

Sistemas de Purificación de Agua para la Industria Farmacéutica IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN MICROBIOLÓGICA

Dra. Nora L. Rabinovich*

*La Dra Nora L. Rabinovich es actual consultora asociada de GMPhar en temas microbiológicos relacionados con el cumplimiento del GMP en la industria farmacéutica humana/ veterinaria. Ha desarrollado su especialización en el exterior, donde estuvo residiendo casi 15 años. Se ha desempeñado en el área de Control de Calidad y R&D, y participado en validaciones de áreas, sistemas y equipos de plantas de producción, con relevante experiencia en sistemas de purificación de agua/agua para inyectables.

Introducción

A que nos referimos cuando hablamos de AGUA PURIFICADA?

Por lo general creemos equivocadamente que nos referimos a agua con un nivel de filtración superior al que nos provee el municipio.

Pero en verdad PW o AGUA purificada es uno de los principales elementos que compendio de un medicamento.

Es por esto que el sistema de agua purificada es "El corazón de la industria farmacéutica"

Uno de los problemas más frecuentes, particularmente en la empresa mediana y pequeña, es la falta de comprensión de los alcances de esta fase de la validación con los controles de sanitización y mantenimiento del sistema en su totalidad.

A diferencia de los sistemas de purificación de aguas instalados en otras industrias, los límites microbiales aceptados en la industria farmacéutica son parte de la exigencia regulatoria de la calidad del producto: el agua.

Lamentablemente, cuando la validación microbiológica no se realiza al finalizar la etapa de PQ (Performance Qualification / Cualificación del Funcionamiento), cuando no hay un cabal conocimiento de la importancia de formación de biofilms y la gama de gravedad de los mismos, se puede llegar a la validación microbiológica demasiado tarde. O lo que es peor, a las consecuencias irreparables que suele producir su omisión.

Las consecuencias no son visibles en el corto plazo. Pero en el mediano plazo los tratamientos comienzan a ser inoperantes. En pocos días, luego de la sanitización, los controles revelan su ineficacia en el control de los límites aceptados. Y finalmente, unidades operativas críticos del sistema, como el de Ósmosis en Reversa (OR), que es la más cara, *tienen un promedio de vida menor a la mitad del esperado*. El sistema en su

conjunto tiene un potencial de deterioro acelerado, sea por oxidación de tuberías o paredes de tanques, por la frecuencia de tratamientos y por la renovación requerida de las unidades. Y a las pérdidas económicas inherentes a esos factores, debe agregarse la del tiempo ocioso de no operatividad que implican.

Qué son los biofilms

Son películas de microorganismos adheridas a las superficies de un sistema de aguas. Los microorganismos de sistemas de bajos nutrientes, como son los de Agua Purificada y Agua para Inyectables, buscan su alimento en las capas adyacentes a las superficies. Lo increíble de esta adaptación por la supervivencia, es que comienzan a organizarse como verdaderas ciudadelas, con canales de circulación de nutrientes y detritos, compartiendo su hábitat con distintas especies, que aprovechan a su vez los detritos no utilizados o eliminados por el/los grupo/s previo/s. No solo desarrollan aptitudes para facilitar su adhesión a las superficies, sino que cambian sus dotaciones enzimáticas generando desde su pared una sustancia gomosa y pegajosa, el *glycocalix*, que facilita su adhesión, adhiere partículas orgánicas que les sirven de alimento y las protege de la agresión de los agentes sanitizantes.

Por lo tanto: *se nutren mejor, se reproducen más y se defienden mejor.*

De los niveles superiores del biofilm, en contacto con el flujo de agua, comienzan a liberarse células o trozos del biofilm, que irán a colonizar puntos del sistema, corriente arriba.

Un biofilm ya se formó antes de las 24 hs. de comenzado a funcionar un sistema de agua.

