

Inyección de ozono: una opción ventajosa para sistemas de distribución de agua en la industria farmacéutica

Tania de la Cruz Curbelo, Manuel Montané Enrique,* Miguel Ernesto Oriol Sosa, Nilo Alvarez Obregón,*** Josefina Astorga Gutiérrez**** y Rebeca Vizcaino Zaballa.******

Sección Técnica, Departamento Ingeniería de Producción, *Subdirección de Operaciones, **Sección Técnica, Departamento Ingeniería de Producción, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Avenida 31 entre 156 y 190, Cubanacán, Playa. ***Ingeniería, Centro Nacional de Biopreparados, Carretera a Beltrán km 1/2, Bejucal, La Habana. ****Laboratorio de Sistemas Críticos, Departamento de Control de Calidad, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Avenida 31 entre 156 y 190, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 10 de junio de 2003. Aceptado: 12 de diciembre de 2003.

Palabras clave: agua purificada, ozono, control microbiológico, higienización.
Key words: purified water, ozone, microbial control, sanitization.

RESUMEN. El sistema de agua purificada No. 1 de la Planta de Producción del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología tiene una capacidad de 1 500 L/h y se alimenta con agua suavizada que se genera en la misma planta. El sistema está formado por un grupo de equipos, cada uno de los cuales desempeña una función específica en el tratamiento del agua para obtener la calidad deseada, según las especificaciones de la norma USP 24. Los elementos fundamentales del sistema son una unidad de ósmosis inversa y un desmineralizador continuo. La distribución del agua producida se realiza a través de un sistema formado por: un tanque de almacenamiento de 2 000 L, una bomba centrífuga y un lazo cerrado, con 28 puntos de uso, de AISI 316L y con retorno al tanque de almacenamiento. En este tanque se realiza continuamente la inyección de ozono, a través de un eyector instalado en el retorno del lazo al tanque para evitar el crecimiento microbiológico y al comienzo del lazo, se encuentra instalada una lámpara de radiación ultravioleta para destruir el ozono residual antes de los puntos de uso. Con una frecuencia mensual o cuando los resultados de los análisis microbiológicos exceden los límites de aceptación, se realiza la ozonización del lazo. Los objetivos del trabajo fueron evaluar la efectividad de la inyección de ozono en el tanque de almacenamiento del sistema en estudio y demostrar las ventajas del método de higienización empleado. Los resultados corroboran la efectividad del tratamiento continuo con ozono para mantener las condiciones microbiológicas en el periodo de almacenamiento y distribución del agua.

ABSTRACT. Purified water system at CGEB's Production Plant has a nominal generation capacity of 1 500 L/h. This system uses as raw water softened water that is obtained on a suitable system the Production Plant. The system is formed by several elements that combine their functions to give to water USP's 24 quality specifications. Main processes in this system are reverse osmosis and continuous demineralization. Distribution of produced purified water is carried out on a system formed by a storage tank of 2 000 L, a centrifugal pump, an UV lamp and a closed loop with 28 sanitary point of use. The loop construction material is stainless steel 316L and the loop returns to the storage tank. Ozone is injected continuously on the storage tank, using an injector installed on the loop return to the tank, to avoid growing of microbial organisms and at the beginning of the loop an UV radiation lamp is installed to destroy residual ozone before point of use. Sanitization of the loop is performed with ozone and the established frequency is once in a month or when microbiological results exceed specifications approved for purified water according USP 24. The objectives of the work were to evaluate effectiveness of the ozone injection in the storage tank and to demonstrate the advantages of the used sanitization system. The results demonstrate the high effectiveness of continuous treatment of the distribution loop and storage tank using ozone in order to maintain good microbiological conditions, during storage and distribution of the high quality produced water, on the tank and in the lines and point of use in production areas.

