

■ Rene Bratz y Santiago Fernández,
Christ Aqua, BWT Group.

El siguiente artículo describe los procedimientos más habituales para la producción de vapor puro y agua para inyectables (WFI) así como sus aplicaciones en la industria farmacéutica, considerando los criterios económicos a tener en cuenta en la selección de sistemas y su integración como parte de diseños integrales de agua farmacéutica.

Vapor puro y Agua para Inyectables en la industria farmacéutica

El PS (vapor puro) y la WFI (agua para inyectables) se usan en múltiples áreas en la industria farmacéutica. El vapor puro se utiliza principalmente en la esterilización de depósitos, filtros, sistemas de conducciones y como producto en esterilizadores. Además se emplea para la humidificación del aire en sistemas de salas blancas.

El WFI se usa para la producción de medicamentos, especialmente inyectables y productos intermedios así como para la limpieza final de los equipos.

La calidad es la primera prioridad en la producción de vapor puro y WFI. Por ello, tanto la USP (*United States Pharmacopeia*) como la EP (*European Pharmacopeia*) definen valores límites para los parámetros críticos, así como sus respectivas técnicas de medición, asegurando así su control y garantizando la calidad del producto.

Los sistemas de producción de WFI y PS se han valorado tradicionalmente por la calidad obtenida, pero este parámetro solo ya no es suficiente: por una parte debe considerarse el coste energético de la operación del equipo e incluirlo en el cálculo de los retornos de inversión.

Por otra parte deben aplicarse criterios GMP (*Good Manufacturing Procedures*) en todos los procesos, incluyendo procedimientos cualificados y validados que aporten seguridad y garantía de control del proceso en cada paso del mismo.

Los sistemas de tratamiento del agua no están sujetos a variaciones diarias, sino que simplemente deben producir agua de una calidad constante durante largos periodos de tiempo, por ello es necesario

disponer de una documentación simple y completa y de sistemas de gestión simples y de fácil visualización, con énfasis en los datos relativos a la calidad, pero con una indicación clara y comprensible de las alarmas y averías. También el mantenimiento preventivo y las operaciones de calibración regular tienen que ser simples y apoyarse en una documentación completa y protocolos de fácil aplicación.

Considerando que la calidad del agua debe cumplirse no solamente a la salida de la planta de tratamiento, sino que también en los puntos de consumo, se debe prestar especial atención al almacenamiento y distribución de WFI. Los sistemas integrados que se suministran en forma de proyectos "llave en mano" garantizan la seguridad global y el cumplimiento de los requisitos del cliente así como de la normativa farmacéutica aplicable.

Si consideramos los diferentes sistemas de generación de WFI y PS admitidos por las normativas farmacéuticas, podemos comprobar que tanto la USP como la JP (*Japan Pharmacopeia*) permiten utilizar, además del proceso clásico de destilación, la tecnología de membranas con un mínimo de dos etapas. Por ello, soluciones que combinan procesos de ósmosis inversa y electro-desionización con una etapa posterior de ósmosis inversa o ultrafiltración, son utilizados en la actualidad, aunque sin ofrecer los elevados factores de seguridad que proporciona la transición de estado del agua líquida al vapor de agua en el proceso de destilación. Por esta razón los sistemas de destilación, (exigidos en Europa por la EP para la producción de WFI),

son también ampliamente utilizados en USA y Japón especialmente en aquellos casos en los que la WFI no se utiliza simplemente como agua final de lavado, sino que se usa en el proceso de producción

Para la destilación se utilizan dos sistemas físicos similares basados en principios completamente diferentes, compresión del vapor (VC) y destilación de múltiple efecto (ME).

