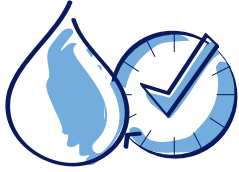


Tecnología analítica de procesos (PAT) y medición de TOC en tiempo real para sistemas de agua de grado farmacéutico

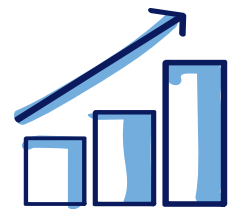


La medición de carbono orgánico total (TOC) y conductividad en tiempo real con los analizadores Sievers* permite programas de monitoreo optimizados para sistemas de agua de grado farmacéutico. Con el monitoreo en línea, los fabricantes logran un mejor control de proceso, ganancias de eficiencia, y manejo del riesgo para procesos cGMP.

Beneficios de la medición de TOC en tiempo real

- Reducir o eliminar costos, recursos, contaminación, errores de laboratorio, y demoras en los datos asociados con el muestreo tradicional en modo grab (vial por vial).
- Detectar y remediar resultados fuera de especificación (OOS) o fuera de tendencia (OOT).
- Demostrar un estado continuo de control y validación del sistema.
- Documentar y predecir tendencias y usar datos para establecer alertas y niveles de acción para un sistema dado.
- Usar carbono orgánico total, carbono inorgánico y conductividad en conjunto para hacer análisis de causa raíz.
- Adoptar la guía FDA de EE.UU. sobre la tecnología analítica de procesos (PAT) para ganancias de calidad y eficiencia.
- Aprovechar la tecnología de membrana de TOC de Sievers* para pasar de la metodología de laboratorio a la tecnología en línea.

La industria farmacéutica exige procesos ajustados y una mejora continua. Los procesos eficientes permiten que los productos seguros y de alta calidad estén disponibles para los pacientes cuando los necesitan. El documento guía de la FDA de EE.UU. sobre la tecnología analítica de procesos (PAT) no solo describe cómo y cuándo desplegar la tecnología, sino que también anima a los fabricantes a adoptar la PAT en sus sistemas.



El monitoreo de carbono orgánico total (TOC) y de conductividad son aspectos cruciales para la calidad y el control de los sistemas de agua purificada. Generar datos de TOC y conductividad en tiempo real mediante la PAT garantiza un proceso controlado y comprendido, a la vez que ahorra tiempo de muestreo y análisis. El agua de grado farmacéutico es parte integral de la medicina segura y eficaz y a menudo se utiliza a lo largo de múltiples turnos de fabricación de productos farmacéuticos. El monitoreo en tiempo real de los sistemas de agua purificada garantiza que el agua que se utiliza para los lotes de producción o los equipos cumple los requisitos de calidad internos y regulatorios antes, después y en el momento de su uso.

Tecnología analítica de procesos (PAT)

La guía de tecnología analítica de procesos (PAT) es un documento no vinculante de la FDA que fomenta la innovación y la calidad en la fabricación cGMP. La principal ventaja de la PAT es la incorporación de la calidad a los productos, al tiempo que se obtiene una mayor eficiencia en todo el proceso. Esto se logra con un diseño sólido, fiabilidad, gestión de riesgos y facilidad de uso. Las ventajas de PAT permiten la calidad por diseño (QbD), la validación demostrada, y la comprensión y el control del proceso.



Comprender y controlar un sistema de agua purificada requiere la capacidad de medir con precisión y fiabilidad los atributos de calidad, y utilizar los datos para tomar importantes decisiones de calidad. A partir de ahí, el proceso de purificación del agua puede controlarse y ajustarse para mantener un estado deseado y validado. Los sistemas de agua purificada que demuestran un alto grado de comprensión y control del proceso proporcionan ganancias de calidad inherentes. Por ejemplo, cuando se produce una situación de fuera de tendencia (OOT) o por ejemplo,) o fuera de especificación (OOS) en tiempo real, las entradas o características del sistema de agua pueden remediarse antes de que la calidad se vea afectada. Cuando busque formas de optimizar los sistemas de agua de grado farmacéutico, considere la posibilidad de adoptar la guía PAT para implementar el monitoreo del TOC y la conductividad en tiempo real.

Datos de TOC en tiempo real para control continuo y análisis de causa raíz



La medición de carbono orgánico total y conductividad es requerida en sistemas de agua de grado farmacéutico utilizada para fabricación cGMP. Estos análisis están regidos por la USP <643> y la USP <645>, respectivamente.