INTRODUCCION

El agua es una materia prima que interviene en los procesos de obtención de productos farmacéuticos desde las primeras etapas hasta la formulación final, ya sea en la preparación de disoluciones, en las diferentes etapas del proceso como tal, en el lavado y enjuague de equipos y materiales y en la limpieza de las áreas clasificadas. En los productos parenterales, como es el caso del que se ocupa este trabajo, el agua constituye la mayor parte de su formulación final, por lo que la importancia de su calidad es aún mayor.¹

En los sistemas de purificación de agua se presta particular atención a la calidad microbiológica del agua porque los microorganismos son las formas más costosas de contaminación en la industria biofarmacéutica; entidades biológicas vivas y muertas se encuentran en todos los sistemas de agua y se requiere de grandes esfuerzos para reducir al mínimo, el daño que puedan ocasionar. Otro contaminante biológico de los sistemas de agua de elevada calidad son las endotoxinas. La cantidad en que se encuentren estas es un criterio que se aplica para demostrar la pureza biológica del agua, pues su presencia indica la existencia anterior de bacterias Gram negativas.² Para tratar de evitar o para eliminar la contaminación microbiológica en estos sistemas, se siguen procedimientos de higienización y/o esterilización. El empleo de ozono en los

sistemas de distribución de agua de elevada calidad es una de las variantes que se emplean para mantener en control de la presencia de microorganismos en el agua de proceso.³

Es posible encontrar innumerables reportes acerca del empleo del ozono en la desinfección el agua para distintos usos, por ejemplo en la potabilización^{4,5} y en la obtención de agua de proceso.^{6,7} Aunque es una aplicación conocida no se pudo encontrar referencia de la evaluación de un sistema de higienización en lazos de distribución empleando ozono. Actualmente en Cuba, no existe ninguna otra aplicación en la que se emplee el ozono para el control microbiológico y la higienización de un sistema de distribución de agua de elevada calidad.

Este trabajo tuvo como objetivos evaluar la efectividad de la inyección de ozono en el tanque de almacenamiento del sistema de generación y distribución de agua purificada en la Planta de Producción del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y realizar la evaluación de las ventajas técnicas y económicas del sistema de higienización seleccionado.

MATERIALES Y METODOS

El sistema de agua purificada No. 1 de la Planta de Producción del CIGB tiene una capacidad de generación de 1 500 L/h y está formado por un grupo de equipos, cada uno de los cuales desempeña una función específica en el tratamiento del agua para obtener la calidad deseada, según las especificaciones de la norma USP 24.⁸ La distribución del agua producida se realiza a través de un sistema formado por: un tanque de almacenamiento de 2 000 L, una bomba centrífuga y un lazo de AISI 316L. El lazo de distribución constituye un sistema cerrado, en el que el agua permanece a una temperatura aproximada de 25 °C, que comienza en el tanque de almacenamiento y recorre las áreas productivas con un total de 28 puntos de uso y posteriormente retorna al tanque (Fig. 1).

En este tanque se realiza continuamente la inyección de ozono para evitar el crecimiento microbiológico y en el punto de salida del agua hacia el lazo, se encuentra instalada una lámpara de radiación ultravioleta para destruir el ozono residual antes de los puntos de uso. La inyección se realiza a través de un eyector instalado en el retorno del lazo de distribución antes de la en-

trada del tanque. Con una frecuencia mensual o cuando los resultados de los análisis microbiológicos exceden los límites de aceptación se realiza la ozonización del lazo durante 2 h, tiempo durante el cual, se apaga la lámpara de radiación UV para permitir que aumente la concentración de ozono residual en el agua hasta aproximadamente 0,5 mg/L, la cual, garantiza que la higienización se realice de forma eficiente.⁹

Se instaló un generador de ozono modelo OZO-04LT (Ozomax, Canadá), de una capacidad máxima de 5 L/h del gas con una concentración entre 15 y 20 ppm de ozono. Este generador se basa en el principio de la descarga tipo corona y emplea cuatro tubos para la generación del ozono.

La medición de la concentración de ozono en el agua se realizó de diferentes formas:

Medición en línea. A la salida del agua y después de la lámpara de radiación ultravioleta se instaló un medidor de ozono en línea para mantener el control permanente de la concentración en el lazo de distribución.

Juego de reactivos de medición. Diariamente el operador del sistema realizó la medición de la concentración de ozono en el tanque empleando un juego de reactivos (HACH, modelo OZ-O, No cat. 20644-00) de medición.

Ensayo de laboratorio. Semanalmente en el tanque se determinó la concentración de ozono por el método del índigo (colorimétrico), que es más exacto y servía para comprobar los resultados obtenidos con el juego de reactivos de medición.