Ambos métodos se basan en la ley física que dice que las partículas, endotoxinas, pirógenos y otros contaminantes presentes en el agua líquida, permanecen en esta durante la transición de fase del agua líquida al vapor. Para conseguir la transición de estado se precisa transferir al agua una gran cantidad de energía y este aporte de energía provoca que el agua se mueva rápidamente. En realidad esto es necesario para transferir el calor de un medio secundario (normalmente vapor caliente) al agua para su evaporación, sin embargo este movimiento del agua puede causar la formación de pequeñas gotas de líquido y su arrastre con el vapor, por ello estas gotas, que pueden contener contaminantes no deseados, deben ser separadas del vapor. Un sistema con un diseño óptimo debe garantizar una buena separación de gotas, tener un tamaño mínimo, consumir la menor energía posible, y requerir el menor coste de inversión. Finalmente, aunque no por ello menos importante, el sistema de tratamiento del agua, debe garantizar que no existe ningún componente que pueda generar partículas como consecuencia de desgastes mecánicos en componentes que giren a alta velocidad

como bombas, compresores y dispositivos similares. Ambos procesos deben cumplir con estos requisitos.

Los sistemas VC se basan en el principio de la bomba de calor con los cuatro ciclos de evaporación, compresión, condensación y expansión. En estos sistemas el agua es evaporada a baja presión (en algunos casos en el vacío) y, consecuentemente, a baja temperatura para posteriormente ser condensada de nuevo.

La ventaja de este procedimiento es que requiere una cantidad reducida de calor. Esa temperatura reducida también ocasiona desventajas desde el punto de vista farmacéutico dado que ofrece una menor protección frente al desarrollo de gérmenes en el agua. Además los compresores rotativos mecánicos son componentes críticos en estos sistemas ya que generalmente están instalados en la parte "limpia" del proceso y, por consiguiente, se hallan en contacto directo con el agua durante su producción. La cantidad de energía que puede ahorrarse, especialmente en sistemas que producen gran cantidad de WFI (> 5.000 L/h) es considerable por lo que para esos volúmenes suelen ser la mejor opción. Una ventaja adicional de estos sistemas es que no necesitan agua de refrigeración. Se utilizan principalmente para la producción de agua "fría" WFI, por ejemplo, en aquellos casos en los que el agua para inyectables debe suministrarse a bajas temperaturas en los puntos de consumo. Los sistemas VC no están extendidos en Europa, y esto probablemente se debe a la gran difusión de los sistemas de producción y almacenamiento a temperatura elevada así como a las reservas de los clientes con respecto a la seguridad de estos sistemas, especialmente su mantenimiento y su disponibilidad. La mayor parte de los sistemas VC en uso en la actualidad, se hallan en los Estados Unidos.



Figura 1:
Sistema de
destilación de
múltiple efecto (ME)

■ PARA LA DESTILACIÓN SE UTILIZAN DOS SISTEMAS FÍSICOS SIMILARES BASADOS EN PRINCIPIOS COMPLETAMENTE DIFERENTES, COMPRESIÓN DEL VAPOR (VC) Y DESTILACIÓN DE MÚLTIPLE EFECTO (ME)

En Europa, el sistema más extendido para la producción de WFI es el de destilación de múltiple efecto (ME), en el cual la capacidad de evaporación se divide entre varias columnas (Figura 1). En función de la producción anual y del coste de la energía, el número de columnas puede variar desde 2 hasta 8. En cada caso debe verificarse si la mayor inversión requerida al aumentar el número de columnas se justifica por el ahorro de energía como consecuencia de un menor consumo de calor y de refrigeración.

Al igual que ocurre en los sistemas VC el agua de aporte se vaporiza una única vez en los sistemas ME. Debido al hecho de que existe un gradiente de presión entre las etapas individuales de evaporación (columnas) y a que solamente se usa energía externa (vapor o electricidad) para proporcionar calor en la primera etapa del sistema, la presión máxima deberá ser alcanzada en esta etapa. Generalmente se utiliza vapor a 8 bar para el aporte de calor, con lo cual se consigue una presión de 7 bar y una temperatura de más de 150 °C en la parte del vapor puro en la primera columna.

