

Pretratamiento de agua de ro para sistemas farmacéuticos—tecnología verde

La destilación ha sido el abanderado como proceso final en la producción de agua para inyección (WFI) desde que tenemos uso de razón, a pesar de que la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) ha permitido otros procesos de producción distintos a la destilación. Sin embargo, la destilación sigue siendo el “estándar de oro”¹.

SHLOMO SACKSTEIN
 BIOPUREMAX LTD

Esto no es sorprendente, ya que la Farmacopea Europea (EP) ha sostenido sistemáticamente que el WFI no sólo debe cumplir las especificaciones de la monografía sino que también debe evaporarse y condensarse en una unidad de destilación adecuada². Sin embargo, como pocas empresas producen exclusivamente para el mercado americano, siempre ha sido necesaria la destilación.

Por otro lado, ha habido mucho interés en cambiar la demanda inequívoca de destilación del PE. Las encuestas han demostrado que más del 73% de los usuarios farmacéuticos y más del 77% de los proveedores de sistemas respondieron positivamente a la pregunta: “¿Es interesante para usted la fabricación de WFI mediante ósmosis inversa (en lugar de destilación)? ¿Sería una alternativa para usted si ¿Fue aprobado en Europa?”³

Este interés es comprensible a la luz de los considerables ahorros de inversión de capital en equipos para sistemas basados en membranas frente a equipos de producción térmica. De hecho, la recomendación es un pretratamiento basado en membranas para la destilación^{4,5}, por lo que la mayoría de los alambiques WFI se alimentan con agua según los estándares de agua purificada (PW). En este caso, la inversión en unidades de destilación sigue siendo adicional a la inversión en equipos de producción basados en membranas.

En cuanto a los costes operativos, si se ahorra el gasto energético en evaporación y condensación del agua de alimentación al no instalar equipos de destilación, los costes totales del ciclo de vida, tanto de inversión como operativos, se pueden reducir drásticamente. Han sido necesarios muchos años para que la Farmacopea Eu-

ropea (EP) permita el uso de tecnología basada en membranas, sin necesidad de una destilación final. El proceso comenzó en 1999⁶ con una conferencia internacional que deliberó sobre si permitir la ósmosis inversa con o sin tecnologías adicionales, p. Electrodesionización continua (CEDI) y/o ultrafiltración (UF) como método alternativo para la producción de WFI sin necesidad de alambique.

La principal preocupación de los reguladores era la posible contaminación microbiológica del WFI que no sufría un proceso térmico de ebullición, evaporación y condensación⁶⁷.

En la encuesta de la Academia Europea de Cumplimiento (ECA) de 2011⁸, se preguntó a los usuarios finales y proveedores de sistemas por qué, en los EE. UU., la destilación se utiliza a menudo para la producción de WFI a pesar de que era posible utilizar sistemas basados en membranas. Más del 28% de los usuarios finales y más del 36% de los proveedores de sistemas pensaron que en los sistemas actuales el riesgo microbiano es demasiado alto. En los sistemas de pretratamiento típicos, la principal preocupación operativa con respecto al carbón activo es la acumulación microbiana y la proliferación de microorganismos en los suavizantes^{9,10}. Estos microbios se alimentarán directamente a las membranas de ósmosis inversa y provocarán contaminación de la superficie y ensuciamiento de esas membranas con impacto en el agua del producto y los parámetros operativos.

La PE está cambiando, pero ¿deberíamos cambiar también nuestros sistemas en vista de estos problemas? Una solución a estos problemas es la siguiente tecnología, que permitirá la producción de WFI a base únicamente de membranas sin destilación.

Nueva tecnología sin medios y sin productos químicos

Electrolytic Scale Reducer (ESR)

El ESR es un reactor alimentado eléctricamente diseñado para reducir sales en el agua de alimentación de la RO con el fin de inhibir la precipitación y por tanto las incrustaciones sobre las membranas.

El sistema no tiene partes móviles y no tiene ablandadores de resina orgánica.

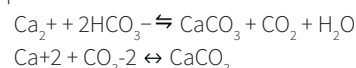
No hay retrolavados, ni regeneración y tampoco necesita dosificación química.

El ESR se basa en la precipitación eléctrica. La unidad está compuesta por una cámara de reacción cilíndrica metálica, que es el cátodo, con un electrodo de titanio central que es el ánodo.

Se pasa una corriente eléctrica a través del agua y algunas de las moléculas se hidrolizan y por tanto se dividen en iones OH- y H+. Esta división hace que se forme un pH muy alto en el interior del cátodo. Como el pH alto es un factor crítico en la precipitación de la dureza según el Índice de Saturación¹¹ de Langelier, la incrustación se forma en el cátodo y se elimina del agua.