La determinación del contenido microbiológico de las muestras de agua se determinó empleando el método de determinación del conteo total de viables mesófilos por el mé-

todo de placa vertida, método universalmente empleado con este fin. Se dispuso de la información referente al comportamiento microbiológico del sistema de distribución de agua purificada en todos sus puntos, pero para su exposición en este trabajo, se seleccionaron dos (inicial y final del sistema de distribución) por considerarlos los más representativos para el análisis:

AP-PM012. Punto de muestreo ubicado a la salida de la lámpara de radiación ultravioleta del sistema de distribución.

AP-PM014. Retorno del lazo de distribución al tanque de almacenamiento. Este es el punto crítico del sistema porque está ubicado al final del lazo y cuando el agua llega a este lugar ha recorrido aproximadamente 640 m de tubería a través de 28 puntos de uso.

Variantes de higienización más empleadas

Para controlar la presencia de microorganismos en sistemas de almacenamiento y distribución de agua de proceso de elevada calidad, se aplican en la actualidad diversas variantes, la mayoría de ellas, empleando sustancias con acción biocida.¹⁰ Los agentes biocidas se consideran a su vez, agentes esterilizantes porque ante su presencia mueren los organismos vivos (micro y microscópicos), así como sus esporas, que como se sabe, son las formas de vida más resistentes y difíciles de eliminar³ (Tabla 1).

Además, se emplean con menor frecuencia, ácido peracético, iodo, compuestos cuaternarios de amonio y formaldehído.³ La adición de sustancias en los sistemas en cuestión, tiene como desventaja que estas deben ser eliminadas antes de los puntos de uso, lo que implica la inclu-

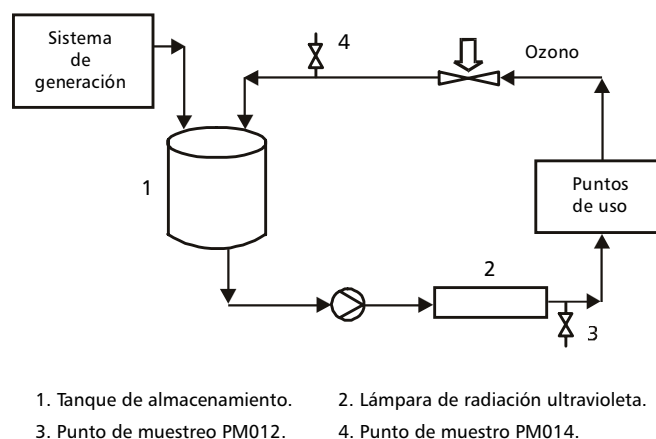
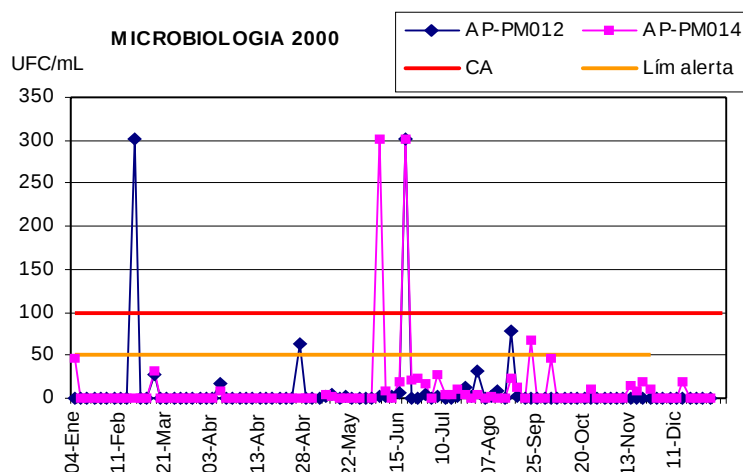


Fig. 1. Diagrama del sistema de distribución de agua purificada en estudio.

Tabla 1. Agentes de higienización más empleados y los menores tiempos de contacto que se consideran para lograr la efectividad en su aplicación.

