

Análisis comparativo de tecnologías de producción de agua para inyectables en caliente y en frío

El Agua para Inyectables (WFI, por sus siglas en inglés) constituye un componente crítico en la manufactura farmacéutica, empleándose en la formulación de soluciones parenterales, productos oftalmológicos, procesos estériles, limpiezas de equipos de proceso críticos y la reconstitución de principios activos liofilizados. Dada su aplicación directa en productos de administración parenteral o requisito legal, la producción de WFI está sujeta a especificaciones farmacopeicas rigurosas que garantizan niveles mínimos de contaminación química, microbiana y pirogénica.

VEOLIA

Históricamente, las farmacopeas principales (USP, Ph. Eur., JP) establecían la destilación como método exclusivo para la obtención de WFI. Esta restricción se fundamentaba en la capacidad demostrada de los sistemas de destilación para eliminar endotoxinas bacterianas y contaminantes no volátiles. Sin embargo, en 2017, la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) incorporó la tecnología de purificación por membranas como alternativa aceptada, permitiendo la producción de WFI a temperatura ambiente. Esta modificación regulatoria representó un cambio paradigmático en la industria farmacéutica.

Tecnologías de producción: análisis comparativo

Destilación por Múltiple Efecto—producción de WFI en caliente

La destilación por múltiple efecto representa la tecnología tradicional para la producción de WFI en caliente. Este proceso térmico compuesto por tres fases, evaporación, separación y condensación, opera a temperaturas entre 100-130°C dependiendo de la presión de trabajo en cada efecto, produciendo agua para inyectables que se mantiene a temperaturas superiores a 80°C durante su almacenamiento y distribución. Esta característica térmica inherente define la naturaleza “en caliente” del WFI producido.

El proceso se fundamenta en principios termodinámicos que permiten la reutilización del calor latente de condensación del vapor generado en cada etapa, creando una

cascada energética que maximiza la eficiencia térmica. El vapor generado en el primer efecto se utiliza como fuente de calor para el segundo efecto, que opera a presión inferior, permitiendo que el agua hierva a temperatura más baja. Este proceso se repite sucesivamente a través de múltiples efectos, típicamente entre dos y seis etapas.

La producción de WFI en caliente mediante destilación realiza una eliminación efectiva de endotoxinas bacterianas alcanza niveles superiores al 99.9% gracias a la barrera térmica del proceso de evaporación. La capacidad de reducir la conductividad a valores inferiores a 1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C, junto con la remoción completa de sólidos disueltos totales (TDS), posicionan esta tecnología como el estándar histórico de referencia. Adicionalmente, el mantenimiento del WFI a temperaturas elevadas durante el almacenamiento y distribución proporciona control microbiano continuo, inhibiendo el crecimiento bacteriano y la formación de biofilm. La existencia de décadas de experiencia industrial que respaldan la validación de esta tecnología constituye un argumento sólido para su implementación.

No obstante, la producción de WFI en caliente presenta limitaciones operacionales. El consumo energético, incluyendo el vapor industrial, aunque reducido respecto a la destilación de efecto simple, sigue siendo considerable, oscilando entre 2 y 3 kWh por litro de WFI producido. Los costes de mantenimiento asociados a fenómenos de incrustación y corrosión requieren programas preventivos rigurosos. Existe potencial de formación de subproductos de degradación

térmica cuando el agua de alimentación contiene compuestos orgánicos termolábiles, y la eliminación de compuestos orgánicos volátiles puede ser parcial.

Tratamiento por membranas—producción de WFI en frío

Los sistemas de purificación por membranas representan la tecnología innovadora para la producción de WFI en frío, operando a temperatura ambiente (15-25°C) sin requerir procesos térmicos durante la purificación. El WFI producido por membranas puede almacenarse y distribuirse tanto en frío (con sanitización periódica) como en caliente (superior a 80°C), dependiendo de la estrategia de control microbiano seleccionada. La naturaleza “en frío” del proceso de producción abre nuevas posibilidades para aplicaciones sensibles a la temperatura y reduce significativamente el consumo energético y la huella de carbono.

La tecnología integra múltiples barreras de separación basadas en principios físico-químicos distintos, operando todas a temperatura ambiente. La configuración típica incluye ósmosis inversa (RO) para eliminación de iones disueltos mediante membranas semipermeables que logran rechazos superiores al 98%, electrodesionización continua (CEDI) que remueve especies iónicas residuales mediante campos eléctricos, y ultrafiltración (UF) con membranas de corte molecular entre 5 y 10 kDa que han demostrado retención efectivamente endotoxinas y microorganismos mediante exclusión equivalente o superior a la destilación.