Dado que parte de la salinidad sujeta a precipitación se ha eliminado del agua circulante, no se precipitará dureza en las membranas de RO.

La siguiente ecuación denota la reacción química¹²:



El proceso también reducirá los niveles altos de contaminantes de sílice, ferrita y manganeso. Esta es una ventaja especial ya que la eliminación de estos contaminantes no se cumple adecuadamente con los ablandadores típicos con o sin adición de anti-incrustante.

Las incrustaciones se eliminan del cátodo invirtiendo la corriente eléctrica que dejará caer la incrustación en el agua y se drenará por el desagüe.

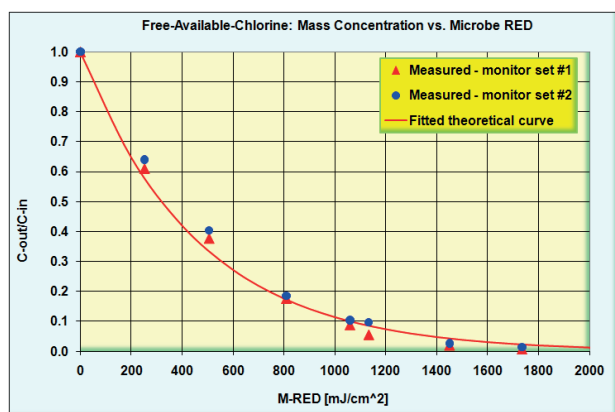
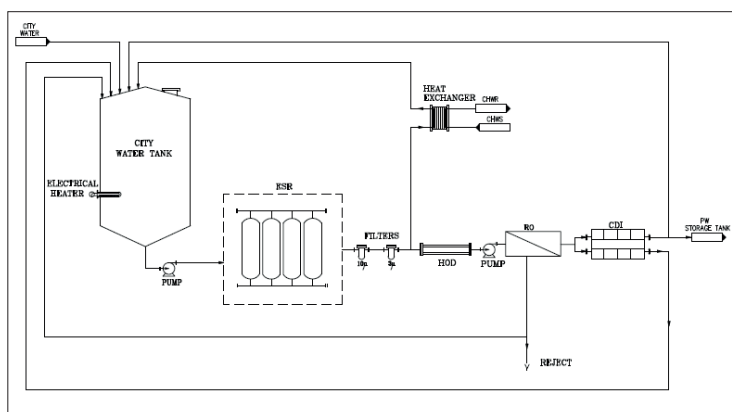


Figura 1 – Curva de descomposición exponencial¹⁶

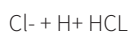


[Figura 2 – Diagrama de flujo de la combinación ESR-HOD-RO-CEDI¹²

El sistema no tiene partes móviles y no hay consumibles que reemplazar.

Una ventaja adicional del ESR es la generación de cloro libre a partir de los cloruros en la entrada de agua de alimentación.

La siguiente ecuación denota esta reacción¹²:



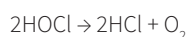
Este subproducto de cloro libre es un factor que ocurre naturalmente que mantiene el ESR limpio de biofilm.

Declaración Hidro-Óptica (HOD)

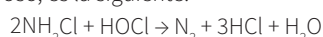
El agua tratada con ESR se declora con una unidad HOD, mediante exposición a radiación ultravioleta que descompone el cloro libre¹³.

Es bien sabido que la radiación UV reducirá la concentración de cloro libre y cloraminas^{13,14}.

El UV rompe los enlaces químicos del cloro libre o cloramina para formar ácido clorhídrico y otros subproductos. Cuando se irradia con una dosis suficiente de UV, la reacción para el cloro libre, como ácido hipocloroso, es la siguiente:



Cuando se irradia con una dosis suficiente de UV, la reacción para el agua que contiene cloramina y cloro libre, como ácido hipocloroso, es la siguiente:



La membrana de RO rechaza fácilmente los subproductos de las reacciones¹³.

El HOD es una unidad de UV muy potente con lámparas de UV de presión media que tienen picos de energía altos en las longitudes de onda necesarias para la destrucción del cloro, que se concentran en el área de 240 nm y el área de 290 nm¹⁵.

En efecto, el HOD ha eliminado las sustancias oxidantes del agua, que podrían dañar las membranas de poliamida, permite el paso de iones a través de las membranas y/o evita daños a la unidad de electrodesionización continua (CEDI) aguas abajo.

El HOD no tiene partes móviles pero necesita reemplazo de lámpara UV cada 6 meses.

Como se puede ver en la Figura 1, la foto-desactivación sigue una curva de descomposición exponencial, la dosis necesi-

ria para reducir 1 ppm de cloro libre está por encima de 1700 mJ/cm².

A veces se necesita reducción de 1.5 ppm o de 2 ppm dependiendo del tipo de pretratamiento y el factor de seguridad de diseño, en cuyo caso se requerirían dosis de UV aún más altas.