Agente	Concentración	Tiempo de contacto (h)
Cloro	50 a 100 mg/L	1 a 2
Ozono	0,2 a 1 mg/L	< 1
Dióxido de cloro	50 a 100 mg/L	1 a 2
Peróxido de hidrógeno	10 % (p/v)	2 a 5

Las opciones de higienización se han dispuesto en la tabla por orden de efectividad.³

**Fig. 2.** Representación gráfica del comportamiento de la microbiología. Año 2000. CA Criterio de aceptación. AP-PM012 y AP-PM014 Puntos de muestreo.

sión de pasos adicionales de tratamiento en los lazos de distribución.

En otros casos, no se adicionan agentes químicos al sistema, sino que se mantiene el control microbiológico empleando calor, ya sea calentando el agua durante una parte del tiempo, generalmente en la noche, a una temperatura mayor de 80 °C o haciendo pasar vapor durante un tiempo que oscila entre 45 min y 1 h a través del tanque y las respectivas líneas. Estas variantes tienen como desventajas que implican un mayor costo por el consumo de energía, la necesidad de aislamiento térmico y de trampas de vapor en las líneas.³

La inyección de ozono en los tanques de almacenamiento es una de las opciones más ventajosas:^{11,12}

- Evita la formación de biopelículas en las paredes y reduce el 95 % de la población microbiana suspendida. Es uno de los métodos más efectivos a temperatura ambiente.
- Proporciona una acción biocida mucho mayor que la del cloro.
- Reduce el contenido de compuestos orgánicos en el agua. Es uno de los métodos recomendados para la reducción del carbono orgánico total (COT) del agua.

- Facilita la eliminación del agente de higienización mediante radiación ultravioleta. Esta radiación aumenta la velocidad de descomposición del ozono en peróxido de hidrógeno y oxígeno y el peróxido formado, se disocia rápidamente en iones hidroxilo e hidronio.¹³
- Requiere bajos costos de operación y mantenimiento.

La selección del ozono como agente biocida tiene algunas desventajas por ser un compuesto tóxico por inhalación, por lo que el personal debe tomar precauciones adicionales si se detecta la presencia del gas en el ambiente.¹⁴ Esta desventaja se atenúa por el hecho de que el umbral olfatorio del ozono (concentración a partir de la cual el ser humano es capaz de detectar su presencia) es de 0,01 ppm y la concentración a la cual comienza a ser tóxico es 10 veces mayor (0,1 ppm), por lo que es posible detectar la ocurrencia de cualquier escape para aplicar las medidas que fuesen oportunas sin que el personal experimente ningún daño. Otra desventaja del empleo del ozono es que deben utilizarse materiales de construcción específicos (acero inoxidable, fluoruro de polivinilideno y teflón para las jun-

tas,¹¹ pero esto no constituye ningún inconveniente para los sistemas de agua de elevada pureza, ya que estos son precisamente los materiales que se exigen para los equipos y líneas de conducción que en ellos se emplean.

RESULTADOS Y DISCUSION

La inyección del ozono al tanque de almacenamiento del sistema de agua purificada de la Planta de Producción del CIGB se realizó de forma continua en un punto ubicado en la línea de retorno del lazo de distribución. En el tanque se mantuvo una concentración de ozono residual de aproximadamente 0,3 mg/L según recomendaciones del suministrador del sistema.

Se pudo observar que en el año 2000 se tuvieron solamente tres mediciones aisladas fuera del límite de aceptación (Fig. 2). En cada uno de los casos, se realizó un análisis exhaustivo, comparando los resultados obtenidos en esos puntos con los de los otros del sistema de distribución para identificar si la causa de esta desviación evidenciaba la presencia de contaminación microbológica en el lazo o se debía a una incorrecta manipulación de las muestras. Estos resultados por encima del límite de acción no se repitieron en otros puntos del sistema, por lo que se concluyó que el resultado se debía a algún problema en la toma de muestra o en la realización del análisis. El resto de los resultados mostraron un comportamiento estable en la microbiología del sistema de distribución durante todo el año por debajo del límite de alerta seleccionado.

En los resultados gráficos se incluyó el criterio de aceptación (CA) recomendado por la norma vigente de la farmacopea de los Estados Unidos³ para la microbiología del agua purificada: 100 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL, que constituye el límite de acción para la microbiología en este sistema. Además, se incluyó la indicación del límite de alerta (50 UFC/mL) establecido durante el seguimiento rutinario del sistema. El objetivo de establecer un límite de alerta consiste en tener un valor que indique que debe prestarse mayor atención al comportamiento del sistema antes de que ocurra una desviación en el parámetro en cuestión.

