

Tratamiento de Aguas

Ignacio Lerín (Director Técnico Engindus Group);
Carlos Espina (Director Comercial Engindus Group);
Pilar Carrión (Ingeniera Química "Engindus water
systems Division"); Laila Guasch (Ingeniera Técnica
Industrial, esp. química "Engindus water systems
Division")

El agua, en la industria farmacéutica, se utiliza tanto en lo que hace referencia a la preparación de formas farmacéuticas estériles y no estériles, como al lavado de equipos e instrumentos utilizados para la preparación de éstas. La gran diversidad de aplicaciones del agua farmacéutica hacen que, para cada una de ellas, la calidad del agua requerida no sea necesariamente la misma.

Sistemas de producción de agua en la industria farmacéutica

En función del uso que se vaya hacer del agua, se requerirán unas especificaciones químicas y microbiológicas determinadas. Estas especificaciones se recogen en las diferentes farmacopeas, que asimismo, recogen los distintos métodos de obtención y ensayos. El agua potable es la materia prima para todas las formas de agua de uso en la industria farmacéutica, ya sea agua purificada o agua para inyectables.

Normativas de aplicación

A continuación se recogen las principales normativas de aplicación que regulan las diferentes calidades de agua en la Industria Farmacéutica:

- Farmacopea europea
- Farmacopea americana. USP
- 21 Cfr- current Fed. Regulations (US)
- FDA. Guide to Inspections of High Purity Water Systems
- Normas de correcta fabricación (CGMP)

Clases de agua y especificaciones

Según la "Note for Guidance on Quality of Water For Pharmaceutical Use" del 1 de Junio 2002 se definen las siguientes calidades de agua:

- Agua potable: Las aguas naturales, que después del tratamiento correspondiente, satisfacen a las condiciones exigidas para el agua de bebida, son las llamadas aguas potables. Directiva Europea 80/778/CEE del 15 de Julio de 1980, relativa a las calidades de agua destinadas al destino de consumo humano). Es el producto de partida obligatorio para la elaboración de todos los tipos de agua farmacéutica.
- Agua Purificada: empleada para la preparación de productos medicinales que no

CUADRO 1: CLASIFICACIÓN DE AGUA PH EUROPEA VS USP



requieran el uso de agua estéril y/o apirogenada. Se produce por destilación, intercambio iónico o cualquier otro método adecuado a partir de agua potable.

- Agua Altamente Purificada: Empleada para la preparación de productos que precisan agua de alta calidad biológica, pero que no requieran agua para inyectables. Se obtiene a partir de agua potable, mediante osmosis inversa en dos etapas

combinada con otras técnicas adecuadas, tales como la ultrafiltración y desionización.

- Agua Para Inyectables: Utilizada para la preparación de medicamentos de administración parenteral, cuando el agua se utiliza como vehículo (agua para inyectables a granel), y para disolver o diluir sustancias o preparaciones para administración parenteral antes de su uso (agua

CUADRO 2: OBTENCIÓN, NOTMATIVA Y USO DE LOS TIPOS DE AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Agua potable	Agua purificada	Agua altamente purificada	Agua para inyectables
OBTENCIÓN			
Farmacopea europea (Ph. Eur.)	Destilación o Intercambio de iones o cualquier otro procedimiento apropiado a partir de agua potable.	Doble osmosis inversa + desionización / ultrafiltración a partir del agua purificada.	Destilación del agua potable o agua purificada. Las superficies de contacto con el agua son de vidrio neutro (borosilicato), de cuarzo o de metal. La primera fracción de destilado, debe rechazarse.
Farmacopea Americana (USP)	Destilación, desionización, intercambio iónico, ósmosis inversa, filtración y otros métodos adecuados.		Destilación u ósmosis inversa del agua purificada.
NORMATIVA			
	Directiva Europea 80/778/CEE del 15 julio 1980	Farmacopea Europea monografía n° 008 Farmacopea Americana USP.	Farmacopea Europea monografía n° 169. USP.
USOS			
	En las primeras fases de síntesis de API's y de limpieza en procesos farmacéuticos.	Excipiente en las formas farmacéuticas líquidas y en la preparación de la mayoría de las formas sólidas.	Como excipiente de los preparados estériles destinados a administración por vía parenteral
		Para el lavado de equipos. Se ha de tener en cuenta que la última limpieza o enjuague de equipos debe realizarse con agua de la misma calidad que la empleada en la preparación.	En el lavado de equipos de utilización para preparados estériles
	Como materia prima para la generación de agua de calidad farmacéutica	Como base para la obtención de otros tipos de agua de mayor calidad, como el agua para inyectables. En la preparación de algunos productos químicos de uso en la industria farmacéutica (BPQ).	En la preparación de algunos productos químicos de utilización en la industria farmacéutica

esterilizada para inyectables). Según Ph Eur. solo se puede producir por destilación. La calidad del agua es medida por las diferentes farmacopeas en función del grado de pureza, dando de esta forma, origen a las diversas categorías o calidades de aguas (cuadro 1) Sólo ciertos tipos de aguas son las usadas en la industria farmacéutica. Las llamadas aguas blandas o ablandadas, es decir aguas

con escaso o nulo contenido en sales, son las que comúnmente se utilizan tanto para higiene como para materia prima transformable en otros tipos de agua. Así, y atendiendo a criterios generales, a partir de este tipo de agua y mediante el método o combinación de métodos (sistemas de tratamiento de agua) adecuados, se consigue el agua purificada y a partir de ésta el agua para inyectables.