Configuración de los Sistemas

Combinación de ESR, HOD, RO y CEDI

Como se puede observar en la Figura 3, el sistema comienza con un tanque de agua ciudad, unidades ESR y HOD con filtración intermedia. Esta agua pretratada se alimenta directamente a una combinación RO-CEDI.

El ESR y el HOD están diseñados para someterse a una sanitización con agua caliente a entre 85°C y 95 °C. Los materiales de construcción del ESR son SS316L y Titanio y los del HOD son SS316 y Cuarzo.

No hay carga biológica ya que no hay medios orgánicos en el sistema y el sistema se sanitiza con agua caliente desde la entrada de agua de la ciudad hasta la salida del CEDI.

Este sistema funciona sin instrumentación complicada ni circuitos de retroalimentación

Tabla 1: Datos de PQ, muestreados durante un periodo de dos (2) meses

Position in system	Total Micro count CFU/100ml		E.COLI CFU/100ml		Pseudomonas CFU/100ml		Coliforms CFU/100ml		Fungus CFU/100ml	
	Average	Range	Average	Range	Average	Range	Average	Range	Average	Range
City water inlet	15,800	0-78,000	47	1-227	24	0-82	201	28-910	13	0-48
Exit City water storage tank	127	0-1,000	0	0	0.167	0-1	1,375	0-11	0	0
Exit ESR	50	0-300	0	0	0.167	0-1	0.25	0-4	0	0
Exit HOD	5	0-100	0	0	0.167	0-1	0	0	0.167	0-1

sofisticados. El sistema funciona sin piezas móviles, excepto bombas, y no necesita enjuagues ni retrolavados.

El sistema ha estado funcionando durante un total de 7 años en diferentes sitios y aplica políticas ecológicas ya que no se desperdicia agua, no se utilizan productos químicos ni se utilizan ni reemplazan medios.

Reducción Continua de Bacterias (CBR)– La destrucción de bacterias es inherente al funcionamiento continuo.

Como el sistema no tiene resina orgánica ni filtro de carbón, no hay captura de microbios.

Cuando el sistema funciona, reduce activamente la carga biológica mediante el siguiente proceso:

En el tanque de agua de la ciudad, el volumen de agua se reemplaza constantemente y se diluye con agua limpia procedente de la salida de ESR, ver Figura 3. El ESR genera constantemente cloro libre y mantiene los reactores de ESR libres de crecimiento y el HOD reduce aún más la carga biológica mediante irradiación UV de muy alta dosis.

El sistema requiere sanitización con agua caliente solo al inicio o después del reemplazo de la lámpara UV.

Caso de estudio:

Combinación de ESR, HOD, RO y CED1 para agua de calidad WFI

Se establecieron varios sitios de instalación industrial; Aquí se presenta un sitio donde se estudió el rendimiento total del sistema para determinar su compatibilidad con los estándares WFI. El sistema de producción de agua combina las tecnologías ESR-HOD-RO-CED1.

El sistema de pretratamiento y producción fue validado con los siguientes datos condensados en la Tabla 1²:

Como se puede observar en la Tabla 1 anterior, los recuentos microbianos totales se

reducen en 4 log. Como los estándares microbianos EP para WFI son <10 ufc/100 ml², el agua de alimentación de RO cumple con los estándares microbianos de WFI antes de pasar a través de la membrana de RO. La reducción de Pseudomonas es especialmente significativa ya que este tipo de patógeno genera biopelículas y es tenaz en su adherencia a las superficies y, por lo general, es resistente a la mayoría de los tipos de procedimientos de sanitización.

La Tabla 2 demuestra que el agua producida tiene un recuento total indetectable y ninguna otra especie microbiana; LAL, TOC, metales pesados y nitratos cumplen con los criterios de agua de WFI.

Conclusiones

Un sistema que utiliza un ESR y HOD aguas abajo disfruta de ventajas significativas en comparación con los sistemas tradicionales basados en productos químicos y medios. No se requiere regeneración, ni lavados ni retrolavados. No hay productos químicos ni efluentes.

Como se demostró en el caso de estudio, el agua producida por el sistema cumple con los estándares WFI incluso después de meses de funcionamiento normal. No se produce acumulación de biopelícula ni crecimiento microbiano durante el funcionamiento y, cuando se combina con una desinfección completa con agua caliente, el sistema proporciona agua de pretratamiento verdaderamente libre de microbios.

Este tipo de sistema responde a todas las preocupaciones de las autoridades reguladoras sobre una posible contaminación microbiológica. El robusto sistema, si se utiliza para generar WFI, combina costos operativos muy reducidos con una alta confiabilidad. El sistema ESR-HOD ahorra agua preciosa y

retarda el crecimiento bacteriano al tiempo que ofrece resultados altamente confiables durante todo el ciclo de vida del sistema.

