitan el control de todos los parámetros críticos de calidad del sistema completo.
- 5.1.8 El diseño, la configuración y la disposición de los equipos de purificación de agua y de los sistemas de almacenamiento y distribución también deben tener en cuenta las siguientes consideraciones físicas:
- la capacidad para la toma de muestras;

- el espacio disponible para la instalación;
- las cargas estructurales de los edificios;
- la provisión de un acceso adecuado para el mantenimiento;
- la capacidad de manipular con seguridad los productos químicos de regeneración y desinfección.

## 5.2 Producción de agua potable

Se debe garantizar una calidad adecuada del agua potable. Deben realizarse pruebas para garantizar que el agua suministrada sea de calidad potable. Cuando sea necesario, la calidad requerida puede lograrse mediante el procesamiento en el sitio de uso.

- 5.2.1 Los procesos típicos empleados para potabilización de agua incluyen:
- desalinización;
  - filtración;
  - ablandamiento;
  - desinfección (por ejemplo, mediante inyección de hipoclorito de sodio (cloro) u ozono);
  - eliminación de hierro (ferroso);
  - precipitación;
  - reducción de la concentración de materiales inorgánicos y/u orgánicos específicos.
- 5.2.2 La calidad del agua potable debe controlarse de forma rutinaria para tener en cuenta los cambios ambientales, estacionales o de suministro que repercuten en la calidad del agua de origen.
- 5.2.3 Es responsabilidad del establecimiento farmacéutico asegurarse que la fuente de agua que se suministra al sistema de tratamiento de agua purificada cumpla con los requisitos de agua potable adecuados. En estas situaciones, se debe identificar el punto en el que se logra la calidad del agua potable y, posteriormente, tomar una muestra de agua y analizarla a intervalos definidos.
- 5.2.4 Se debe considerar la realización de pruebas adicionales si se produce algún cambio en la fuente de agua sin tratar, en las técnicas de tratamiento o en la configuración del sistema.
- 5.2.5 Se deben realizar estudios de tendencias para identificar estos cambios. Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero sigue estando dentro de las especificaciones, debe revisarse el uso directo de esta agua como agua de uso farmacéutico, o como agua de alimentación para las etapas de tratamiento posteriores. El resultado de esta revisión debe documentarse.
- 5.2.6 Cuando el agua potable procede de un sistema "interno" de tratamiento del agua sin tratar, deben documentarse las etapas de tratamiento del agua utilizadas y la configuración del sistema. Los cambios en el sistema o en su operación y funcionamiento no deben realizarse hasta que se haya completado una revisión y el cambio haya sido aprobado por el Jefe de Aseguramiento de la Calidad o el personal calificado responsable bajo su supervigilancia de acuerdo con los procedimientos de control de cambios.
- Respecto a la revisión y calificación se deberán seguir los lineamientos indicados en el numeral 5.2.8 de esta norma.
- 5.2.7 Cuando el agua potable sea almacenada y distribuida por el usuario, los sistemas de almacenamiento no deben permitir la degradación de la calidad del agua antes de su uso. Después de cualquier almacenamiento, deberá realizarse un análisis rutinario de acuerdo con un método definido. Cuando se almacene y distribuya agua, el diseño y el funcionamiento del sistema deben garantizar una rotación o recirculación del agua almacenada suficiente para evitar el estancamiento.
- 5.2.8 El sistema de agua potable se considera un "sistema de impacto indirecto" y no necesita ser calificado; pero si controlado en lo que respecta a su producto.

- 5.2.9 El agua potable que es obtenida a granel y transportada al usuario por camiones cisterna presenta problemas y riesgos adicionales que no están asociados al agua potable suministrada por tuberías. Debe realizarse la evaluación del proveedor y verificarse las actividades autorizadas/certificadas, incluida la confirmación de la aceptabilidad del vehículo de transporte. Esta actividad debe llevarse a cabo de forma similar a la utilizada para cualquier otro material de partida y el usuario debe mantener la documentación correspondiente.
- 5.2.10 Los equipos y sistemas utilizados para la producción de agua potable deben ser capaces de drenarse y desinfectarse. Los depósitos de almacenamiento deben estar cerrados con ventilación debidamente protegida, deben permitir la inspección visual, el drenaje y la sanitización. Las tuberías del lazo de distribución deben poder drenarse o purgarse y desinfectarse.
- 5.2.11 Debe prestarse especial atención al control de la contaminación microbiológica de los filtros de arena, los filtros de carbón y los ablandadores de agua. Una vez que los microorganismos infectan un sistema, la contaminación puede formar rápidamente biocapas (biofilms) y extenderse por todo el sistema. Según el caso, se deben considerar técnicas para controlar la contaminación, como el lavado a contracorriente o en retroceso, la sanitización química y/o térmica y la regeneración frecuente.