Tabla: Ventajas y desventajas de la producción en WFI en caliente o en frío

	WFI en caliente	WFI en frío
Ventajas	• Eliminación efectiva de endotoxinas bacterianas (>99.9%) • Reducción de conductividad a valores <1.3 µS/cm a 25°C • Remoción completa de sólidos disueltos totales (TDS) • Control microbiano continuo mediante temperatura elevada (>80°C) • Décadas de experiencia industrial validada	• Reducción sustancial del consumo energético (0.5-1 kWh/L, 50-70% menos que destilación) • Eliminación de la necesidad de vapor industrial • Ausencia de estrés térmico durante el proceso • Reducción de costes operacionales (30-40% vs. destilación) • Mayor sostenibilidad ambiental
Desventajas	• Consumo energético considerable (2-3 kWh/L de WFI) • Costes de mantenimiento por incrustación y corrosión • Potencial formación de subproductos de degradación térmica	• Mayor susceptibilidad al biofouling • Protocolos de sanitización rigurosos requeridos (ciclos térmicos >80°C o agentes químicos) • Inversión inicial superior • Pretratamiento más exigente • Vida útil limitada de membranas (3-5 años)

La producción de WFI en frío mediante membranas ofrece ventajas operacionales distintivas. La reducción sustancial del consumo energético, situándose entre 0.5 y 1 kWh por litro de WFI producido, representa una disminución del 50 al 70% respecto a la destilación en caliente. La operación a temperatura ambiente elimina la necesidad de vapor industrial como servicio crítico, reduciendo la complejidad de las instalaciones y los costes asociados. La ausencia de estrés térmico durante el proceso minimiza la generación de subproductos de degradación, preservando la integridad química del agua. La reducción de costes operacionales superiores al 30% comparado con la destilación posiciona esta tecnología como una alternativa económicamente atractiva y ambientalmente sostenible.

Sin embargo, la producción de WFI en frío presenta desafíos técnicos relacionados con la ausencia de temperatura como barrera microbiana. La mayor susceptibilidad al biofouling demanda protocolos de mantenimiento rigurosos que incluyen ciclos térmicos periódicos superiores a 80°C o agentes químicos compatibles. El sistema de almacenamiento y distribución requiere diseño e instalación higiénico-sanitario.

Comparativa de dos soluciones tecnológicas avanzadas para la producción de WFI en caliente y en frío

Sistema Polaris™ 2.0 MED: Destilación de múltiple efecto para WFI en caliente

El sistema Polaris™ 2.0 MED representa una solución tecnológica avanzada específicamente

diseñada para la producción de WFI en caliente mediante destilación por múltiple efecto. Este sistema emplea intercambiadores de película descendente que optimizan la transferencia de calor y masa. El proceso de destilación opera a temperaturas de ebullición entre 100-130°C en los diferentes efectos, produciendo vapor que se condensa para obtener WFI. El destilado se obtiene a temperaturas entre 80-95°C y se mantiene a temperaturas superiores a 80°C durante el almacenamiento y distribución para garantizar el control microbiano continuo.

La configuración de múltiples efectos permite la recuperación energética mediante el aprovechamiento del calor latente de condensación en etapas sucesivas, maximizando

la eficiencia térmica del proceso. El sistema integra un mecanismo de condensación que recupera el calor latente del vapor destilado, mientras que el precalentamiento del agua de alimentación se realiza mediante el aprovechamiento térmico del destilado caliente, creando un circuito de recuperación energética cerrado que optimiza el consumo de vapor industrial.

El sistema Polaris™ 2.0 MED está diseñado para producir WFI en caliente que cumple con las especificaciones de las farmacopeas europea (Ph. Eur.), estadounidense (USP <1231>) y japonesa (JP). El software de control ha sido validado según los requisitos de la FDA 21 CFR Part 11 y sigue las directrices GAMP 5 para la validación de sistemas automatizados. La documentación completa de calificación de instalación (IQ) y operación (OQ) se proporciona como parte integral del sistema. El sistema representa la solución ideal para instalaciones que requieren WFI en caliente para procesos de limpieza CIP a alta temperatura, sanitización térmica de equipos, o aplicaciones donde el mantenimiento continuo a temperatura elevada proporciona una barrera adicional de seguridad microbiana.

Sistema Orion™: tratamiento por membranas para WFI en frío.

El sistema Orion™ representa una solución tecnológica innovadora específicamente diseñada para la producción de agua purificada (PW) y WFI en frío mediante purificación por membranas. Este sistema opera completamente a temperatura ambiente, produciendo WFI entre 15 y 25°C sin aplicación de procesos térmicos, lo que lo hace ideal para



Polaris Med.

aplicaciones que requieren agua de alta pureza sin estrés térmico.