Como ya se ha comentado, los diferentes tipos de agua se diferencian entre ellos por sus diferentes grados de pureza, y este grado de pureza viene determinado por tres parámetros básicos:

- Químico: concentración de solutos y de materiales en suspensión.
- Microbiológico: Unidades formadoras de colonias de microorganismos
- Biológico: pirógenos y toxinas

Tratamiento de Aguas

CUADRO 3.- PARÁMETROS QUÍMICOS Y MICROBIOLÓGICOS DE LOS TIPOS DE AGUA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

Determinación	Ph. Europea	Usp
AGUA PURIFICADA		
pH		(1) Determinación eliminada a partir de mayo de 1998 por el 8° suplemento de la USP23
Cloruros (mg/l)		(2) Determinación eliminada a partir de noviembre de 1996 por el 5° suplemento de la USP23, por la determinación de la conductividad.
Sulfatos (mg/l)		(2)
Nitratos (ppm)	≤ 0,2	(2)
Amonio (ppm)		(2)
Calcio (mg/l)		(2)
Aluminio (ppb)	≤ 10	(2)
Metales pesados (ppm)	≤ 0,1	(3) Determinación eliminada a partir de noviembre de 1996 por el 5° suplemento de la USP23
Sustancias oxidables	Cambio coloración	(4) Determinación eliminada a partir de noviembre de 1996 por el 5° suplemento de la USP23, por la determinación de TOC (total organic carbon).
Residuo a la evaporación (%)		(3)
Conductividad ((S a 25 °C)	≤ 5,1	≤ 1,3
TOC (ppb)	0,5 mg/l	≤ 500
Microbiológico (UFC/ml)	≤ 100	≤ 100
AGUA PARA INYECTABLES		
Nitratos (ppm)	≤ 0,2	
Aluminio (ppb)	≤ 10 (5)	
Metales pesados (ppm)	≤ 0,1	
Sustancias oxidables	NO ACEPTADO	
TOC	0,5 mg/l	≤ 500
Conductividad ((S a 25 °C)	≤ 1,3	≤ 1,3
Cloruros (ppm)	0,05	
Microbiológico	0,1 ufc/ml	0,1 ufc/ml
Endotoxinas	≤ 0,25 U.I. / ml	≤ 0,25 U.I. / ml

5.- (sólo para uso en soluciones de diálisis)

A continuación se tratará sobre las diferentes calidades de agua en la Industria Farmacéutica, estudiando en cada caso, los límites tanto químicos como microbiológicos determinados por la Farmacopea Europea y por la USP. Asimismo se hará referencia a los usos de cada uno de los tipos de agua.

Si bien básicamente las calidades de agua establecidas por la farmacopea europea y Americana son análogas en sus requerimientos, forma de obtención y uso, es cierto que existen diferencias entre ambas (cuadro 2).

Tratamiento del agua: elementos del diseño

Con el fin de conseguir la correcta calidad de agua, pueden darse diferentes combinaciones de los métodos de obtención y tratamiento de agua. En el momento de realizar el diseño e instalación de un sistema de tratamiento de agua, deberá tenerse en cuenta no sólo la calidad de agua deseada, sino otros parámetros como pueden ser las interrelaciones de los diferentes métodos y como unos condicionan la presencia de otros, o al contrario su ausencia.

A continuación se mostrará un ejemplo de un sistema de tratamiento de agua purificada, en el cual se incluye el pretratamiento, tratamiento y distribución del agua purificada a los puntos de uso.

Un tratamiento completo está compuesto por el pretratamiento del agua de alimentación así como por la producción y distribución del agua purificada (ver gráfico de la página siguiente).

Filtración

Los filtros usados en el tratamiento del agua en la Industria Farmacéutica tienen dos objetivos básicos: retención de sólidos y retención de microorganismos.

Los filtros de entre 1-50 micrómetros, son instalados comúnmente después de los filtros de carbón y de las resinas de intercambio iónico para retener partículas que éstos equipos puedan aportar al agua. Asimismo son también instalados a la entrada del agua de alimentación al sistema con objeto de retener partículas sólidas que ésta pueda llevar incorporada.

Los filtros de 0,22 micrómetros son usados en los sistemas de tratamiento de agua con objeto de eliminar partículas muy pequeñas y/o reducir la contaminación microbiológica en las últimas etapas de purificación del agua. Estos filtros retienen pero no eliminan los microorganismos, por lo que éstos que-

dan concentrados en él. Esta es la razón por la cual los programas de mantenimiento y de sanitización-limpieza de estos filtros han de ser especialmente estrictos, lo que conlleva a incrementar el coste de su mantenimiento en comparación con otras opciones tecnológicas.