Para equipos con 7 o más columnas se requiere, como condición previa, disponer de suficiente presión del vapor de calefacción ya que esta asegura la energía requerida para la circulación, en forma de presión y de gradiente de temperatura, para el proceso completo. El vapor de agua producido por la primera columna se condensa en la segunda columna y el calor que se libera vaporiza parte del agua de aporte. Este proceso se repite en las columnas posteriores donde la presión se reduce gradualmente y la temperatura baja hasta cerca de 100 °C. El vapor puro que sale por la última columna se condensa posteriormente en un condensador que se enfría mediante el agua de aporte a contracorriente. Al final de esta cadena de procesos hay un último refrigerador que enfría el WFI producido por la segunda y sucesivas columnas así como el condensado producido en el condensador, a la

temperatura requerida para el WFI, entre 85 y 100 °C.

Mediante este principio de funcionamiento se necesita menor energía de calentamiento y de refrigeración a medida que aumenta el número de columnas. Si existen 7 o más columnas y se dispone de agua de aporte fría, no se precisa agua de refrigeración ya que la propia agua de aporte es suficiente para la condensación del vapor y para el enfriamiento final del producto.

Cualquier persona que diseñe una planta para la producción de WFI debería, por consiguiente, tener siempre presente los aspectos económicos y comparar las inversiones y los gastos de funcionamiento de los sistemas indicados considerando los costes requeridos para calentar y de refrigerar las cantidades deseadas de WFI.

Una forma especial de destilación ME son los sistemas denominados de "simple efecto" en los cuales todo el WFI se genera en la primera columna. Este proceso no conlleva ahorros en la energía requerida ni en la refrigeración, por ello solamente se utilizan para pequeños consumos de WFI (< 150 L/h) y tiempos de producción reducidos ya que cada litro de WFI producido tiene un bajo coste de inversión pero un alto coste de operación.

Sistemas actuales de múltiple efecto

Cuando se comparan sistemas de múltiple efecto, el número de etapas o columnas es el primer punto que debe ser considerado. Un mismo número de columnas conduce a los mismos resultados en todos los sistemas si esos sistemas utilizan el mismo número de pre-calentadores. Algunos fabricantes ofrecen estos pre-calentadores solamente como opción aunque una simple comparación de los costes de operación frente a la inversión realizada muestra que su uso es prácticamente indispensable. Reducciones adicionales de los costes de operación, pueden obtenerse utilizando el condensado caliente para pre-calentar el agua de aporte en lugar de emplear energía externa.

La opción ofrecida en algunos sistemas, permitiendo una extracción en paralelo de vapor puro de la primera columna debe ser también tenida en consideración, ya que minimiza el coste de la inversión cuando se requieren WFI y PS. Al aumentar el tamaño de la primera columna ya no es necesario realizar una inversión adicional en un generador de vapor puro.

TRATAMIENTO DE AGUAS

La fabricación conforme a GMP requiere que el constructor preste especial atención a todos los detalles durante la fabricación. Por ejemplo, donde sea posible, el medio puro (WFI o vapor puro) debería ser conducido a través de tuberías interiores en el enfriador y el condensador para no hallarse en contacto con la carcasa exterior.

Los principios reconocidos como los diseños conforme a FDA de dobles tubos o la posibilidad de integrar las válvulas de salida de WFI directamente sobre el depósito, permiten una completa esterilización de todos los componentes de la planta. Todos estos aspectos deben ser considerados como mejoras en la seguridad farmacéutica.

Existen dos tipos distintos de evaporadores: evaporadores de película descendente y de circulación (en ambos casos los tubos transmisores de calor se encuentran siempre llenos por completo de agua)

Los requisitos importantes para la producción de vapor puro, además de la calidad del vapor, pueden resumirse como sigue:

- Una alta estabilidad de la presión del vapor puro
- Una alta velocidad de respuesta a la demanda.

En ambos casos con cantidades variables de extracción de vapor puro.