Aunque estos análisis son obligatorios, también proveen datos valiosos para que los fabricantes puedan reducir desechos e incrementar la eficiencia del proceso, específicamente cuando se monitorea en tiempo real con tecnología en línea. La tecnología de TOC en línea, especialmente la tecnología que provee datos de TOC, carbono inorgánico y conductividad en conjunto (como hacen los analizadores Sievers), permite predecir exactamente y entender tendencias en un sistema de agua. Los niveles de alerta y acción deberían basarse en datos establecidos históricamente para demostrar el control del sistema de agua.

Validación

Para utilizar la PAT en todo su potencial, la tecnología debe estar calificada y los métodos deben ser validados según los requisitos de la USP y la ICH. Sin una validación adecuada, se pierde el valor de los datos en tiempo real. Los estudios de equivalencia/protocolos de comparabilidad son necesarios cuando se pasa del laboratorio a la línea, destacando el enfoque de verificación e implementación. Es importante tener una estrategia de implementación documentada para demostrar la equivalencia. A partir de ahí, hay que evaluar las discrepancias, si aplica. Por ejemplo, tal vez los resultados sean ligeramente diferentes entre el análisis en el laboratorio y en línea debido a un cambio de temperatura o a un cambio en la manipulación de la muestra. Los cambios observados pueden ser aceptables para la transferencia del método; sin embargo, es necesario reconocer y evaluar este tipo de variaciones. Es importante señalar que algunas transferencias de metodología pueden ser más fáciles que otras, según el tipo de tecnología utilizada. Si se utiliza la tecnología de TOC por membrana conductimétrica de Sievers en el laboratorio, la transferencia del método a la tecnología Sievers en línea se simplifica, ya que son tecnologías equivalentes.

Resumen

Cuando se buscan oportunidades para optimizar y mejorar procesos para sistemas de agua cGMP, la tecnología analítica de procesos (PAT) debería ser considerada para el análisis de TOC y conductividad. El documento guía de la FDA fomenta que los fabricantes implementen PAT en procesos para obtener ganancias en calidad y eficiencia. El monitoreo de TOC y conductividad en línea da estas ganancias en eficiencia y calidad mientras ofrece un entendimiento y control de proceso robusto. La generación de datos y la liberación en tiempo real elimina o reduce significativamente problemas de integridad de datos, recursos de control de calidad, errores de laboratorio, costos de muestreo, y demoras asociadas con las pruebas tradicionales de laboratorio para el agua purificada. Finalmente, un entendimiento de proceso mejorado permite un análisis de causa raíz oportuno y detallado, identificación de riesgos, mitigación de riesgos, análisis de tendencias y detección en tiempo real de resultados OOS y OOT. Existen innumerables beneficios de usar la tecnología analítica de procesos y el análisis de TOC en tiempo real para los sistemas de agua de grado farmacéutico. ¿Qué tanto puede ganar a partir de estos?

Aunque la USP <643> para el carbono orgánico total es, de hecho, una prueba límite, es prudente establecer especificaciones de control basadas en datos de tendencia. Por ejemplo, si un sistema de agua produce sistemáticamente 50ppb de agua y el analizador de TOC en línea comienza a medir puntos de datos alrededor 300ppb, sigue estando dentro del límite de aceptación USP <643> de 500ppb. Sin embargo, esto muestra una desviación de la tendencia de 50ppb. Esto puede estar dentro de la especificación de la USP, pero es una seria bandera roja que muestra que el sistema está fuera de la tendencia y fuera de control. Sin unos niveles de alerta y acción adecuados, esta excursión no se detectará. Además, la causa subyacente de un aumento de 250ppb de TOC con respecto a los niveles normales no se detectará y no se identificará ni corregirá la causa raíz. El establecimiento de niveles de alerta y acción adecuados requiere el uso de tecnología de TOC validada y cuantitativa.



Si bien la FDA motiva la implementación de PAT, los auditores mantendrán el nivel usual de escrutinio y lo adaptarán a la tecnología. Es importante entender qué hace que una tecnología y un proceso cumplan sean conformes. La implementación de la PAT necesita poder superar el mismo nivel de inspección que cualquier otro proceso cGMP, en particular cuando se piensa en integridad de datos. La integridad de datos no es un concepto nuevo, sin embargo, a medida que los registros y las firmas electrónicas se han vuelto el estándar de la industria, hay más escrutinio en el cumplimiento de la integridad de datos. ¿Cumplen sus datos de TOC y conductividad con todos los requerimientos de ALCOA + y CFR 21 parte 11? ALCOA+ no es la solución final a la integridad de datos, pero retar los procesos y el manejo de datos contra estos principios es un buen punto de partida.

Las prácticas de generación y manejo de datos tienen que estar claramente definidas y deben ser compatibles con las regulaciones de integridad de datos cuando se implementa la PAT.