Asimismo, ha de tenerse en cuenta que estos filtros no siempre reducen la contaminación por endotoxinas, parámetro esencial a controlar en los sistemas de agua para inyectables. Todo ello da entender que la calidad microbiológica del agua debe ser controlada, no sólo en las últimas etapas de la purificación, sino que debe ser elaborada y controlada desde las primeras etapas del pretratamiento.

Los filtros de carbón son usados para separar el cloro presente en el agua, así como las sustancias orgánicas de bajo peso molecular (disminución del TOC). No obstante, debe tenerse en cuenta que este tipo de filtros puede ser una fuente de contaminación microbiológica si no se observa correctamente su mantenimiento y limpieza, ya que la materia orgánica queda retenida y concentrada en el carbón, por lo que periódicamente este tipo de filtros deben ser esterilizados con vapor limpio.

En la validación debe comprobarse: que el flujo de entrada de agua al filtro de carbón sea adecuado, frecuencia de sanitización y de limpieza contracorriente así como la capacidad de retención y frecuencia de sustitución.

Actualmente, en la industria farmacéutica este tipo de filtros está siendo sustituido por aditivos químicos para la dechloración del agua, como puede ser la inyección al sistema de bisulfito sódico.

Agentes antioxidantes

El cloro y el ozono son aditivos químicos usados como antioxidantes-bactericidas. Durante el proceso de validación debe monitorizarse las concentraciones efectivas de estos agentes así como su posterior eliminación del agua.

Cloro: Es un poderoso agente oxidante y desinfectante. Debe tenerse en cuenta que el cloro, incluso a muy bajas concentraciones, ataca a las membranas de ósmosis inversa, por lo que deberá procederse a la dechloración del agua antes de que ésta entre en los módulos de ósmosis inversa.

Por esta razón es interesante el disponer de un detector de cloro a la entrada de la ósmosis inversa, de tal forma que si se detectan niveles fuera de límites de cloro,

Pretratamiento

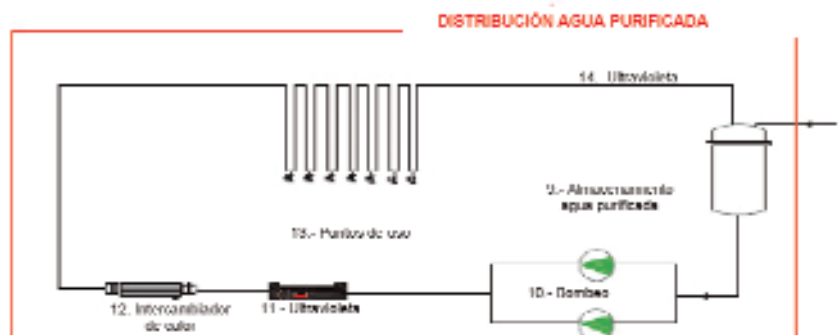
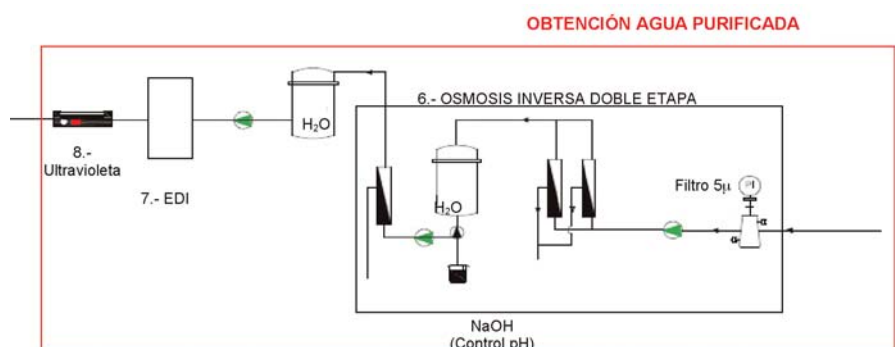
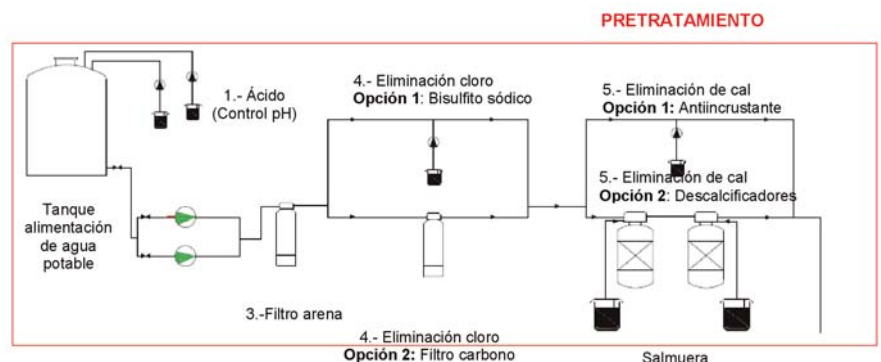
1. Cloración y regulación de pH en tanque de alimentación
2. Bombeo
3. Filtro de arena
4. Eliminación de cloro
 - Opción 1: filtro carbono
 - Opción 2: Inyección de bisulfito sódico
5. Eliminación de cal
 - Opción 1: Descalcificadores
 - Opción 2: Desincrustante.