El evaporador de circulación puede cumplir mejor con estos requisitos ya que mantiene siempre una gran cantidad de agua caliente que se evapora automática y rápidamente cuando la presión se reduce, con lo cual la producción se mantiene incluso sin que el sistema de calentamiento se active.

El agua caliente acumulada proporciona la ventaja adicional de que la entrada de agua de aporte no provoca una gran caída en la presión del vapor, por lo que el sistema puede compensar variaciones sin la necesidad de pre-calentar el agua de aporte.

En el caso de los evaporadores de película descendente deben instalarse precalentadores adicionales o bombas en la parte de circulación caliente para conseguir los mismos efectos y ambos complementos elevan los costes de operación y de mantenimiento.

Otro punto a tener en cuenta, común a todos los sistemas de vapor puro, es el ciclo continuo de calentamiento y refrigeración con su correspondiente estrés térmico. En este caso, los diseños con intercambiadores de calor internos flotantes, que están



Figura 2: Intercambiador de calor interno

sujetos a mucho menos estrés térmico, son claramente superiores. (Figura 2)

Los requisitos de calidad para el vapor puro son, en general, los mismos que para WFI. Sin embargo las especificaciones de la Norma EN-285 con respecto a los gases disueltos deben ser también tenidas en consideración; esta norma especifica que los gases disueltos no pueden exceder del 3,5 % en volumen. Esto se aplica en particular a los procesos adonde el vapor puro se usa directa o indirectamente para la esterilización de los productos farmacéuticos en cámaras de esterilización.

La norma EN-285 no es aplicable a los generadores de vapor puro que se utilizan para la humidificación de salas blancas. En ellas es importante que el vapor esté libre de gérmenes para evitar que se produzca una posible contaminación en la producción farmacéutica. Con respecto a los requisitos de esta norma hay dos principios físicos que deben ser considerados:

- la solubilidad de los gases en el agua y
- la conductividad específica del dióxido de carbono en agua ultrapura.

Los únicos gases que pueden hallarse presentes en el agua ultrapura son oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono y los diversos gases nobles, todos ellos en las mismas concentraciones en que existen en el aire circundante. Asimismo también debe recordarse que todos los componentes volátiles son transportados hacia el generador de vapor con el agua de aporte y que estarán presentes en el vapor puro o su condensado (WFI). Esto significa que todas las medidas encaminadas a reducir la cantidad de gases disueltos deben ser implementadas antes de que el agua alimente al generador de vapor, ya que la calidad especificada por la EN-285 es aplicable a la generación, el almacenamiento y la distribución de esta agua.

La utilización de membranas degasificantes durante la producción de agua ultrapura permite obtener y mantener estas calidades; este sistema disminuye la conductividad del producto al separar el dióxido