### 5.3 Producción de agua purificada

- 5.3.1 Los establecimientos farmacéuticos deben aplicar los principios vigentes de gestión de riesgos de calidad al seleccionar y utilizar los sistemas de purificación de agua.
- 5.3.2 Se deben identificar los riesgos y controles para cada etapa de la producción, almacenamiento, distribución, uso y monitoreo de agua purificada.
- 5.3.3 Los riesgos identificados deben evaluarse para determinar el alcance y la extensión de la validación y calificación del sistema, incluidos los sistemas computarizados utilizados para la producción, control y monitoreo.
- 5.3.4 La gestión de riesgos debe ser una parte continua del proceso de gestión de la calidad del agua purificada. Se debe implementar un mecanismo para revisar o monitorear eventos asociados con su producción, almacenamiento, distribución y uso.
- 5.3.5 Se deben seguir los procedimientos para gestionar cambios y desviaciones. Cuando corresponda, deben llevarse a cabo evaluaciones apropiadas de riesgo e impacto, de tal manera que se gestionen apropiadamente los cambios y desviaciones.
- 5.3.6 Para reducir los riesgos asociados a la producción, almacenamiento y distribución del agua, y teniendo en cuenta las propiedades y el uso, es esencial:
- garantizar un diseño, instalación, funcionamiento y mantenimiento de los sistemas de pretratamiento, tratamiento, almacenamiento y almacenamiento y distribución;
  - realizar de forma continua o periódica la higienización;
  - tomar las medidas adecuadas para minimizar la contaminación química y contaminación microbiana; y
  - reducir al mínimo la proliferación microbiana y la formación de endotoxinas, cuando proceda.
- 5.3.7 Se debe utilizar un método, técnica de purificación o secuencia de técnicas calificadas para preparar agua purificada. El agua purificada se produce habitualmente mediante procesos de intercambio iónico, ósmosis reversa, ultrafiltración y/o electrodesionización y destilación. El sistema de purificación de agua elegido, el método o la secuencia de pasos de purificación deben ser apropiados para asegurar la producción de agua del grado requerido.
- 5.3.8 En base al resultado de la evaluación de riesgos, al momento de seleccionar y configurar un sistema de purificación de agua o de definir las especificaciones de los requisitos del usuario, se debe considerar al menos lo siguiente:
- la calidad del agua de alimentación y su variación estacional;

- la cantidad mínima, media y máxima de agua requerida por el usuario;
- la especificación de calidad del agua requerida;
- la secuencia de las etapas de purificación requeridas;
- el consumo de energía;
- la extensión del pre-tratamiento requerido para proteger las etapas finales de purificación;
- la optimización del desempeño, incluido el rendimiento y la eficiencia del sistema en cada etapa del proceso de tratamiento;
- la capacidad de suministrar soporte y mantenimiento adecuada al equipo o sistema de purificación de agua;
- la continuidad del uso operativo considerando horas/días/años y el tiempo de inactividad planificado;
- el ciclo de vida total del sistema incluyendo capital, operación y mantenimiento;
- los puntos de muestreo adecuadamente ubicados y diseñados de manera que se evite la contaminación potencial;
- la estrategia de desinfección; y
- las etapas del proceso con la instrumentación adecuada para medir parámetros como el flujo, la presión, la temperatura, la conductividad, el pH y el carbono orgánico total.

5.3.9 Las especificaciones para los equipos de purificación y los sistemas de almacenamiento y distribución de agua deben tener en cuenta al menos lo siguiente:

- la ubicación de la sala de máquinas;
- las temperaturas extremas que encontrará el sistema;
- el riesgo de contaminación, por ejemplo, de los materiales de contacto y el medio ambiente;
- el impacto adverso de los materiales de contacto adsorbentes;
- el diseño higiénico o sanitario, cuando sea necesario;
- la resistencia a la corrosión;
- la ausencia de fugas;
- la configuración del sistema para evitar o minimizar la proliferación de organismos microbiológicos;
- la tolerancia a los agentes de limpieza y desinfección (térmicos y/o químicos);
- la estrategia de desinfección;
- la capacidad del sistema y los requisitos de producción; y
- la provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de prueba y muestreo para permitir el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad relevantes del sistema completo.

5.3.10 Los sistemas de agua purificada a temperatura ambiente, como el intercambio iónico, la ósmosis reversa y la ultrafiltración, son especialmente susceptibles de sufrir contaminación microbiana, sobre todo cuando el equipo está estático durante los periodos en los que la demanda de agua es baja o nula. Es esencial tener en cuenta los mecanismos de control microbiano y de desinfección.

Se deben definir los métodos de desinfección de cada etapa de purificación incluyendo la verificación de la eliminación de los agentes utilizados. Debe haber pruebas documentadas de su eficacia.

5.3.11 Se debe considerar lo siguiente:

- mantener un flujo mínimo a través del sistema de generación de agua en todo momento; exceptuándose exclusivamente durante mantenciones, desinfección del sistema u otro caso debidamente justificado;
- control de la temperatura en el sistema mediante intercambiadores de calor o enfriamiento de la sala de máquinas para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor orientativo < 25 °C);
- suministro de desinfección ultravioleta;
- selección de componentes para tratamiento de agua que puedan ser desinfectados térmicamente de forma periódica;
- aplicación de desinfección química (incluyendo agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético); y
- desinfección térmica a más de 70 °C.

## **5.4 Producción de agua altamente purificada**

- 5.4.1 El agua altamente purificada puede producirse mediante ósmosis reversa de doble paso unida a la ultrafiltración o mediante cualquier otra técnica de purificación calificada o secuencia de técnicas adecuada.
- 5.4.2 Las orientaciones de la sección 5.3 para agua purificada son igualmente aplicables al agua altamente purificada.

## **5.5 Producción de agua para inyección(es)**

- 5.5.1 La destilación es la técnica de preferencia para la producción de agua para inyección, basada en el cambio de fase, y en algunos casos, el funcionamiento a alta temperatura del equipo de proceso.
- 5.5.2 Al momento de diseñar un sistema de purificación de agua y de definir las especificaciones de requerimiento de usuario se debe tener en cuenta lo siguiente:
- la calidad del agua de alimentación;
  - la especificación de calidad del agua requerida;
  - la cantidad de agua requerida;
  - el tamaño óptimo del generador o generadores con control variable para evitar ciclos de arranque/parada demasiado frecuentes;
  - funciones de purga y vaciado; y
  - el enfriamiento del ducto de ventilación para evitar la entrada de contaminación.
- 5.5.3 Las orientaciones sobre la configuración del sistema proporcionadas en la sección 5.3 para el agua purificada son aplicables al agua para inyección.