Producción agua purificada

6. Ósmosis de doble etapa
 - Filtro 5 µ
 - 1ª etapa ósmosis
 - Control pH con NaOH en tanque almacenamiento
 - 2ª etapa ósmosis
7. EDI
8. Ultravioleta

Distribución agua purificada

9. Tanque almacenaje agua purificada
10. Bombeo agua purificada
11. Ultravioleta
12. Intercambiador de calor,
13. Puntos de uso
14. Ultravioleta



Tratamiento de Aguas

automáticamente cese la entrada de agua a la ósmosis inversa.

Ozono: Es un efectivo agente oxidante y desinfectante incluso a bajas concentraciones (0,05-0,1ppm) y es fácilmente eliminable del agua por tratamiento ultravioleta, eliminando del agua no tan solo microorganismos, sino también endotoxinas y virus.

El principal inconveniente del ozono es su inestabilidad en solución acuosa, lo cual obliga a que después de una ozonización, generalmente se deba proceder a la adición, en pequeña dosis, de un desinfectante de acción persistente, o bien se ozonice el agua varias veces a lo largo del sistema.

Otros agentes químicos: Son usados con diferentes fines: electrolitos para facilitar la floculación y coagulación de partículas, hipoclorito sódico (sustitutivo de los filtros de carbón) para eliminar el cloro presente en el agua, reactivos para ajustar el pH del agua, etc...

En todos los casos debe determinarse a lo largo de la validación, las concentraciones efectivas para la acción deseada, así como su posterior eliminación.

Intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico son usadas para retener las sales disueltas en el agua. Muchas veces son usadas después de la ósmosis inversa con objeto de realizar una última acción de refinado.

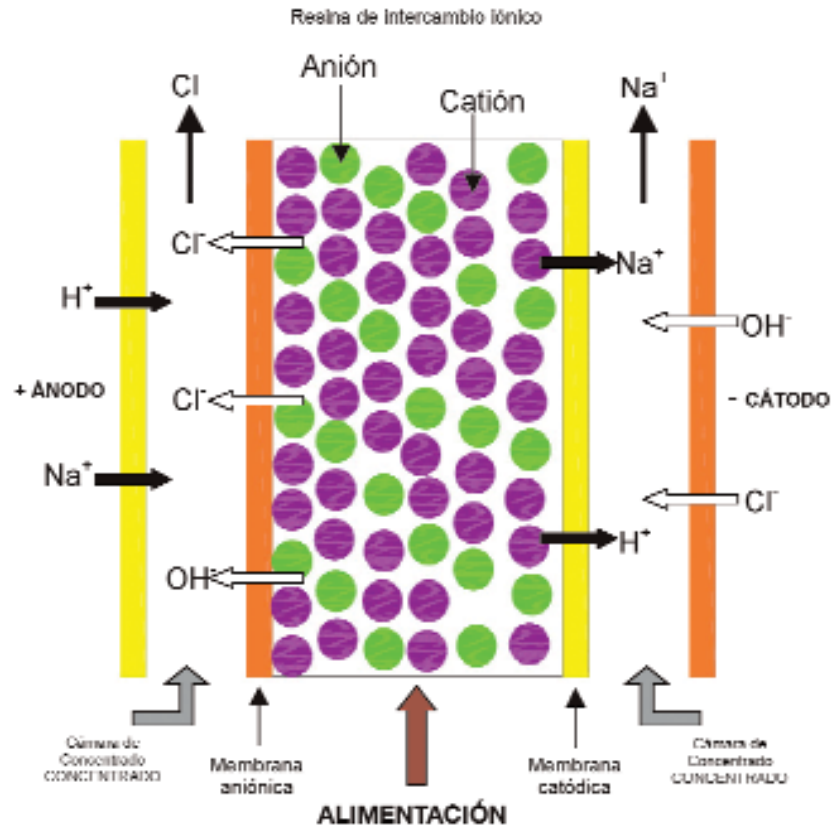
Las resinas tienen un tiempo de vida a partir del cual dejan de ser operativas y deben ser regeneradas mediante la utilización de sustancias químicas. Asimismo y al igual que los filtros de carbón, las resinas de intercambio iónico son fuente de contaminaciones microbiológicas si no se observa correctamente el mantenimiento y limpieza de las mismas.

Durante el proceso de validación, debe controlarse el posible crecimiento microbiológico en las resinas, así como su posible degradación. También debe controlarse su funcionamiento mediante el uso de conductímetros.