El sistema integra un tren de tratamiento multibarrera que opera en frío. La configuración del proceso comienza con descalcificación mediante resinas de intercambio iónico que eliminan los iones de dureza a temperatura ambiente para proteger las membranas de ósmosis inversa del fouling por precipitación de sales. Posteriormente, el agua tratada pasa por un sistema de ósmosis inversa, opcionalmente configurado en doble paso para aplicaciones que requieren máxima pureza. La electrodesionización continua (CEDI) elimina las trazas iónicas residuales sin necesidad de regeneración química ni aplicación de calor. Finalmente, una etapa de ultrafiltración con membranas de corte molecular entre 5 y 10 kDa garantiza la eliminación de endotoxinas bacterianas y microorganismos, completando el proceso de producción en frío.

El diseño sanitario del sistema Orion™ sigue las directrices establecidas por la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE). Todos los materiales en contacto con el producto son de acero inoxidable 316L con material higiénico-sanitario que minimiza la rugosidad superficial y facilita la limpieza. Dado que el sistema produce WFI en frío, incorpora un mecanismo de sanitización térmica periódica que eleva temporalmente la temperatura del agua a más de 80°C para el control microbiano, manteniendo la integridad de las membranas mediante ciclos controlados. El sistema también incluye recirculación continua y filtración terminal para mantener el control microbiano entre ciclos de sanitización. La validación del sistema se realiza conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura actuales (cGMP) y las directrices GAMP para sistemas automatizados.

Desde la perspectiva de sostenibilidad ambiental, el sistema Orion™ ofrece ventajas significativas. Los materiales empleados en su construcción son 99% reciclables al final de su vida útil. La reducción de emisiones de CO₂ alcanza aproximadamente el 60% comparado con sistemas de destilación en caliente equivalentes, principalmente debido al menor consumo energético al operar a temperatura ambiente. El sistema incorpora tecnología de recuperación que permite



Orion III.

reutilizar el 40% del agua de alimentación, reduciendo el consumo de agua bruta. El consumo energético total se reduce entre 50 y 70% respecto a la destilación en caliente convencional, contribuyendo significativamente a la reducción de la huella de carbono de las instalaciones farmacéuticas. El sistema representa la solución ideal para instalaciones que requieren WFI en frío para la formulación de productos termolábiles, procesos de dilución aséptica a temperatura controlada, o aplicaciones donde se busca minimizar el consumo energético y la huella ambiental sin comprometer la calidad del agua producida.

Criterios de selección tecnológica

La elección entre WFI en caliente o en frío debe fundamentarse en un análisis integral de múltiples factores operacionales y estratégicos. Para aplicaciones que involucran formulaciones con principios activos termolábiles, donde la exposición a temperaturas elevadas podría comprometer la estabilidad química o la actividad biológica, el WFI en frío representa la opción preferente. Los procesos de dilución aséptica que requieren control estricto de temperatura para mantener condiciones isotérmicas también se benefician del uso de WFI en frío. Adicionalmente, las instalaciones con limitaciones en el suministro de vapor industrial o con estrategias de reducción de dependencia de servicios térmicos encuentran en los sistemas de membranas una alternativa viable.

Por otro lado, el WFI en caliente resulta indispensable para operaciones de limpieza CIP (Clean-in-Place) de equipos de proceso, donde la temperatura elevada potencia la eficacia de los agentes de limpieza y facilita la remoción de residuos orgánicos. La sani-