## **6. Sistema de almacenamiento y distribución de agua**

Esta sección se aplica a los sistemas de agua para uso farmacéutico, de agua purificada, de agua altamente purificada a granel y de agua para inyección a granel. El sistema de almacenamiento y distribución de agua debe trabajar en conjunto con la planta de purificación para garantizar el suministro de agua de calidad consistente a los puntos de uso y para asegurar el funcionamiento óptimo del equipo de purificación de agua.

### **6.1 General**

- 6.1.1 El sistema de almacenamiento y distribución debe ser considerado como una parte clave de todo el sistema y debe ser diseñado para estar completamente integrado con los componentes del sistema de purificación de agua.
- 6.1.2 Una vez que el agua ha sido purificada mediante un método adecuado, puede utilizarse directamente o, más frecuentemente, se almacenará en un recipiente para su posterior distribución a los puntos de uso.
- 6.1.3 Los sistemas de almacenamiento y distribución deben estar diseñados e implementados para evitar la proliferación microbiana y la recontaminación del agua después del tratamiento (agua purificada, agua altamente purificada y agua para inyección). Deben someterse a una combinación de controles y monitoreo en línea y fuera de línea, para garantizar que se mantienen las especificaciones apropiadas para el agua.

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

- 6.2.1 Esta sección se aplica a los equipos de generación de agua purificada, agua altamente purificada a granel y agua para inyección a granel, y a los sistemas de almacenamiento y distribución asociados.
- 6.2.2 Los materiales que entran en contacto con el agua para uso farmacéutico, incluidas las tuberías, las válvulas y los accesorios, las uniones, los diafragmas y los instrumentos, deben seleccionarse para satisfacer los siguientes objetivos:

- Compatibilidad: La compatibilidad e idoneidad de los materiales debe abarcar toda la gama de temperaturas de trabajo y los posibles productos químicos que entrarán en contacto con el sistema en reposo, en funcionamiento y durante la desinfección.
  - Prevención de la lixiviación: Todos los materiales que entren en contacto con agua para uso farmacéutico no deben ser lixiviables en el rango de temperaturas de trabajo y condiciones de desinfección del sistema.
  - Resistencia a la corrosión: considerando que el agua purificada, el agua altamente purificada a granel y el agua para inyección a granel son altamente corrosivas.
- 6.2.3 Para evitar la falla del sistema y la contaminación del agua, los materiales seleccionados deben ser adecuados, los métodos de unión deben ser cuidadosamente controlados y todos los accesorios y componentes deben ser compatibles con las tuberías utilizadas. Los materiales, como el acero inoxidable, deben cumplir con especificaciones sanitarias adecuadas para los sistemas de agua para uso farmacéutico.
- 6.2.4 Si se utiliza acero inoxidable, debe ser al menos de grado 316. En general, es preferible 316L o un grado superior de acero inoxidable.
- 6.2.5 Si se utiliza acero inoxidable, el sistema debe ser pasivado (formación de una película relativamente inerte sobre la superficie de un material, que lo protege en contra de la acción de agentes externos), después de la instalación inicial o después de una modificación significativa. Cuando se lleve a cabo la pasivación acelerada, el sistema debe limpiarse a fondo primero y el proceso de pasivación debe llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento documentado claramente definido que incluya la solución a utilizar, su concentración, la temperatura y el tiempo de contacto.
- 6.2.6 Además, en el diseño del sistema, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:
- Acabado interior liso: Una vez que el agua ha sido purificada es susceptible de contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de biopelículas (biofilms) cuando se emplea el almacenamiento y la distribución en frío. Las superficies internas lisas ayudan a evitar rugosidades y grietas en el sistema de agua para uso farmacéutico. Las grietas pueden ser fuente de contaminación por la posible acumulación de microorganismos y la formación de biopelículas. Las grietas también suelen ser lugares donde puede comenzar la corrosión. El acabado interno del material debe tener una rugosidad superficial media aritmética no superior a 0,8 micrómetros (Ra). Cuando se utiliza acero inoxidable, se pueden emplear técnicas de pulido mecánico y electrolítico. El electropulido mejora la resistencia del material de acero inoxidable a la corrosión superficial.
  - Las uniones: Los materiales del sistema seleccionado deben unirse fácilmente por soldadura y de manera controlada. Los sistemas de acero inoxidable deben soldarse orbitalmente, con soldaduras manuales cuando sea necesario. La soldabilidad entre materiales debe demostrarse con el mantenimiento de la calidad de la soldadura a través de un proceso definido. La documentación de dicho sistema debe conservarse. El control del proceso debe incluir, como mínimo, la calificación del operario y su acreditación, la configuración de la soldadura, los trabajos de prueba de las piezas, pruebas de la calidad del gas utilizado, registro de calibración de la máquina de soldar, identificación de la soldadura y números de calor, y registros de todas las soldaduras (registros, fotografías o videos) e inspección visual de una proporción definida de soldaduras, por ejemplo 100% de soldaduras manuales, 10% de soldaduras automáticas.
  - Diseño de bridas, uniones y válvulas: Cuando se utilicen bridas, uniones o válvulas, éstas deberán tener un diseño higiénico o sanitario. Deben evitarse las conexiones roscadas. Los sistemas de fluoruro de polivinilideno o difluoruro de polivinilideno (PVDF) deben unirse por fusión e inspeccionarse visualmente.
  - Las válvulas de muestreo, instaladas generalmente entre las etapas del proceso y en el retorno del lazo de distribución, deben ser de tipo sanitario con una rugosidad superficial de 1.0 micrómetro (Ra) o menos para sistemas de agua purificada y de agua para inyección. Deben realizarse controles adecuados para garantizar que se utilicen las juntas y los diafragmas correctos y que se ajusten y aprieten correctamente.