Existen una serie de consideraciones, que pueden ayudar a restringir el peligro de contaminación microbiológica:

- Ajustar adecuadamente el tamaño del equipo desionizador a las necesidades de la planta farmacéutica.
- Regenerar frecuentemente el equipo (programa de mantenimiento), aunque no sea lo más adecuado desde el punto de vista económico de costes de producción.
- Instalar un sistema de recirculación que

CUADRO 4.- DIAGRAMA FUNCIONAMIENTO EDI



comprenda el equipo desionizador y regularlo lo más ajustadamente posible a las necesidades de consumo.

- Esterilizar periódicamente las resinas con una solución de formaldehído, ácido peracético o cloromelamina.

EL AGUA POTABLE ES LA MATERIA PRIMA PARA TODAS LAS FORMAS DE AGUA DE USO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

cético o cloromelamina.

No obstante, a pesar de las medidas expuestas, actualmente las resinas de intercambio iónico están siendo sustituidas por:

1. Tratamiento doble de ósmosis inversa, siempre y cuando la conductividad del agua de alimentación no sea muy elevada (inferior a 600 (s/cm).
2. Equipos de electrodesionización (EDI), los cuales no necesitan sustancias regeneradoras ya que la regeneración de las resi-

nas de estos equipos se realiza de forma automática mediante la acción de un campo eléctrico.

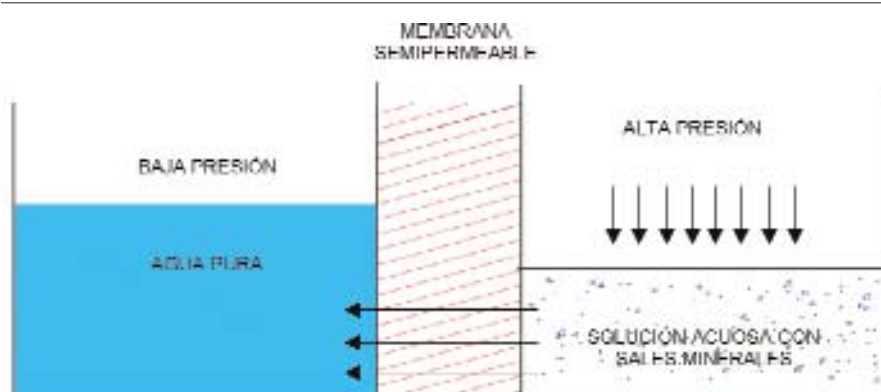
3. Electrodesionización (EDI)

Este equipo elimina las sales presentes en el agua combinando la acción de resinas de lecho mixto, membranas de permeabilidad selectiva y un campo eléctrico, realizándose la regeneración de las resinas de forma constante, lo cual significa una ventaja frente a la bipermutación, pues ésta necesita de soluciones químicas para la regeneración de las resinas.

La electrodesionización es un método de tratamiento de agua, que en la Industria Farmacéutica está teniendo gran aceptación en detrimento del intercambio iónico convencional. Esto es debido a una serie de inconvenientes que el uso de resinas presenta frente a la electrodesionización y que a continuación se relacionan:

- En la desionización convencional las resinas tienen un período limitado de funcionamiento. Esto supone un encarecimiento del método y además plantea objeciones desde el punto de vista medioambiental.
- Las resinas en lecho mixto precisan un sis-

CUADRO 5.- DIAGRAMA FUNCIONAMIENTO RO



CUADRO 6.- CAPACIDAD DE RETENCIÓN DE RO

Contaminante	Retención (%)
IONES	
Monovalentes	90-95
Polivalentes	98-99
SUSTANCIAS ORGÁNICAS	
Peso molecular < 300	100
Peso molecular > 300	95-99
Partículas coloidales	99-100
Microorganismos	99-100
Pirógenos	100

Fritch, Dawson y Sampson. Publication DM 145, Millipore Corp.

tema muy complejo para su separación. Por otra parte, el almacenamiento y utilización de ácidos y álcalis fuertes plantea serios problemas de seguridad laboral (inhalación, contacto con piel y mucosas), de conservación de las instalaciones (corrosión) y también de tipo medioambiental (vertido y/o reciclado).

- Otro inconveniente es el de la regeneración de las resinas por el proveedor. En las instalaciones del proveedor, las resinas agotadas pueden ser mezcladas con resinas procedentes de muchos otros usuarios.
- Por último, cabe mencionar que es habitual el almacenamiento de resinas regeneradas durante un período prolongado hasta su utilización. Esto puede ser causa de proliferación bacteriana en los lechos de la resina, que puede tener como resultado un alto contenido bacteriano en el agua tratada.

Durante la validación, debe controlarse el posible crecimiento microbiológico en las resinas del equipo de electrodesionización, así como su posible degradación con el tiempo. Asimismo debe existir un control de conductividad que asegure el correcto fun-

cionamiento del equipo.