También se evidenció un comportamiento estable del sistema durante los años 2001 y 2002 (Figuras 3 y 4), pues los resultados microbiológicos fueron inferiores al límite establecido por las normas vigentes y muy pocos se observaron por encima del límite de alerta fijado.

La tabla 2 resume los resultados de los análisis de microbiología en los dos puntos del sistema de distribución que fueron analizados durante los tres años.

Los resultados (Figuras 2 a 4 y Tabla 2) son una evidencia de la gran eficiencia de la variante de higienización seleccionada, ya que se demuestra que la calidad del agua generada no se afecta durante su almacenamiento y distribución. El hecho de que no se observe una tendencia

en el comportamiento microbiológico en el lazo de distribución corrobora además, que la frecuencia establecida para la ozonización del lazo es adecuada y que se realiza de forma que garantiza la óptima calidad del agua que se emplea en los procesos productivos que se realizan en la Planta. Estos resultados no pudieron compararse con los obtenidos en otros sistemas similares porque no se encontró ninguna referencia de evaluaciones de sistemas de higie-

nización de lazos de distribución de agua en la industria farmacéutica empleando el ozono.

Análisis económico

El empleo de este sistema para mantener la calidad microbiológica deseada en el agua purificada ha reportado, además de las ventajas técnicas que se han expuesto, un ahorro económico por concepto de menor consumo de energía y el hecho de no necesitar la compra de aditivos químicos.

A) Costo de inversión

La tabla 3 muestra el costo de inversión del sistema de higienización con ozono y el costo estimado de inversión si se hubiera empleado la variante de calentamiento.

Tabla 3. Costos de inversión del sistema de higienización con ozono y con calor.

Medio empleado	Costo de inversión (USD)
Ozono	23 817,13
Calor	54 000,00

En el caso del primer sistema el costo incluye la adquisición del generador y del medidor de ozono en línea, un juego de reactivos de medición, el secador de aire y la lámpara de radiación ultravioleta.

La higienización de un sistema de distribución empleando calor puede realizarse de diferentes formas: calentando el agua (con vapor o electricidad, en dependencia del volumen del tanque) hasta una temperatura superior a los 80 °C todo el tiempo o solamente una parte del día o haciendo circular vapor por las líneas durante un tiempo determinado. La variante de calentar el agua haciendo circular vapor por la chaqueta del tanque de almacenamiento es la más empleada y en el estimado del costo, se incluye el valor de un tanque de 2 000 L enchaquetado, el sistema de higienización (instrumentos, accesorios y progra-

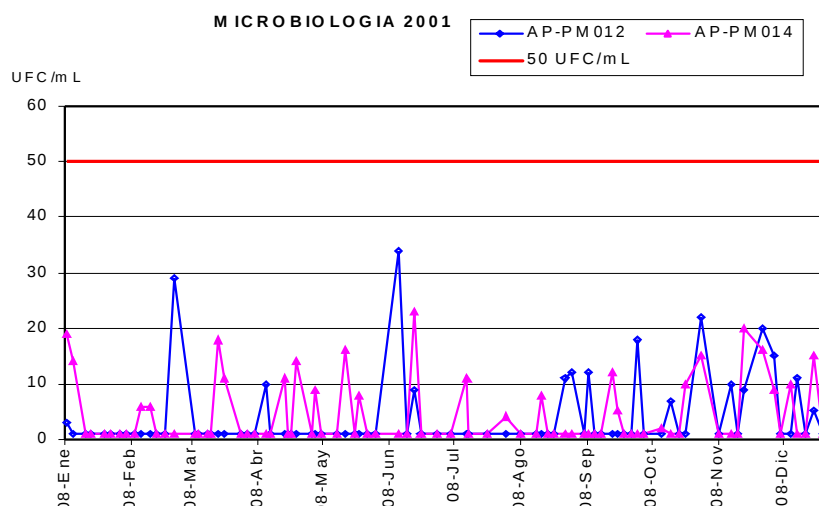


Fig. 3. Representación gráfica del comportamiento de la microbiología. Año 2001. AP-PM012 y AP-PM014 Puntos de muestreo.