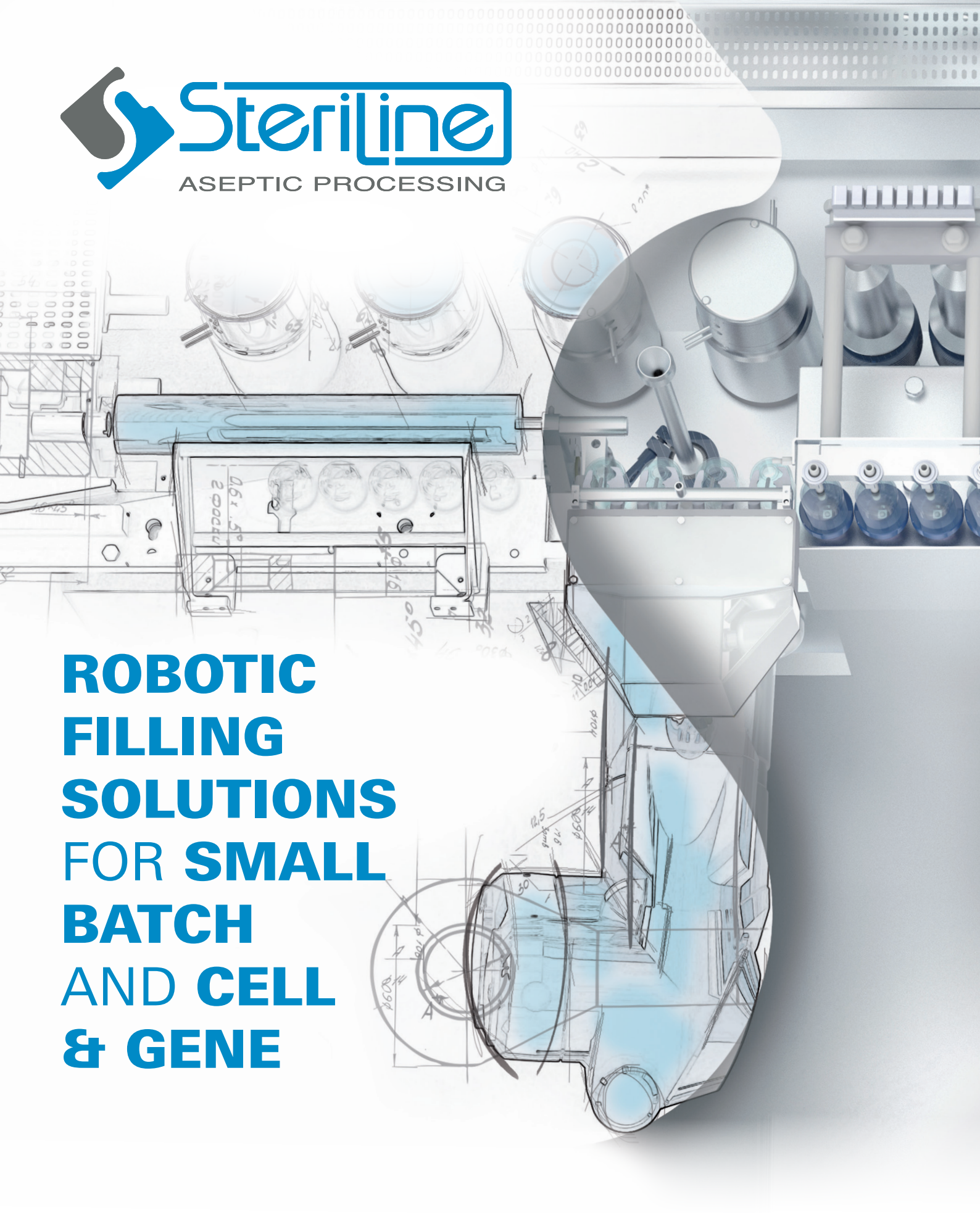
zación de sistemas de distribución mediante circulación de agua caliente a temperaturas superiores a 80°C constituye una práctica estándar en la industria farmacéutica para el control microbiano. Los procesos que requieren inactivación térmica de microorganismos como parte integral del diseño de proceso, así como la producción de vapor puro para esterilización de equipos y materiales, justifican la implementación de sistemas de destilación.

Independientemente de la tecnología seleccionada, ambos sistemas deben cumplir con parámetros de calidad críticos idénticos establecidos por las farmacopeas: carga microbiana inferior a 10 UFC/100 mL, endotoxinas bacterianas inferiores a 0.25 UE/mL, conductividad eléctrica inferior a 1.3 μ S/cm a 25°C, carbono orgánico total (TOC) inferior a 500 ppb, y contenido de metales pesados conforme a especificaciones farmacopeicas.

Conclusiones

La evolución regulatoria ha ampliado las opciones tecnológicas para la producción de WFI, permitiendo a la industria farmacéutica seleccionar sistemas optimizados según sus requerimientos específicos. Los sistemas Polaris™ 2.0 MED y Orion™ representan soluciones tecnológicas avanzadas que cumplen con los estándares farmacopeicos más exigentes, ofreciendo ventajas diferenciadas en términos de eficiencia energética, sostenibilidad ambiental y flexibilidad operacional.

La selección entre tecnología de destilación o purificación por membranas debe basarse en un análisis integral que considere el perfil de productos a manufacturar, la disponibilidad de servicios industriales en la planta, la inversión de capital disponible, los costes operacionales proyectados a largo plazo, la huella ambiental corporativa y la estrategia de validación de la organización todo ello en una matriz de riesgos que permitan realizar la elección más adecuada. Ambas tecnologías, cuando son correctamente diseñadas, operadas y mantenidas conforme a protocolos validados, garantizan la producción de WFI que cumple con los requisitos críticos de calidad para proteger la seguridad del paciente y asegurar la eficacia terapéutica de los productos farmacéuticos ●

[illegible]

Via Tentorio 30 - 22100 Como - Italy
www.steriline.it | **LinkedIn**



 606 704 739
 info@branir.es
 branir.com

☎ 606 704 739

✉ info@branir.es

 branir.com