Osmosis inversa

La ósmosis inversa es un método de desalinización de agua y retención de microorga-

EL GRADO DE PUREZA DEL AGUA VIENE DETERMINADO POR TRES PARÁMETROS BÁSICOS: QUÍMICO, MICROBIOLÓGICO Y BIOLÓGICO

nismos y endotoxinas, aceptado por la USP como un método de obtención de agua purificada y como última fase en la preparación de agua para inyectables a partir de agua purificada.

Esta retención de sales se lleva a cabo por un proceso de tamización, es decir, por el paso del agua a través de una membrana semipermeable (generalmente de acetato de celulosa o de poliamidas aromáticas), de un diámetro de poro muy reducido. El fun-

damento de la ósmosis inversa, consiste en aplicar una presión mayor que la presión osmótica en la solución más concentrada, con objeto de que el paso de agua a través de la membrana sea de la solución más concentrada a la menos concentrada impidiendo la membrana, el paso de la mayor parte de las sales y demás sustancias que contiene el agua.

Los pretratamientos necesarios, más frecuentemente utilizados para un proceso de ósmosis inversa, son:

- Filtración de partículas 25/50 micrómetros o superior y filtración menor de 5 micrómetros.
- Descalcificación (o ablandamiento del agua)
- Decoloración mediante filtro de carbón activo o adición de hipoclorito sódico
- Desalinización por intercambio iónico. (Otras veces, en función de la calidad del agua deseada y del rendimiento del sistema, las resinas de intercambio iónico se disponen tras la unidad de ósmosis inversa).

En el cuadro 6 puede observarse la capacidad de retención de contaminantes del agua por una unidad de ósmosis inversa con producción de 40 l/h, P = 200 PSI y T = 25°C

Durante el proceso de validación debe controlarse: la posible contaminación de las membranas (implantando la frecuencia de sanitización más adecuada), la limpieza e integridad de las mismas (determinando el TOC y la conductividad), la integridad del sellado (monitorizando la diferencia de presión), así como el volumen de agua gastada.

Ultrafiltración

La ultrafiltración o filtración molecular consiste, al igual que en la ósmosis inversa, de la filtración por medio de la presión a través de una membrana semipermeable. La principal diferencia entre la ósmosis inversa y la ultrafiltración, es la diferencia de permeabilidad de las membranas. Las utilizadas en el proceso de ultrafiltración son de tamaño de poro mayor que el de las membranas de ósmosis. A pesar de ello las membranas de ultrafiltración, si bien retienen moléculas de mayor peso molecular que las de la ósmosis, también retienen microorganismos y endotoxinas. Esta tecnología suele utilizarse en últimos pasos en la purificación del agua.

Al igual que en la ósmosis inversa, el éxito de este equipo se basa en el control de la integridad y limpieza de la membrana, niveles de contaminación microbiológica e inte-

Tratamiento de Aguas

gridad del sellado mediante la implantación de un programa de sanitización y limpieza adecuado, determinación de presión diferencial y del TOC.

Destilación

Mediante la destilación se obtiene agua pura, sin impurezas, agua destilada, eliminándose impurezas volátiles (principalmente CO_2 y NH_3), y las sales disueltas en el agua. La USP contempla a la destilación (y a la ósmosis inversa) como método de purificación en la obtención de agua para inyectables.

El proceso consiste en vaporizar el agua para, posteriormente, condensar el vapor. Toda el agua debe vaporizarse y debe evitarse que el proceso de ebullición sea tumultuoso, ya que esto podría conducir a que se arrastrarán gotas de aguas con productos no deseables disueltos en ellas.

Para la obtención de agua destilada se pueden utilizar diferentes tipos de destiladores, entre los que se encuentran: destilador de simple efecto, destilador de doble efecto y destilador por termocompresión.

Debe controlarse: El posible estancamiento del agua, el diseño de las bombas y compresores, las variaciones de conductividad durante el funcionamiento, y la correcta eliminación de impurezas.

Tratamiento ultravioleta

La tecnología ultravioleta tiene diversas aplicaciones en la Industria Farmacéutica y en la Biotecnología, es utilizada como: desinfectante superficial, para eliminar el ozono, el cloro y cloraminas del agua, así como para disminuir el TOC (carbono orgánico total).

Las lámparas de vapor de mercurio son las más usadas, considerándose 254 nm la longitud de onda más efectiva para su acción desinfectante y para la eliminación del ozono, del cloro y las cloraminas y 185 nm la longitud de onda más efectiva para disminuir el TOC del agua. Debe tenerse en cuenta que la longitud de onda emitida decrece con el tiempo, por lo que las lámparas deben ser sustituidas cuando esto suceda.

Asimismo, la efectividad de estas lámparas decrece cuanto mayor es la concentración de sustancias disueltas en el agua, debido al "efecto de sombra" que éstas puedan ejercer. Por ello las lámparas ultravioletas deben disponerse en el sistema de tratamiento de agua cuando estas sustancias ya hayan sido previamente eliminadas.