- El sistema debe instalarse para promover la capacidad de drenaje con una pendiente mínima recomendada de 1/100.
- Documentación: Los documentos deben proporcionar evidencia de los componentes y la calificación del sistema. Todos los componentes del sistema deben estar completamente documentados y estar respaldados por documentos originales o copias de los certificados de materiales. Estos incluyen, según corresponda, dibujos, certificados de conformidad para materiales de construcción, registros de pruebas realizadas en el sitio, registros de las soldaduras/uniones, certificados de calibración, registros de pruebas de presión del sistema y registros de pasivación.
- Materiales: Los materiales adecuados que pueden considerarse para los elementos sanitarios del sistema incluyen el acero inoxidable 316L (bajo en carbono), el polipropileno, el difluoruro de polivinilideno y el perfluoroalcoxi. La elección del material debe tener en cuenta el método de desinfección prevista. Otros materiales, como el cloruro de polivinilo no plastificado (uPVC) pueden utilizarse en equipos de tratamiento diseñados para aguas menos puras, como los intercambiadores de iones y los ablandadores.

6.2.7 Ninguno de los materiales que entran en contacto con el agua para uso farmacéutico debe contener productos químicos que puedan ser extraídos por el agua. Los plásticos no deben ser tóxicos y deben ser compatibles con todos los productos químicos utilizados. Deben estar fabricados con materiales que cumplan al menos las normas mínimas de calidad alimentaria. Sus características químicas y biológicas deben cumplir las especificaciones o recomendaciones pertinentes de la farmacopea.

6.2.8 Deben tomarse precauciones para definir los límites operativos de las zonas en las que se reduce la circulación del agua y no se puede conseguir un flujo turbulento. Deben definirse los caudales mínimos y los volúmenes de cambio.

### 6.3 Desinfección del sistema y control de la carga biológica

6.3.1 Los equipos de tratamiento de agua y los sistemas de almacenamiento y distribución utilizados para el agua purificada, agua altamente purificada a granel y agua para inyección a granel, deben permitir el control de la proliferación de organismos microbiológicos durante su uso normal, así como el uso de técnicas para sanitizar el sistema después de una intervención de mantenimiento o modificación.

6.3.2. Los controles pueden incluir el uso de procedimientos de desinfección química y/o térmica según corresponda para los sistemas de producción, almacenamiento y distribución. El procedimiento y las condiciones utilizados (como tiempos y temperaturas, así como la frecuencia), deben definirse y, mediante la validación respectiva, demostrarse que son efectivos para desinfectar todas las partes relevantes del sistema, lo que deberá estar debidamente documentado para ser presentado en caso de auditoría o fiscalización. Las técnicas empleadas deben considerarse durante la etapa de diseño del sistema y deben tener en cuenta la interdependencia entre los materiales y las técnicas de desinfección, ya que el procedimiento y la técnica pueden afectar los componentes y materiales de construcción

Para efectos de realizar las acciones señaladas, podrán seguirse los lineamientos contenidos en el Capítulo <1231> (puntos 5.3 y 5.3.2) de la USP u otros lineamientos contenidos en las farmacopeas oficialmente reconocidas en Chile.

6.3.3 Los sistemas que funcionan y se mantienen a temperaturas elevadas (por ejemplo, > 70°C) son generalmente menos susceptibles a la contaminación microbiológica que los sistemas que se mantienen a temperaturas más bajas. Cuando se requieren temperaturas más bajas debido a los procesos de tratamiento del agua empleados o los requisitos de temperatura del agua en uso, deben tomarse precauciones especiales para evitar la entrada y la proliferación de contaminantes microbiológicos (véase el apartado 6.4.3).

6.3.4 Cuando la desinfección química de los sistemas de agua sea parte del programa de control de biocontaminación, se debe seguir un procedimiento validado para asegurar

que el proceso de desinfección seleccionado sea efectivo y que el agente desinfectante se haya eliminado de manera efectiva.

6.3.5 Deben mantenerse registros de las desinfecciones realizadas.

6.3.6 Otras técnicas de control a considerar pueden incluir:

- El mantenimiento de una circulación continua de agua manteniendo un flujo turbulento evidenciado, por ejemplo, por un número de Reynolds  $> 4000$ .
- Garantizar un diseño higiénico, incluido el uso de válvulas de diafragma sin piernas muertas cuando sea posible, y minimizar las piernas muertas en otros lugares. Se deben medir y calcular las áreas de posibles piernas muertas.
- Instalación de tuberías de manera que permitan un drenaje completo, si es necesario. Una cifra orientativa para la pendiente es no inferior a 1/100.
- Considerar el uso de lámparas ultravioleta en el sistema donde sea necesario con monitoreo independiente.
- Desinfección del sistema a una temperatura elevada (por ejemplo,  $> 70^{\circ}\text{C}$ ).

## 6.4 Requisitos de los recipientes de almacenamiento

### 6.4.1 General

6.4.1.1 Los recipientes de almacenamiento deben ser apropiados para el uso previsto. El diseño y el tamaño del recipiente deben asegurar el drenaje del agua del recipiente, cuando sea necesario, y el uso de materiales de construcción adecuados. Además, se debe tener en cuenta lo indicado en los siguientes puntos.