Bibliografía:

- [1] A Bevilacqua, Soli TC. Survey of Pharmaceutical System Users on the Use of Non-distillation system for Production of WFI. Pharmaceutical Engineering. Nov / Dec 2011; 31 (6).
- [2] EU Pharmacopeia, WFI monograph. Version 8.
- [3] European Compliance Academy (ECA), www.gmp-compliance.org/elements/PDF/WFI_SurveyResults_cons.pdf, 30 March 2011, Page 3
- [4] U.S. Food and Drug Administration (FDA), High Purity Water System (7/93), http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm091052.htm
- [5] FDA "Guide to Inspections Of High Purity Water Systems", Chapter 5 "Still", July 1993
- [6] Jochen Schmidt-Nawrot, Revision der WFI-Monographie in der Europäischen Pharmakopöe, Pharmamind, Pharm. Ind. 77, Nr. 11, 16401651 (2015)
- [7] Pharmed, Reverse osmosis in Ph. Eur. monograph Water for injections (0169), March 2015, Background document for revision of monograph Water for injections (0169), based on the Reflection Paper endorsed by the European Pharmacopoeia Commission at its 146th Session, June 2013
- [8] European Compliance Academy (ECA), www.gmp-compliance.org/elements/PDF/WFI_SurveyResults_cons.pdf, 30 March 2011, Page 7
- [9] USP 38 General chapter <1231>
- [10] Amani Fathe Shaeikh, PhD Thesis on "Biofouling of high purity Water Systems", Dublin City University, Chapter 1.4.2
- [11] Jane Kucera, Reverse Osmosis, Industrial Applications and Processes, Wiley, Chapter 3.10
- [12] Nissan Cohen, Shlomo Sackstein "Chemical and Media-Free Pretreatment for Biopharma RO", Pharmaceutical Engineering, Vol 34, No 4, July/August 2014
- [13] Barry Collins, Gary Zoccolante, "Dechlorination in Pharmaceutical Water Systems", Pharmaceutical Engineering, February 2007, Volume 4, Issue 3
- [14] Dr. Mark Wilf, "Alternative Dechlorination Methods in Reverse Osmosis Applications", Pharmaceutical Engineering, September/October 2013, Volume 33, Number 5
- [15] Michael J. Watts, Karl G. Linden, "Chlorine photolysis and subsequent OH radical production during UV treatment of chlorinated water", Department of Civil and Environmental Engineering, Duke University, Box 90287 Hudson Hall, Durham, 11th May 2007
- [16] Uri Levy, Ph.D. and Ori Demb, "Queries Regarding Short-Wavelength Dechlorination" Internal Documentation, Atlantium, October 12, 2010

Tabla 2: Datos de producto PQ, muestreados durante un periodo de doce (12) meses

	Total Micro count CFU/ml Average	E.COLI CFU/100ml Average	Pseudomonas CFU/100ml Average	Coliforms CFU/100ml Average	Fungus CFU/100ml Average	Endotoxin (EU/mL) Average	TOC (ppb) Average	Heavy Metals (ppm) Average	Nitrate <0.1 mg/l Average
Product water	0	0	0	0	0	<0.005	<50	<0.1	<0.1
WFI Criteria	<10cfu/100ml	<1cfu/100ml	<1cfu/100ml	<1cfu/100ml	<1cfu/100ml	<0.25	<500	<0.1	<0.2
Number of samples	51	51	51	51	51	12	Online	12	11

VEGAPULS 42

EL NUEVO SENSOR DE NIVEL RADAR CON 4..20 mA + IO-LINK



¿TE GUSTARÍA PROBAR EL NUEVO RADAR VEGAPULS 42?
¡PIDE TU PRUEBA GRATUITA!



VEGAPULS 42

VEGAPULS 42 es un sensor de nivel radar diseñado por VEGA para la automatización industrial.

Con su tecnología de medición radar, la electrónica 4..20mA + IO-Link y los adaptadores higiénicos, este sensor ofrece una solución versátil y eficiente para resolver tareas de medición complejas de forma rápida y sencilla.

Además, VEGA ha integrado cuidadosamente todas las funciones clave en el sensor, evitando agregar elementos innecesarios que lo harían más costoso y complejo.

Con más de 30 años de experiencia en tecnología de medición de nivel radar, VEGA ha transferido sus conocimientos al campo de la automatización industrial, ofreciendo un sensor con el mejor chip radar disponible en el mercado y opciones de aplicación universales.

 IO-Link

Sistema de adaptadores higiénicos para G1"



En resumen, el VEGAPULS 42 es una solución avanzada que simplifica y optimiza la automatización industrial, brindando eficiencia y rentabilidad en una amplia gama de aplicaciones.

Indicación de estado a color 360°