Es preciso recordar, que en el mejor de los

casos, la luz UV sólo eliminará el 90% de los microorganismos que entran en la unidad. Otro aspecto a tener en cuenta es que las lámparas ultravioletas no tienen ningún efecto sobre "biofilms" que pudieran existir a lo largo del sistema.

Calor

Usado para controlar el crecimiento microbiano. Muchas veces el agua es calentada a 80°C en los depósitos y mantenida a esta temperatura mientras circula por el anillo de distribución. En los puntos de uso se dispone de un intercambiador de calor con objeto de enfriar el agua para su uso.

Por otra parte, la calefacción del agua a 80°C que se lleva a cabo a lo largo de todo el circuito cerrado o loop, si bien asegura la calidad microbiológica del agua, hoy día puede resultar un tratamiento más caro que otras soluciones (tratamiento ultravioleta).

Al respecto, debe tenerse en cuenta que la FDA considera este sistema más caro que otros, pero al mismo tiempo indica que los

SÓLO CIERTOS TIPOS DE AGUAS SON USADAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

costes de mantenimiento, control y problemas potenciales que pudieran suceder con la utilización de otros sistemas pueden ser mayores que el valor de la energía ahorrada.

Sistemas: especificaciones técnicas

Existen una serie de consideraciones generales a tener en cuenta en el diseño de un sistema de tratamiento de agua para la Industria Farmacéutica, indispensables para garantizar la calidad del agua producida.

MANTENER EL AGUA EN MOVIMIENTO CONSTANTE. ELIMINAR LA EXISTENCIA DE TRAMOS MUERTOS

La experiencia demuestra que el agua dentro de un sistema de tratamiento debe estar en continuo movimiento. El estancamiento del agua o bien un flujo excesivamente lento son condiciones favorables para la contaminación microbiológica del agua y para la formación de "biofilms" a lo largo

del sistema, particularmente en las tuberías del sistema de distribución. El "biofilm" es causa habitual de contaminaciones microbiológicas periódicas con un elevado recuento de microorganismos que aparecen y descepen espontáneamente en los sistemas de tratamiento de agua.

Es muy importante, por lo tanto, que el agua dentro de todo el sistema esté en constante movimiento, es por ello por lo que en caso de paro en la producción de agua purificada, el sistema de tratamiento no puede detenerse sin más. En este caso se ha de asegurar que al menos por el anillo de distribución y por los equipos más críticos: resinas de intercambio iónico, membranas de ósmosis inversa, equipo de electrodesionización (EDI), etc.,...

No obstante, en situaciones de paros prolongados del sistema principal de producción (periodos vacacionales), en los que muchas veces se para la recirculación del anillo de distribución (ya que esta recirculación no engloba equipos críticos), debe tenerse en cuenta que antes de volver a ser utilizado, el anillo de distribución debe ser sanitizado.

ESCOGER EL MATERIAL ADECUADO PARA LA INSTALACIÓN

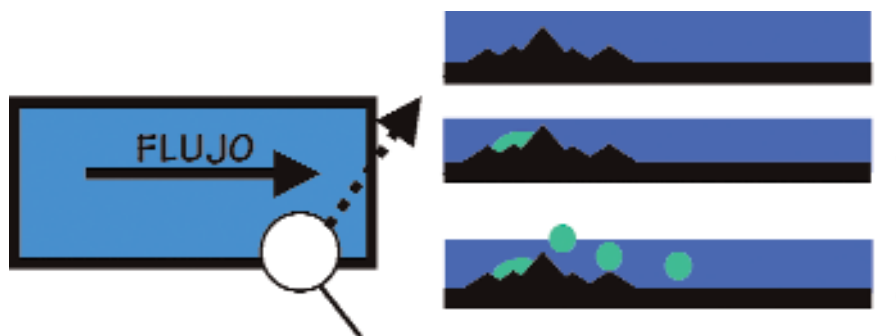
El material escogido debe ser compatible con las medidas de control tales como: limpieza, sanitización y pasivación. El rango de temperatura que puede soportar el material de construcción es también un factor crítico, ya que las superficies de este material deben soportar temperaturas elevadas durante el funcionamiento del sistema y durante las sanitizaciones y esterilizaciones del mismo. Asimismo los materiales escogidos deben resistir también a los agentes químicos utilizados en las sanitizaciones y demás procesos del sistema.

El acero inoxidable es un material químicamente inerte tras una pasivación, fácil de sanitizar y puede ser usado en un amplio rango de temperaturas. La superficie interna debe estar convenientemente pulida para evitar una posible contaminación microbiológica.

Cabe resaltar que actualmente el uso de cloruro de polivinilo (PVC) debe descartarse como material de construcción en sistemas de producción de agua, ya que este material plástico no es duradero en el tiempo y además presenta, debido a la complejidad de su composición, problemas de migración de sustancias.