Tipos de biofilms

Inicialmente, los biofilms son más fácilmente combatidos. Su adherencia a las superficies es más lábil. Los biofilms "veteranos" tiene adherencias mucho más resistentes a desprenderse de las superficies de contacto por los tratamientos de sanitización, que los "jóvenes".

Cuando la película menor a un grosor de 40 μm , permite el paso de oxígeno hasta sus niveles más profundos. Pero cuando el espesor alcanza las 50 μm , los estratos más profundos solo permiten el desarrollo de microorganismos anaerobios. *Estos microorganismos corroen los metales.*

El espesor de un biofilm está condicionado, en parte, con el *diseño y condiciones operativas del sistema.*

Resumiendo:

a) Una vez formado el biofilm "veterano", *la velocidad de reposición del mismo, luego de una sanitización* (que difícilmente llega a ser completa), *es mucho más rápida* que en un sistema virgen que aún no ha formado biofilms o tiene biofilms de reciente instalación.

Los residuos *inevitables* del biofilm, luego de la sanitización, están en fase de crecimiento, ya que vivían en un entorno rico en alimentos y protegidos. Su velocidad de reproducción es mayor que la de las mismas bacterias, antes de colonizarse en el biofilm.

b) La sanitización de unidades de purificación y sistemas de distribución del agua requiere consideraciones especiales. Las indicaciones de dosis y tiempo de contacto de desinfectantes y tratamiento químico accesorio es especial. No se aplican los mismos criterios que para desinfección de superficies no acuosas. *El tratamiento de los biofilms es un capítulo aparte.*

c) Las bacterias *pueden colonizar todo tipo de material*, desde acero hasta materiales sintéticos de construcción de las unidades y tuberías, siendo el *factor de pulido de los materiales y la velocidad del flujo*, además de las *características del diseño y operación del sistema*, las principales barreras frente a los biofilms.

d) Los procesos de **Corrosión Microbiológica (MIC)** son reconocidos en la actualidad como la mayor fuente de problemas, fallas estructurales y pérdidas económicas en una gran variedad de industrias y **sistemas de distribución de agua** y combustibles. Se estima que el *20-30 % de los casos de corrosión* son causados por microorganismos y las pérdidas económicas han sido calculadas en *60 billones de dólares /año, solo en EEUU.*

Conclusiones:

Todo el sistema se compromete, cualquiera sea la unidad donde haya comenzado la colonización del biofilm. **Y de ello se desprende que cada unidad de tratamiento de agua debe ser controlada y validada microbiológicamente para determinar la frecuencia y eficiencia de sanitización.**

Es usual transportar la experiencia del mantenimiento de un sistema a otro, con otro diseño, otra demanda de uso y en otro entorno. Más usual aún, transferir experiencias y diseños aplicables a otras industrias, a la

pequeña industria farmacéutica, que es la que posee más dificultades para una inversión de un sistema que cumpla con los requerimientos GMP del agua . Estas prácticas, que "economizan" la inversión y ofrecen un "atajo" de tratamiento que obvia la validación microbiológica, provocan consecuencias generalmente irreversibles, ya enumeradas en los párrafos anteriores.

Otro aspecto complejo del problema son los requerimientos de diseño del sistema para permitir una adecuada eficiencia operativa en relación a la inversión requerida. Un sistema sanitario adecuado (GMP) requiere materiales y diseños especiales, previsiblemente más caros que uno que no lo sea.

El desafío para el ingeniero consultor es adecuar la demanda requerida por una empresa, particularmente cuando ésta es mediana o pequeña, ofreciendo un *diseño adecuado* que cumpla con los requerimientos GMP. El desafío obliga a las partes, ingeniero y usuario, a comprender que un sobredimensionamiento del equipo no es rentable, así como que un equipo *no-sanitario* es un "pozo ciego" donde la inversión, cualquiera sea ella, puede transformarse en pérdida neta. Y convengamos que por mínima que sea, un sistema de purificación de aguas es una inversión muy importante. Mucho más si la empresa es pequeña. Pero es el corazón de una empresa farmacéutica.