### 6.4.2 Capacidad

6.4.2.1 La capacidad del recipiente de almacenamiento debe determinarse sobre la base de los siguientes requisitos:

- Es necesario proporcionar una capacidad de amortiguación entre la tasa de generación en estado estacionario de los equipos de tratamiento de agua y la demanda simultánea potencialmente variable de los puntos de uso.
- El equipo de tratamiento de agua debe poder funcionar de forma continua durante periodos significativos para evitar la ineficacia y el estrés del equipo que se produce cuando éste se enciende y se apaga con demasiada frecuencia.
- La capacidad debe ser suficiente para proporcionar una reserva temporal a corto plazo en caso de fallas del equipo de tratamiento de agua o incapacidad de producir agua debido a un ciclo de desinfección o regeneración. Al determinar el tamaño de dicha capacidad de reserva, se debe tener en cuenta el suministro de agua suficiente para completar un lote de proceso, una sesión de trabajo, la recirculación del agua para evitar el estancamiento, u otro período lógico de demanda.

### 6.4.3 Consideraciones sobre el control de la contaminación

6.4.3.1 Para un control eficaz de la contaminación hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Al interior del recipiente, el espacio de aire libre en la parte superior de almacenamiento (espacio de cabeza) es una zona de riesgo donde las gotas de agua y el aire pueden entrar en contacto a temperaturas que favorecen la proliferación de organismos microbiológicos. En estos sistemas se debe considerar el uso de dispositivos de pulverización (spray ball) o distribuidores para mojar las superficies durante el funcionamiento normal, y durante la desinfección química y/o térmica.
- Las boquillas y sistemas de spray ball dentro de los recipientes de almacenamiento deben estar configuradas para evitar las zonas muertas en las que se podría albergar la contaminación microbiológica.
- Los filtros de venteo se instalan en los recipientes de almacenamiento para permitir la fluctuación del nivel interno de líquido. Los filtros deben retener bacterias, ser hidrofóbicos e idealmente deben estar configurados para permitir la prueba de integridad in situ a intervalos apropiados. Las pruebas fuera de línea también son aceptables.

- Se debe considerar el uso de filtros de venteo calefaccionados para el almacenamiento continuo a alta temperatura o para los sistemas que utilizan la desinfección térmica periódica, a fin de evitar la condensación dentro de la matriz del filtro que podría conducir a la obstrucción del mismo y al crecimiento microbiano que podría contaminar los recipientes de almacenamiento.
- Cuando los recipientes de almacenamiento dispongan de válvulas de alivio de presión y discos de ruptura, para protegerlos de una baja de presión o sobrepresión, el diseño y material de estos dispositivos deben cumplir con el estándar sanitario indicado en el punto 6.2.
- Los discos de ruptura deben estar provistos de indicadores de ruptura externos para garantizar la detección de la pérdida de integridad del sistema.
- El diseño y desinfección de los indicadores de nivel; el diseño y ubicación de las válvulas, puntos de muestreo y de los dispositivos y sensores de monitoreo; y la necesidad de intercambiadores de calor o recipientes con camisa, cuando se utilicen, deben considerar intercambiadores de calor de doble placa o de doble tubo.

## **6.5 Requerimientos para las cañerías de distribución de agua**

### **6.5.1 General**

- 6.5.1.1 La distribución de agua purificada, agua altamente purificada y agua para inyección debe realizarse mediante un circuito (loop) de tuberías de circulación continua. Debe controlarse la proliferación de contaminantes dentro del tanque de almacenamiento, el circuito de distribución y el retorno. En el caso que se utilicen sistemas unidireccionales sin recirculación, se debe proporcionar una justificación técnica apropiada, así como, implementar medidas sólidas para monitorearlo.
- 6.5.1.2 Como mínimo, y en cualquiera de las configuraciones que se empleen, se deberá considerar lo siguiente:
- Controles para minimizar la proliferación de contaminantes;
  - Materiales de construcción, uniones e impacto como resultado de la desinfección; y
  - El diseño y la ubicación de los dispositivos, sensores e instrumentos como medidores de flujo, conductividad, analizadores de TOC y temperatura.
- 6.5.1.3 No debe utilizarse filtros de retención en el circuito/loop de distribución ni en la salida de los puntos de uso para controlar la contaminación microbiológica. Es probable que estos filtros oculten la contaminación del sistema.
- 6.5.1.4 Los componentes deben estar identificados y rotulados mediante etiquetas. Debe indicarse la dirección del flujo de agua en el sistema.

### **6.5.2 Control de la temperatura e intercambiadores de calor**

- 6.5.2.1 Cuando se empleen intercambiadores de calor para calentar o enfriar el agua para uso farmacéutico dentro de un sistema, deberán tomarse precauciones para evitar que el calentamiento o enfriamiento contaminen el agua. Deben considerarse los tipos más seguros de intercambiadores de calor de placa, de doble tubo, de doble placa y marco, o de tubo y carcasa. Cuando no se utilicen estos tipos de intercambiadores, se puede considerar un enfoque alternativo por el que se mantenga la utilidad y se controle y monitoree a una presión inferior a la del uso rutinario de agua purificada. Este último enfoque no es aplicable en los sistemas de agua para inyección.
- 6.5.2.2 Cuando se utilicen intercambiadores de calor, deben disponerse en circuitos o subcircuitos de circulación continua dentro del sistema para evitar la presencia de agua estancada en los sistemas.
- 6.5.2.3 Cuando se reduzca la temperatura con fines de procesamiento, la reducción debe producirse durante el tiempo mínimo necesario. Los ciclos de enfriamiento y su duración deben ser probados satisfactoriamente durante la calificación del sistema.