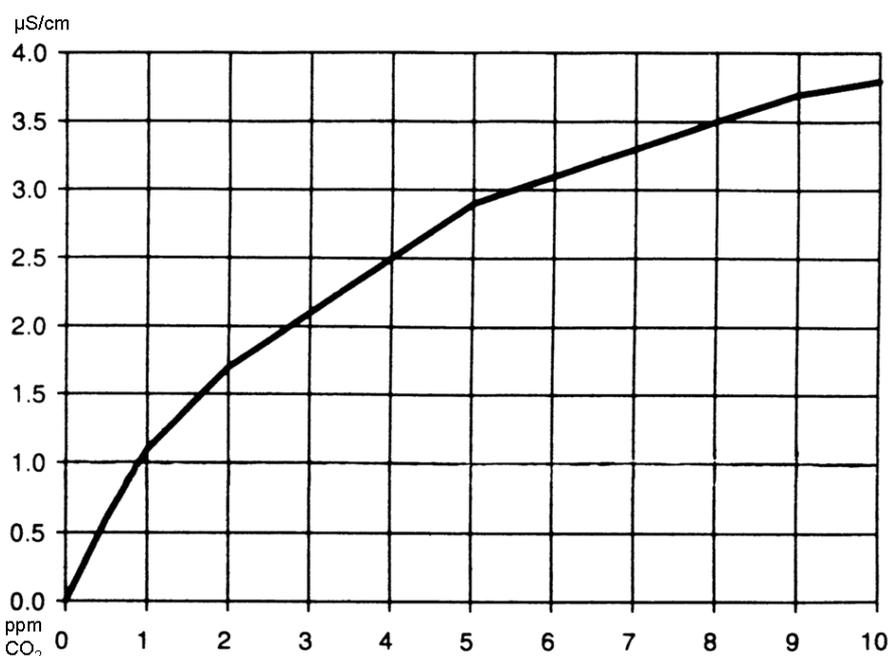


Figura 3: Gráfica de separación del CO₂ mediante membranas degasificantes

do de carbono (Figura 3). Los sistemas de absorción de CO₂ en los depósitos de acumulación realizan el mismo efecto ya que absorben el CO₂ presente en el aire que accede al depósito cuando se extrae agua de él. Sin embargo este sistema solamente separa una pequeña porción de todos los gases disueltos con los cual el resto de ellos puede acceder al agua.

Para reducir la cantidad de gases disueltos en el agua ultrapura, existen tan solo dos posibles soluciones:

- El almacenamiento en caliente del agua de aporte.
- La desgasificación con membranas, trabajando con vacío, inmediatamente anterior a que el agua acceda al generador de vapor puro.

En principio ambos métodos son adecuados para reducir el contenido en gases no condensables desde > 3,5 % a < 1% en funcionamiento continuo. No obstante la acumulación en caliente del agua es un proceso relativamente caro ya que el agua debe disponer de un tiempo de perma-

■ LA PRODUCCIÓN DE WFI Y/O VAPOR PURO ESTÁ SUJETA A MÚLTIPLES CONSIDERACIONES Y NO DEBE SER CONSIDERADA SEPARADAMENTE DEL RESTO DE EQUIPOS DE PRODUCCIONES DE AGUA FARMACÉUTICA

nencia suficiente en el depósito para la separación de los gases lo cual significa que los sistemas de acumulación serán relativamente grandes y costosos.

Los sistemas de desgasificación mediante membranas necesitan menos espacio y pueden ser operados con un caudal continuo de agua. Admitiendo que estos sistemas deberían, desde el punto de vista farmacéutico, ser sanitizados periódicamente con agua caliente, este proceso se puede realizar fácilmente con los módulos que actualmente están disponibles en el mercado. Algunos fabricantes están instalando ya sistemas de desgasificación mediante

membranas directamente en la estructura del generador de vapor puro y ofrecen esta combinación verificada con el test de aceptación de fábrica (*Factory Acceptance Test – FAT*)

Todos los detalles técnicos y los principios teóricos anteriormente presentados muestran que la producción de WFI y/o vapor puro está sujeta a múltiples consideraciones y que no debe ser considerada separadamente del resto de equipos de producciones de agua farmacéutica; su suministro, como parte de un proyecto profesional y global "llave en mano" es decisivo para un correcto funcionamiento de todo el sistema. Finalmente, y atendiendo a los elevados costes de generación de WFI y PS, debe considerarse si es posible utilizar agua altamente purificada o agua purificada en diversas etapas de procesos farmacéuticos en lugar de WFI, ya que la mejor forma de ahorrar energía es no utilizar WFI para aplicaciones donde no se requiera y producir solamente la cantidad de WFI indispensable para los procesos donde si es necesaria.



CHRIST AQUA Pharma & Biotech

Soluciones llaves en mano para la industria farmacéutica y biotech

CHRIST AQUA suministra soluciones completas para la generación y distribución de agua purificada, HPW, WFI y vapor puro en combinación con sistemas CIP/SIP y equipos para el tratamiento del agua de rechazo de proceso farmacéutico y bio-farmacéutico.

Solicite información en info@christaqua.es o en 93 474 04 94