Componentes auxiliares del sistema que

CUADRO 7.- EJEMPLO FORMACIÓN DE BIOFILMS



requieran un sellado, diafragmas, filtros y membranas, deben excluir aquellos materiales que puedan permitir la proliferación microbiana. Los materiales expuestos a las superficies de acero inoxidable no deben contener cloro y derivados para evitar la posibilidad de llegar al punto de ruptura de corrosión que puedan permitir la contaminación del sistema y la destrucción de depósitos y componentes críticos del sistema.

Las tuberías de una instalación han de ser construidas en acero inoxidable (304L, 316L y 321L). Estudios bibliográficos y de compañías comerciales recomiendan el uso de acero inoxidable 316L con bajo contenido en carbono por ser el que mejor resiste la acción corrosiva del agua destilada. Hoy día se aconseja un acero inoxidable de alta calidad, terminadas las superficies en contacto con el agua con un buen pulido (electropulido preferentemente) y soldado al argón con perfecto acabado, pues sino habrán puntos de ataque del agua que podrán producir corrosión.

Cabe destacar que en algunos casos los fabricantes han comenzado a utilizar tuberías de PVDF (floruro de polivinilideno), ya que se considera que este tipo de material tolera el calor sin extracción de sustancias por lixiviación. Sin embargo este tipo de tuberías exigen una atención considerable puesto que al calentarse, suele combarse y puede ejercer presión sobre la conexión soldada y provocar fugas, y además al menos al principio los niveles de fluoruros son elevados. Esta tubería resulta apropiada para sistemas de transporte de productos donde una contaminación metálica de bajo nivel pueda acelerar la degradación del fármaco, por ejemplo en el sector de la biotecnología.

- 1.- Área de mal pulido o mal acabado de soldadura
- 2.- Con el tiempo retención de sustancias orgánicas que sirven como sustento a

microorganismos vivos

- 3.- De forma esporádica se producen emisiones de restos de microorganismos

El electropulido interior de las tuberías y la soldadura orbital son dos requerimientos de diseño indispensables para minimizar la posibilidad de generación de biofilms (cúmulo de microorganismos y restos orgánicos en anillo de distribución fuente de altas contaminación microbiológicas esporá-

LA CALIDAD DEL AGUA ES MEDIDA POR LAS DIFERENTES FARMACOPEAS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE PUREZA

dicas en puntos de uso) en el interior de las tuberías, especialmente del anillo de distribución.

Las válvulas más usadas son las de diafragma ya que este tipo de válvulas son fácilmente sanitizables. Las válvulas de bola están expresamente prohibidas ya que se acumulan agua cuando están cerradas con el consiguiente riesgo de contaminación microbiológica.

Los depósitos son generalmente construidos en acero inoxidable, aunque ciertos tipos de polímeros pueden ser usados como material de construcción en sistemas donde el agua circule a temperatura ambiente. Sin embargo, debe ser comprobada en este caso, la resistencia de estos polímeros a los productos sanitizantes así como al agua, con objeto de asegurar que no existan cesiones de constituyentes de los polímeros al agua. La capacidad de los depósitos debe ser acorde a la capacidad de producción del sis-

tema. Asimismo, los depósitos deben disponer de un filtro de venteo hidrofóbico para permitir fluctuaciones en los niveles del agua del depósito. Este filtro de venteo deberá ser de 0,22 m, con objeto de esterilizar el aire y evitar contaminaciones microbiológicas en el agua. Deben disponer de discos de ruptura como seguridad de la integridad mecánica del depósito.

SANITIZACIÓN Y ESTERILIZACIÓN A INTERVALOS FRECUENTES

Se debe tener en cuenta que para la correcta calidad química y microbiológica del agua purificada que pueda obtenerse mediante la aplicación de un diseño, es muy importante el cumplimiento de un programa de mantenimiento, de sanitización, limpieza y esterilización del anillo de distribución y de ciertos equipos críticos como son: filtros de carbón, resinas de intercambio iónico, ósmosis inversa resinas de electrodesionización, etc... con objeto de tener controlado microbiológicamente el funcionamiento del sistema y evitar la aparición de "biofilms" y el crecimiento microbiológico.

En el anillo de distribución deben existir puntos de drenaje que permitan el total vaciado del mismo.

El diseño de un sistema de producción de agua debe contemplar la instalación de puntos de toma de muestra, al menos en aquellos puntos críticos que deberán ser controlados periódicamente: entrada a depósito de agua purificada, entrada y retorno del anillo de distribución, etc...

Los intercambiadores de calor deben ser de doble capa o de diseño de tubo concéntrico y debe estar monitorizada su diferencia de presión.

Las bombas de impulsión deben ser sanitarias y deben disponer de un sellado que evite la contaminación del agua.

Conclusiones

1. Si el diseño, equipos y componentes cumplen normativas
2. Si se cumplen los diferentes programas y procedimientos implantados durante el desarrollo de la validación
3. Si se lleva a cabo un minucioso control de proceso, mediante el cual cualquier incidencia sea detectada, documentada y solucionada.

El sistema de obtención de agua, producirá un agua de la calidad deseada, de forma consistente, con un mínimo número de incidencias, lo cual conllevará a que el agua será producida a un bajo coste.