### 6.5.3 Bombas de circulación

- 6.5.3.1 Las bombas de circulación deben tener un diseño y material sanitario, concorde a lo indicado en el punto 6.2 y con sellos apropiados que eviten la contaminación del sistema. Cuando se disponga de bombas de reserva, deberán configurarse o administrarse para evitar zonas muertas en las que agua estancada quede atrapada dentro del sistema.
- 6.5.3.2 Debe tenerse en cuenta la prevención de la contaminación en los sistemas en los que se utilizan sistemas de bombas paralelas. No debe quedar agua estancada en una bomba cuando no se esté utilizando.

### 6.5.4 Técnicas de control de la contaminación microbiológica

- 6.5.4.1 Los sistemas de purificación de agua deben ser desinfectados mediante procedimientos químicos y/o térmicos, según corresponda (producción y distribución). El procedimiento y las condiciones utilizadas (como los tiempos y las temperaturas) deben ser apropiados.
- 6.5.4.2 Las siguientes técnicas de control pueden aplicarse solas o en combinación:
- Mantener una circulación continua de flujo turbulento en los sistemas de distribución de agua reduce la propensión a la formación de biofilms. El mantenimiento de la velocidad del diseño del sistema específico debe probarse durante la calificación del sistema y se debe monitorear el mantenimiento de su desempeño satisfactorio. Durante la operación del sistema de distribución, es improbable que las fluctuaciones a corto plazo en el flujo de velocidad causen problemas de contaminación, siempre que no ocurra un cese de flujo, flujo reverso o pérdida de presión;
  - El diseño del sistema debe garantizar la menor longitud posible de las tuberías;
  - Para los sistemas a temperatura ambiente, las tuberías deben estar aisladas de las tuberías calientes adyacentes;
  - Los tramos muertos en las tuberías deben reducirse al mínimo mediante un diseño adecuado y, como guía, las ramificaciones a la válvula del punto de uso no deben superar significativamente en longitud tres veces el diámetro de la línea central, medido desde la pared de la tubería de diámetro interior hasta la línea central de la válvula del punto de uso, ya que puede existir un potencial de estancamiento;
  - Los manómetros deben estar separados del sistema mediante membranas;
  - Se deben utilizar válvulas de diafragma sanitarias;
  - Las tuberías de los sistemas desinfectados con vapor deben tener una pendiente descendente y ser totalmente drenables;
  - El crecimiento de los microorganismos puede ser inhibido por:
    - o fuentes de radiación ultravioleta en las tuberías;
    - o mantener el sistema a altas temperaturas > 70°C (se recomienda entre 70°C y 80°C);
    - o desinfectar el sistema periódicamente con agua caliente (orientación temperatura > 70°C);
    - o desinfectar el sistema periódicamente con agua caliente sobrecalentada o vapor limpio;
    - o desinfección química rutinaria con ozono u otros agentes químicos adecuados. Cuando se utiliza la desinfección química, es esencial probar que el agente químico se ha eliminado antes de utilizar el agua. El ozono puede eliminarse eficazmente utilizando la radiación ultravioleta. En este caso, se debe incluir en la línea un medidor de ozono calibrado y con alarma en caso de presencia de ozono antes de su distribución.

## 7. Consideraciones operativas

### 7.1 Inicio y puesta en marcha (o “commissioning”, del inglés) de los sistemas de agua.

- 7.1.1 Una puesta en marcha y una calificación planificada, bien definida, exitosa y bien documentada es un precursor esencial para el éxito de la validación de los sistemas de agua.
- 7.1.2 El “commissioning” debe incluir la puesta en funcionamiento, la configuración del sistema, los controles, la puesta a punto del circuito (loop) de distribución y el registro de todos los parámetros de rendimiento del sistema. Si se pretende utilizar o hacer referencia a los datos de la puesta en marcha dentro del trabajo de validación, la calidad del trabajo de la puesta en marcha; y de los datos y la documentación asociada debe estar en concordancia con los requisitos del plan de validación. La puesta en marcha no reemplaza la calificación.

### 7.2 Calificación

- 7.2.1 Los sistemas de agua para uso farmacéutico, agua purificada, agua altamente purificada y agua para inyección se consideran sistemas de impacto directo y de calidad crítica que deben ser calificados. La calificación debe cumplir los requerimientos de la calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).
- 7.2.2 Esta norma no define los requisitos estándar para las fases convencionales de calificación DQ, IQ y OQ, sino que se centran en el enfoque particular del PQ que debe realizarse para que los sistemas de agua para uso farmacéutico demuestren su desempeño consistente y confiable. Se debe utilizar un enfoque de tres fases para probar la confiabilidad y solidez del sistema en servicio durante un período de tiempo prolongado.
- 7.2.3 Los análisis del agua potable deben incluirse en el programa de validación y realizarse como parte del control rutinario. El agua potable debe cumplir los requisitos establecidos en la normativa chilena.

**Fase 1.** Tomar muestras y controlar diariamente el agua en el punto de alimentación entrante, después de cada paso de tratamiento y en todos los puntos de muestreo y uso del sistema para verificar su calidad.

Hay que dedicar un periodo de prueba de 2 a 4 semanas para supervisar el sistema intensamente, cuya extensión se determinara de acuerdo al grado de conocimiento y uso del sistema o a su comportamiento previo, con eventos significativos tales como desviaciones de calidad o contaminaciones microbiológicas.

