



Cómo adaptar las Lean Lab Practices para análisis de aguas de uso farmacéutico: Cómo optimizar los ensayos y la liberación

Briana Nunez, Hayden Skalski, y Kaitlyn Vap | 1 octubre 2022 |



Ensayos regulatorios de agua y PAT (Tecnología Analítica de Procesos)

Las pruebas regulatorias de agua de grado farmacéutico requieren la medición de cuatro parámetros: Conductividad, TOC, Endotoxina y Bioburden. El control de estos cuatro parámetros asegura la pureza del agua utilizada en todas las áreas de producción farmacéutica. Recientemente, se han desarrollado tecnologías para respaldar, mejorar y agilizar la liberación de agua para la producción y mejorar la adopción de PAT para lograr una mayor eficiencia. Por ejemplo, las pruebas de liberación en tiempo real (RTRT) para TOC y conductividad, la tecnología de microfluídos para las pruebas de endotoxinas (BET) y los métodos microbiológicos rápidos (RMM) para la carga biológica son formas en que los laboratorios de control de calidad pueden mejorar los procesos y reducir la interferencia humana asociada con pruebas de calidad del agua. Mediante la adopción de prácticas Lean Lab /PAT, los fabricantes farmacéuticos se benefician de procesos mejorados, liberación de lotes más rápido al mercado, reducción de la carga de trabajo para los analistas y sostenibilidad, todo cumpliendo los requisitos de data integrity.

Análisis de TOC, Conductividad, Endotoxinas y Bioburden

Pruebas de laboratorio, at-line y online

Si está buscando pasos prácticos y alcanzables para optimizar sus procesos de análisis de agua, querrá considerar varios aspectos de los análisis, como el manejo de muestras, la gestión de datos, el proceso y la sostenibilidad.



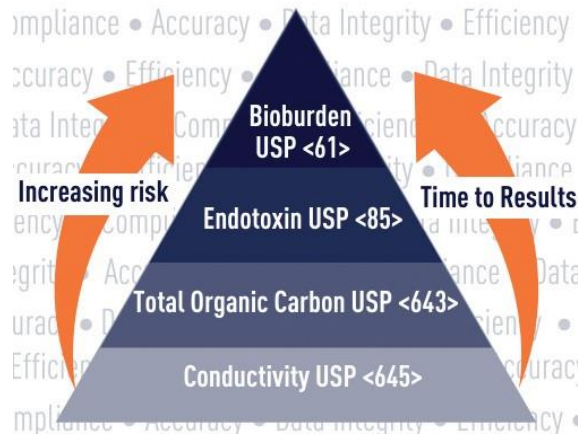


Lean Lab puede venir en forma de ensayos de laboratorio, online o at-line, según la tecnología disponible, y cada uno de estos enfoques de monitorización ofrece ventajas y desventajas.

Tabla 1.

| | Ventajas | Desventajas |
|---------|--|---|
| Lab | <ul style="list-style-type: none">Proceso estándarBajo costeFlexibleExpertos en la materia tomando decisiones basadas en datos | <ul style="list-style-type: none">Integridad de la muestraLiberación retrasada de lotesDuplicación de la revisión/aprobaciónMuestras en cola con otras pruebas de control de calidad |
| At-Line | <ul style="list-style-type: none">Bajo coste inicialAltamente flexibleInstrumento dedicado | <ul style="list-style-type: none">Manipulación de muestras (menos que en el laboratorio)Los datos se deben transferir |
| Online | <ul style="list-style-type: none">Automatización totalIntegración de datosIntegridad de la muestraControl de procesosReducción de factores humanos | <ul style="list-style-type: none">Coste inicial elevadoBaja flexibilidad |

La desventaja del muestreo basado en laboratorio es la posibilidad de introducir contaminantes y retrasar la liberación de agua en la producción o introducir riesgos al liberar agua de forma condicional. Las alternativas a la monitorización basada en laboratorio incluyen pruebas at-line y online. Si se valida adecuadamente, la monitorización en línea se usa para la prueba de liberación en tiempo real (RTRT), el proceso de liberar agua a la producción en tiempo real con un instrumento de registro de medida en línea validado. RTRT mantiene un sistema de circuito cerrado, lo que garantiza la integridad del proceso y de la muestra mediante la eliminación de factores humanos. Como se puede imaginar, la transición del laboratorio a at-line y a online implica reducir la mano de obra y los consumibles necesarios para los análisis del agua, lo que a la larga ahorra tiempo y dinero en menos recursos y materiales y optimiza la eficiencia.



TOC y Conductividad

Lo más común es que las mediciones de conductividad y TOC se realicen en el laboratorio con un analizador de TOC y una sonda de conductividad. Esto requiere aislar muestras de varios puntos de uso para analizarlas en el laboratorio. El proceso de aislar muestras, transferirlas al laboratorio y analizarlas no solo es intensivo y costoso en mano de obra, sino que también puede introducir contaminantes que pueden causar un resultado fuera de





especificación (OOS). Para eliminar la necesidad de tomar muestras rutinarias de conductividad y TOC, muchos usuarios finales están cambiando a RTRT.

