

Cambios de normativa de la EMA: Agua para inyección (WFI)



Durante el año 2017 la EMA (*European Medicines Agency*) ha actualizado la normativa con respecto a proceso productivo del agua para inyectables (WFI – *Water for injections*) para uso farmacéutico. Concretamente ha incorporado dos grandes cambios; se ha incluido un nuevo método de fabricación del agua para inyectables estando en concordancia con las normativas de Japón y Estados Unidos y, por otra parte,

se ha establecido una nueva política en el test de Endotoxinas.

Estas actualizaciones referentes al agua para inyectables se encuentran en el documento “*Concept paper on the need for revisión of note for guidance on quality of water for pharmaceutical use*”, en la nueva versión de la Farmacopea 9.1 de Abril de 2017 y en el apartado 5.1.10 “*Guidelines for using the test for bacterial endotoxins*” publicado en la Farmacopea Europea 26.4.

Los cambios en el proceso de fabricación de este tipo de agua son de vital importancia debido a que el agua es la materia prima mayoritaria utilizada en la Industria Farmacéutica para medicamentos administrados por vía parenteral.

¿Qué cambios ha llevado a cabo la EMA para la fabricación del Agua para inyectables?

La principal novedad en esta nueva normativa es la incorporación de la producción de agua para inyectables por osmosis inversa, en un paso o en varios, combinada con otras técnicas de purificación como pueden ser la electrodesionización, la ultrafiltración o la nanofiltración dependiendo del proceso productivo. En Europa, anteriormente, solo se podía producir el agua para inyectables por destilación.

Este proceso de producción de agua para inyectables por osmosis inversa no es desconocido en la Industria Farmacéutica puesto que las farmacopeas de Estados Unidos y de Japón ya contemplaban este proceso de producción.

Estos cambios se han incorporado en la Farmacopea Europea en Abril del 2017 en la publicación de la nueva versión de la Farmacopea 9.1 donde ya se indica el cambio en el método de producción del agua para inyectables.

Esta nueva modificación en la producción de agua para inyectables sigue manteniendo la necesidad de tener validados los distintos sistemas de producción de agua para inyectables como se establece en la Industria Farmacéutica.

¿Qué ventajas e inconvenientes implican el cambio en el método de fabricación del agua para inyectables?

En primer lugar, fabricar agua para inyectables por osmosis inversa unido a un proceso de purificación tiene costes inferiores de instalación y mantenimiento frente a los costes de fabricar el agua para inyectables mediante destilación debido a que las membranas son más baratas.

También hay que considerar que los sistemas de producción de agua a través de la osmosis inversa tienen un volumen más pequeño que los sistemas de producción de agua a través de la destilación. Esta ventaja permite ahorrar espacio en las zonas técnicas de las fábricas y utilizar este espacio con otras instalaciones que pudiesen ser necesarias.

Aunque el sistema de producción por osmosis inversa presenta múltiples ventajas, hay que tener presente que producir agua para inyectables por este método no asegura el cumplimiento de los límites microbiológicos y de endotoxinas. Por tanto, implica un mayor control por parte de los fabricantes tanto en los análisis microbiológicos como en los análisis de Conductividad y TOC (*Total Organic Carbon*) del agua para inyectables para asegurar su correcta producción. Este mayor control del agua provoca la necesidad de generar más documentación y se debe justificar mucho mejor la validación y la operativa habitual a las autoridades competentes.

Nueva política en el Test de Endotoxinas

La nueva política de endotoxinas ha introducido cambios de vital importancia para la producción del agua para inyectables debido a que es necesario tomar medidas estrictas para el control microbiológico en las formas farmacéuticas que se administran por vía parenteral.

En el capítulo de la monografía 5.1.10 "*Guidelines for using the test for bacterial endotoxins*" de la Farmacopea Europea se indica que los fabricantes tienen la responsabilidad de fijar los límites de endotoxinas basándose en las diferentes vías de administración y en las distintas poblaciones de pacientes a través de las fórmulas expresadas en la monografía.

El resultado de estos límites de endotoxinas expresados en las distintas monografías puede ser menor a los fijados por los fabricantes. En cualquier caso, los fabricantes tienen la posibilidad de modificar los límites siempre cuando los justifiquen a través de los cálculos especificados en la monografía.

Otro factor importante para el cálculo del límite de endotoxinas es la formulación del producto debido a que tendremos distintos límites de endotoxinas. El límite de endotoxinas debe tener en cuenta el aporte de endotoxinas por parte de cualquier otro componente utilizado para la reconstitución o dilución del producto o introducido por materiales de partida o materias primas.

Por último, también se incluye el uso de posibles métodos alternativos para la realización del test de endotoxinas bacterianas donde no se usen animales vivos. Uno de estos métodos es el ensayo con el factor C recombinante frente al que se hacía anteriormente del Lisado de Amebocitos de *Limulus* (LAL).

Link: <https://www.assi.es/cambios-normativa-la-ema-agua-inyeccion-wfi/>