Durante este período, el sistema debe funcionar continuamente sin fallas ni desviaciones de desempeño. Durante este periodo, el agua no se debe utilizar para la fabricación de productos farmacéuticos. Las siguientes actividades deben incluirse en el enfoque de las pruebas:

- Realizar pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido.
- Muestrear y controlar continuamente el agua de alimentación de ingreso diariamente para verificar su calidad.
- Toma de muestras y análisis después de cada paso del proceso de purificación, diariamente.
- Toma de muestras y análisis en cada punto de uso y en otros puntos de muestreo definidos, incluido el punto final del loop de distribución (punto de retorno), diariamente.
- Establecer y verificar rangos de funcionamiento adecuados.
- Generar los procedimientos de funcionamiento, limpieza, desinfección y mantenimiento.
- Usar y ajustar los procedimientos de funcionamiento, limpieza, desinfección y mantenimiento.



- Garantizar y respaldar que la producción y distribución de agua es de la calidad y cantidad requeridas.
- Establecer y verificar los niveles de alerta provisionales.
- Desarrollar y ajustar el procedimiento de manejo de desvíos y contingencias.

**Fase 2.** Tras la finalización satisfactoria de la fase 1, se deberá dedicar un nuevo período de prueba de dos a cuatro semanas para realizar un seguimiento intensivo mientras se implementan todos los procedimientos. El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que en la fase 1. El uso del agua para fines de fabricación durante esta fase puede ser aceptable, siempre que tanto los datos de la calificación de instalación y calificación de operación como los de la fase 1 y fase 2 en curso demuestren una calidad adecuada del agua y el uso sea aprobado por el jefe de aseguramiento de la calidad o personal calificado bajo su supervisión. El enfoque también debería:

- Demostrar un funcionamiento consistente dentro de los rangos establecidos;
- Demostrar una producción y un suministro consistente de agua en cantidad y de calidad requeridas cuando el sistema funciona de acuerdo con los procedimientos.

**Fase 3.** La fase 3 suele durar un año tras la finalización satisfactoria de la fase 2. El agua puede utilizarse para la fabricación de productos farmacéuticos durante esta fase, y tiene los siguientes objetivos:

- Demostrar un rendimiento fiable durante un periodo prolongado;
- Garantizar la evaluación de las variaciones estacionales.

Los puntos de muestreo, las frecuencias de muestreo y los análisis deben reducirse de acuerdo a un plan de monitoreo de rutina normal basado en los procedimientos establecidos y probados, así como de los datos obtenidos durante las fases 1 y 2.

- 7.2.4 Se deben analizar las tendencias que se obtuvieron de los datos, por ejemplo, trimestralmente y se debe realizar una revisión del sistema después de la finalización de la fase 3 como parte de la evaluación de la capacidad de rendimiento y desempeño del sistema. Se deben tomar acciones apropiadas cuando se identifique tal necesidad.
- 7.2.5 Cuando se realizan cambios en sistemas ya existentes y calificados previamente, la duración de las fases, así como los puntos y frecuencias del muestreo, deben basarse en una evaluación de riesgos, la que deberá ser documentada.

### 7.3 Monitoreo continuo del sistema

- 7.3.1 Tras la finalización de la fase 3 del programa de calificación del sistema de agua purificada, deberá realizarse una revisión del sistema. Tras esta revisión, debe establecerse un plan de seguimiento rutinario basado en los resultados de la fase 3.
- 7.3.2 Se debe incluir una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarma debidamente calificados) para el monitoreo de parámetros como el caudal, la presión, la temperatura, la conductividad y el carbono orgánico total, y análisis de muestras fuera de línea (off-line) para comprobar los atributos físicos, químicos y microbiológicos. Las muestras fuera de línea deben tomarse en los puntos de uso y en los puntos de muestreo específicos cuando sea necesario. Todas las muestras de agua deben tomarse utilizando la misma metodología que se detalla en los procedimientos establecidos. Debe haber un procedimiento adecuado de descarga y drenaje

Para el muestreo y los análisis antes indicados podrán seguirse los lineamientos contenidos en el capítulo <1231> de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Con todo, las muestras destinadas a controles microbiológicos para agua purificada deberán tener un volumen mínimo de 100 mL, y de 200 mL tratándose de muestras de agua para inyectables; en ambos casos, los análisis deberán efectuarse, al menos, por el método de filtración de membrana.

- 7.3.3 Deben realizarse pruebas para garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas, las que pueden incluir determinación de la conductividad, pH, metales



pesados, nitratos, carbono orgánico total (TOC) y la calidad microbiológica del agua (recuento bacteriano total, presencia de patógenos específicos y endotoxinas), según proceda y/o se determine mediante resolución fundada del Instituto de Salud Pública de Chile.

- 7.3.4 Los datos de monitoreo deben someterse a un análisis de tendencias a intervalos definidos, por ejemplo, mensual, trimestral y anual (la tendencia debe estar normalmente dentro de  $\pm 3$  sigma y dentro del margen de la especificación técnica empleado). Deben ajustarse los niveles de alerta y acción adecuados basados en los datos históricos notificados.
- 7.3.5 Cualquier tendencia a sobrepasar con frecuencia los límites de alerta debe desencadenar una investigación exhaustiva de la causa raíz, seguida de las acciones correctivas adecuadas. Cuando se produzca contaminación microbiana del agua para inyección, se debe identificar el microorganismo y tomar las medidas del caso.
- 7.3.6 Las desviaciones en la calidad microbiológica del agua producida (por presencia de microorganismos patógenos o no patógenos) deberán comunicarse por parte del productor farmacéutico al Instituto de Salud Pública, en el plazo máximo de dos días corridos después de verificadas. Tratándose de desviaciones asociadas a agua destinada a la producción de medicamentos estériles deberá comunicarse a la referida autoridad los hallazgos tanto de microorganismos patógenos y no patógenos; y, en el caso de agua destinada a su uso en producción de medicamentos no estériles, sólo deberán notificarse los hallazgos de microorganismos patógenos. En todo caso de desviación, el productor farmacéutico iniciará de inmediato la respectiva investigación.