Para el análisis de conductividad y TOC, hay tres formas en las que se pueden usar los instrumentos en línea: (1) para la monitorización de procesos/regulatoria; (2) para el control y la comprensión de los procesos; (3) para el seguimiento regulatorio, la publicación y el control y la comprensión de los procesos. RTRT implica el uso de instrumentos en línea para los tres y permite la monitorización y la liberación de agua de grado farmacéutico a la producción en tiempo real. Esto requiere una validación adicional, lo que mejora de forma inherente la confianza en las tres formas en que se puede utilizar la instrumentación en línea.

Endotoxinas

¿Cómo puede mejorar el laboratorio con pruebas de endotoxinas? Hasta hace poco, ha habido poca innovación en las pruebas de lisado (LAL) en los últimos 40 años, y la mayoría de las pruebas en la actualidad todavía consisten en métodos tradicionales que consumen mucho tiempo y recursos.

La automatización mediante una plataforma de microfluidos centrípeta ofrece la forma más simple de automatización BET disponible, lo que proporciona un ahorro de tiempo significativo y reduce las oportunidades de error. Con la introducción de esta tecnología en el Sievers Eclipse, los ensayos BET se automatizan cumpliendo con todos los requisitos de farmacopea y data integrity.

Beneficios de las pruebas de microfluidos:

- Tiempo de configuración 10 minutos
- Reducción de los pasos de pipeteo hasta un 89%, con la consecuente reducción de horas de trabajo y riesgos de error
- Simplifica la cualificación del analista
- 90% de reducción en el reactivo LAL
- Realización de la curva de calibración en cada ensayo. Patrones liofilizados en el plato
- Controles positivos PPC y negativos liofilizados en el plato

Un sistema de microfluidos le permite llevar a cabo la misma bioquímica que se realiza en los ensayos tradicionales de placas de 96 pocillos, pero con un esfuerzo manual mínimo, una mayor uniformidad y un consumo reducido de reactivos. Los estándares y PPC precargados se utilizan para automatizar las curvas estándar y los picos de PPC, lo que le ahorra una cantidad significativa de tiempo y reduce los pasos de pipeteo y las posibilidades de error. Las microplacas Eclipse se pueden almacenar a temperatura ambiente, lo que reduce la necesidad de ocupar espacio adicional. Los analizadores Eclipse son más pequeños y menos voluminosos que los típicos lectores de placas de 96 pocillos o los sistemas robóticos, por lo que habrá más espacio disponible en la mesa de trabajo. El software Eclipse BET también tiene la funcionalidad de incluir una instalación en servidor/cliente para que los datos de endotoxinas se puedan revisar y cerrar de forma remota, minimizando la necesidad de estar físicamente en el laboratorio.

Bioburden

El ensayo de Bioburden se ha mantenido prácticamente sin cambios desde finales del siglo XIX, cuando se comenzó a utilizar el agar como medio de cultivo. Históricamente, las pruebas de Bioburden se han basado en placas de agar para cuantificar los microorganismos dentro del agua de grado farmacéutico debido a su fiabilidad





y precisión. Aunque los recuentos en placa para determinar los microorganismos viables son fiables, también requieren mucho tiempo y mano de obra, y a menudo requieren de al menos dos analistas. La prueba de carga biológica para agua de grado farmacéutico ultrapura requiere varios días de incubación antes de que se pueda leer una placa de agar. Los resultados generalmente se registran manualmente, lo que deja la posibilidad de brechas en la integridad de los datos. Debido al tiempo que se tarda en realizar recuentos precisos en placa, la mayor parte del agua de grado farmacéutico se libera en riesgo antes de que se obtengan los resultados de Bioburden.

Para mitigar el riesgo y reducir el tiempo de las pruebas de Bioburden, la industria está viviendo un auge en los métodos microbiológicos rápidos o RMM, contemplados en el nuevo Anexo 1. Los RMM devuelven un resultado de microbiología más rápido que los recuentos de placas tradicionales. Algunos RMM pueden dar un resultado en menos de una hora.

Al introducir un RMM en un laboratorio, puede optimizar su proceso de la siguiente manera:

- Reducción del tiempo para obtener un resultado
- Reducción del riesgo de un evento de contaminación
- Seguimiento de su proceso en cada etapa
- Liberar agua con mayor confianza

Conclusión

Las pruebas de agua de grado farmacéutico no tienen por qué ser tan lentas y difíciles. A medida que las organizaciones implementan PAT y avanzan hacia procesos más eficientes, las pruebas regulatorias se pueden optimizar y simplificar sin comprometer los requisitos reglamentarios. Los cambios importantes en la transición a un Lean Lab incluyen la adopción de tecnologías PAT, la reducción de los factores humanos y la posibilidad de errores, y el inicio de formas de trabajo más eficientes, ya sea en laboratorio, at-line u online. Con las herramientas y el soporte adecuado, se puede lograr fácilmente mejorar el laboratorio y pasar a las pruebas de liberación en tiempo real, lo que le permite ahorrar tiempo y recursos significativos.

Autores del artículo: Briana Nunez, Hayden Skalski, y Kaitlyn Vap
Veolia-Water Technologies & Solutions, Sievers Instruments

Publicación: *American Pharmaceutical Review* | September/October 2022
<https://n9.cl/ow8dx>

Traducido por instrumentación analítica, s.a.