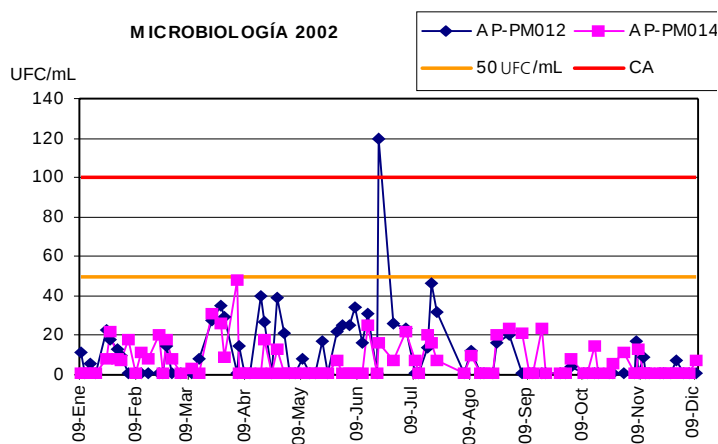


Fig. 4. Representación gráfica del comportamiento de la microbiología. Año 2002. CA Criterio de aceptación. AP-PM012 y AP-PM014 Puntos de muestreo.

Tabla 2. Resultados de los ensayos microbiológicos realizados en los dos puntos del sistema de distribución y analizados durante tres años. Período 2000 al 2002.

Punto	AP-PM012			AP-PM014		
Año	2000	2001	2002	2000	2001	2002
Total de determinaciones	106	105	104	104	106	105
Fuera del límite de alerta	3	0	1	4	0	0
Fuera del límite de acción	1	0	1	2	0	0
Promedio (UFC/mL)	9,86	4	12,5	12	4	14,2

ma), el aislamiento de las líneas para evitar las pérdidas de calor (640 m de longitud) y la instalación de las líneas de vapor industrial hasta el local donde se encuentra el sistema.

En este acápite de costo de inversión no se consideró la opción de adición de agentes químicos porque no se requiere un costo de inversión adicional, sino que se considera que diariamente, en un momento del día, se añade el higienizante, se recircula durante un tiempo que generalmente oscila entre 2 y 3 h y posteriormente, se enjuaga hasta no detectar la presencia de la sustancia añadida en el agua.

Como puede constatarse la inversión realizada empleando el ozono fue considerablemente menor, menos del 50 %, que si se hubiese seleccionado el calor como medio de higienización y aunque la adición de agentes químicos no trae consigo la instalación de nuevos elementos si tiene desventajas técnicas y económicas por el costo de operación que implica.

A) Costo de operación

Teniendo en cuenta las horas totales de operación del generador de ozono desde la puesta en marcha del sistema y asumiendo el mismo tiempo de trabajo para el resto de las variantes se estimaron los costos de operación del sistema de higienización empleando otras variantes para su comparación con el de ozono (Tabla 4).

En el caso del sistema que emplea ozono, el costo de operación consideró solamente el consumo eléctrico del generador y de la lámpara de radiación ultravioleta del lazo que se determinó partir de los consumos nominales de cada uno de los equipos y de las horas trabajadas (contadores horario), así como del costo de la electricidad en el horario normal (0,029 pesos/kW-h) y en horario pico (0,087 pesos/kW-h).

El costo de operación de la variante de calentamiento del agua está dado fundamentalmente, por el consumo de vapor industrial. Se consideró la forma más económica de realizar esta operación que consistió en mantener el agua a 85 °C, aproximadamente, durante el horario nocturno (8 h, entre las 10 p.m. y las 6 a.m.). El costo de producción del vapor industrial en la Planta fue de 0,032 pesos/kg y el consumo total estimado fue de 6 284 670 kg.