Respecto de lo anterior y en cualquier momento, la autoridad sanitaria podrá requerir mayores antecedentes; solicitar muestras del material y contaminación hallada, o bien realizar la respectiva fiscalización.

En los casos de desviaciones que incorporen los hallazgos de microorganismos patógenos, el Instituto deberá informar inmediatamente al Ministerio de Salud.

#### **7.4 Mantenimiento de los sistemas de agua**

- 7.4.1 Los sistemas de agua para uso farmacéutico deben mantenerse de acuerdo con un programa de mantenimiento aprobado y controlado por el Jefe de Aseguramiento de la Calidad, así como debidamente documentado, que tenga en cuenta lo siguiente:
- la frecuencia definida para los elementos del sistema;
  - el programa de calibración;
  - los procedimientos operativos para tareas específicas;
  - el control de los repuestos aprobados;
  - mantenimiento preventivo y emisión de un plan e instrucciones claras de mantenimiento, incluida la limpieza después del mantenimiento;
  - revisión y aprobación de los sistemas para su uso al finalizar el trabajo;
  - registro y revisión de los problemas y fallas durante el mantenimiento.

#### **7.5 Revisiones del sistema**

- 7.5.1 Los sistemas de agua para uso farmacéutico deben ser revisados a intervalos regulares apropiados (p.e. anualmente). El equipo de revisión debe estar formado, a lo menos, por representantes de las áreas de ingeniería, aseguramiento de calidad, microbiología, operaciones y mantenimiento. La revisión debe ser documentada y considerar aspectos como:
- cambios realizados desde la última revisión;
  - el desempeño del sistema;
  - confiabilidad;
  - tendencias de calidad;
  - eventos de fallas e historial de alarmas;
  - investigaciones;
  - resultados fuera de especificaciones y fuera de límites durante el monitoreo;
  - cambios en la instalación;



- documentación actualizada de la instalación;
- bitácoras de mantenimiento y calibración;
- listados de procedimientos de trabajo vigentes;
- evaluar el cumplimiento de los requisitos de BPM vigentes para sistemas de agua para uso farmacéutico;
- registros físicos o electrónicos, como bitácoras, datos electrónicos o similares; y
- la idoneidad del software y del sistema informático vinculado al sistema de agua (supervisión, control y adquisición de datos), incluyendo rastros de auditoría (audit trail), usuarios autorizados con acceso y privilegios.

7.5.2 En el caso de sistemas nuevos, o de sistemas que presenten inestabilidad, se debe evaluar:

- necesidad de investigación;
- acciones correctivas y preventivas (CAPA);
- calificación (DQ, prueba de aceptación en fábrica (FAT), IQ, prueba de aceptación en el lugar (SAT), OQ, PQ) o documentos de verificación equivalentes, y fases de monitoreo del sistema.

## 8. Inspección de los sistemas de agua

- 8.1 Los usuarios deben considerar la realización de auditorías y autoinspecciones rutinarias a los sistemas de agua establecidos y mantener los registros de esta actividad.
- 8.2 Debe realizarse un recorrido por la planta de generación de agua, el sistema de tratamiento, el sistema de almacenamiento y distribución, y las tuberías visibles (incluidos los puntos de uso) para garantizar que el sistema está diseñado, instalado, calificado, validado, monitoreado y mantenido adecuadamente (por ejemplo, que no hay fugas y que el sistema coincide con el diagrama o dibujo de tuberías e instrumentación).

La siguiente lista incluye la secuencia y los elementos a considerar para una inspección o auditoría del sistema de agua purificada:

- plano actual del sistema de agua en el que se muestren todos los equipos del sistema, desde la entrada del agua potable hasta los puntos de uso, junto con los puntos de muestreo y su codificación;
- diagramas de tuberías aprobados (por ejemplo, ortográficos y/o isométricos);
- plan de muestreo y monitoreo con un diagrama de todos los puntos de muestreo;
- programa de entrenamiento del personal para la toma de muestras y la realización de análisis; junto con el detalle de la metodología correspondiente, debidamente validada o verificada, según proceda;
- establecimiento de niveles de alerta y de acción del monitoreo;
- resultados del monitoreo y la evaluación de las tendencias;
- inspección de la última revisión anual del sistema;
- revisión de cualquier cambio realizado en el sistema desde la última auditoría y comprobación de que se ha aplicado el control de cambios;
- revisión de las desviaciones registradas y su investigación correspondiente, incluyendo el respectivo cierre del proceso;
- inspección general del sistema para comprobar su estado y condición;
- verificación física de que el sistema coincida con los planos y diagramas de las tuberías e instrumentación del sistema;
- revisión de los registros de mantenimiento, averías y reparaciones;
- comprobación de la calibración y verificación de los instrumentos críticos;
- verificación de ausencia de fugas, integridad de filtros de venteo;
- revisión de los procedimientos y registros de desinfección.

## 9. Referencias

1. WHO Guidelines on good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Forty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2012: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 970).



2. WHO Guidelines on good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fifty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2021: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 1033).