En el caso de la adición de agentes químicos, el costo de operación incluyó la adquisición de los reactivos y el agua purificada que es necesario descargar por el drenaje hasta, que por efecto de dilución, no se detecte la presencia de sustancias

químicas. El consumo se calculó a partir de las concentraciones recomendadas para realizar una higienización efectiva y las pérdidas de agua se estimaron considerando que es necesario realizar, al menos, dos enjuagues del sistema para eliminar los restos de estas sustancias del lazo de distribución ($\approx 2\,000\text{ L}$ cada vez); teniendo en cuenta que el costo de producción del agua purificada en la Planta es de 7,2 pesos/m³ se hubieran gastado, por el concepto de pérdida de agua, 22 445,25 pesos desde la puesta en marcha del sistema. A lo anterior, se sumaron los costos de adquisición en cada caso.

Se pudo constatar que el costo de operación del sistema empleando ozono es significativamente menor que el resto de las variantes que pudieran emplearse, teniendo en cuenta además que en el caso del empleo de agentes químicos la erogación monetaria debe realizarse en moneda libremente convertible, situación que encarece más estas variantes.

CONCLUSIONES

La inyección de ozono en los tanques de almacenamiento de los sistemas de generación y distribución de agua de proceso de elevada calidad es una opción efectiva para mantener el control microbiológico durante su almacenamiento y recirculación a temperatura ambiente.

Con el empleo de este método se ha logrado que los resultados de los ensayos microbiológicos cumplan con las normas nacionales e internacionales establecidas para este tipo de sistema, lo que constituye una garantía para la calidad del agua y un respaldo para el sistema de generación.

El empleo de la ozonización es un método con numerosas ventajas técnicas y económicas que permite higienizar el sistema de distribución sin necesidad de detener su funcionamiento y que debe ser considerado como una variante apropiada en el diseño de sistemas de agua purificada en la industria farmacéutica y biofarmacéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Collentro W. Pharmaceutical water, an overview of USP purified water-Part I and II Ultrapure Water. Part I: pp. 12-19, November/1992. Part II: pp. 28-36, December/1992.
2. Coleman Drew and Burns Douglas, Pyrogens and Endotoxins: their Generation and Prevention in Pharmaceutical Water Systems. **Journal of Validation Technology**, 2, 1995.
3. Meltzer Theodore H. Pharmaceutical Water: Generation, Storage, Distribution and Quality Testing. Capitola Consulting Arlington VA, USA, 1999.
4. Sitio WEB AAWater. <http://www.aaawater.com>.
5. Sitio oficial de Ingeniero Ambiental. <http://www.ingenieroambiental.com/new2informes/desinfeccionaguaozono.pdf>. Noviembre de 2002.
6. Uso de la combinación radiación UV/ozono para la obtención de agua de proceso en la industria farmacéutica. Sitio WEB de Lenntech. <http://www.lenntech.com/>.
7. Gurley B. Ozone: Pharmaceutical sterilant of the future? **J. Parent. Sci. Technol.**, 6, 256-261, 1985.
8. U.S. Pharmacopoeia. National Formulary Supplement (USP24 – NF19) Official Monographs, USP 24. March, 2000.
9. Operación del Sistema de distribución de Agua Purificada No. 1 de la Planta de Producción. Procedimiento Patrón de Operación. PPO 4.11.171.99. Planta de Producción. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, 1999.
10. Sitio WEB de Lenntech. <http://www.lenntech.com/productos-quimicos-tratamiento-agua.htm>
11. Roczniak B. Purified water and water for injection: a challenge. Presidente de BIOLAB. Conferencia impartida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología en febrero de 1997.
12. Rodríguez Jérez Juan J. El ozono y la desinfección del agua. <http://www.consumaseguridad.com/web/es/investigacion/2003/05/027/6613.php>.
13. Ku Y., Su W., Shen Y. Decomposition kinetics of ozone in aqueous solution. **Industrial and engineering chemistry**, 35, 3369-3374, 1996.
14. Breve introducción a la desinfección del agua por medio de luz ultravioleta. Sitio oficial de Pureflow Ultraviolet. <http://www.ultravioleta.com/articulos.htm>. Diciembre de 2002.

Tabla 4. Costos de operación del sistema de higienización empleando diferentes medios.

Medio empleado	Costo operación
Ozono	777,51 pesos
Calor	201 109,44 pesos
Oxido de cloro	22 675,94 USD
Peróxido de hidrógeno	753 934,10 USD
Peróxido de hidrógeno	753 934,10 USD