

L'acqua costituisce un ottimo substrato per la crescita, lo sviluppo e la riproduzione di numerose forme microbiche e miceti, perciò, l'acqua che utilizzata per scopi industriali, chimici, farmaceutici o alimentari dovrà rispecchiare delle caratteristiche che ne garantiscano un'assenza totale (o quasi) di contaminanti, al fine di permetterne l'uso per i fini cui è destinata.

I trattamenti di purificazione o depurazione delle acque sono molteplici e tutti differenti tra loro, poiché differente sarà il fine ultimo del substrato stesso e, a seconda dell'utilizzo finale, l'acqua dovrà rispettare dei valori tabellati, per quanto concerne, per esempio, la presenza di sali minerali, la quota di gas disciolti, etc.

Nell'industria farmaceutica l'acqua è usata in grandi quantità per i seguenti impieghi:

- come solvente nella preparazione di acidi, basi, sali o altri composti;
- come mezzo diluente;
- come veicolo di soluzione o sospensione per la maggior parte delle forme farmaceutiche liquide;
- nei lavaggi degli impianti e dei macchinari;
- come fluido di raffreddamento per gli impianti, ad esempio, di condizionamento, liofilizzazione e distillazione;
- per la generazione di vapore;
- per servizi igienici e di ristoro;
- per l'impianto anti-incendio.

Secondo l'impiego l'acqua deve rispondere a requisiti specifici che vanno dalla potabilità alla sterilità, alla parziale o totale assenza di sali disciolti (acqua decarbonatata, deionizzata, distillata o bidistillata), ad un basso tenore di sali di calcio e magnesio (acqua addolcita).

## Acqua per uso farmaceutico

### Qualità dell'acqua

L'acqua potabile non può essere usata come tale per uso farmaceutico a causa di impurezze quali ioni, sostanze organiche, gas disciolti, microrganismi non patogeni e pirogeni.

L'acqua potabile è usata per alimentare impianti di produzione di acqua purificata.

L'acqua impiegata per uso farmaceutico richiede specifiche di qualità chimico-fisiche e microbiologiche precise in funzione del suo utilizzo.

Le correnti edizioni della Farmacopea Europea classificano l'acqua in base al suo grado di purezza o ad un suo uso specifico in:

- **Acqua depurata** (PW, Purified Water)
- **Acqua altamente depurata** (HPW, Highly Purified Water)
- **Acqua per preparazioni iniettabili** (WFI, Water For Injections)

### Acqua depurata (PW)

Le Farmacopee prescrivono l'uso dell'acqua depurata per la preparazione di medicinali che non devono essere sterili e apirogenici.

Si prepara in genere per distillazione, scambio ionico o processi a membrana (osmosi inversa) a partire da acqua potabile. La contaminazione microbica deve essere contenuta.

Secondo la Pharmacopea Eur. l'acqua depurata deve avere le seguenti caratteristiche:

– Acqua depurata in Bulk Ph. Eur.	
Parametri	Valori limite
Conducibilità	≤ 4,3 μS/cm a 20°C
TOC	≤ 0,5 mg/l (o in alternativa test per sostanze ossidabili)
Carica microbica	≤ 100 CFU/ml
Nitrati	≤ 0,2 ppm
Metalli pesanti	≤ 0,1 ppm
Alluminio	≤ 10 μg/l nella produzione di soluzioni per dialisi
Endotossine batteriche	≤ 0,25 U.I./ml nella produzione di soluzioni per dialisi

### Acqua altamente depurata (HPW)

E' destinata alla preparazione di prodotti medicinali nei quali è necessaria acqua di alta qualità biologica, ad eccezione di quelli per cui deve essere impiegata *acqua per preparazioni iniettabili*. Si prepara generalmente a partire da acqua depurata con tecniche appropriate quali doppia osmosi inversa associata a tecniche quali la deionizzazione e l'ultrafiltrazione.

La HPW soddisfa i parametri qualitativi della WFI pur non essendo prodotta per distillazione. Poiché il metodo di produzione usato è meno affidabile per la Ph. Eur. Non era ammesso il suo utilizzo al posto della WFI nella produzione di medicinali parenterali. Nella Farmacopea attualmente vigente questo aspetto è stato rivisto.

– Acqua altamente depurata Ph. Eur.	
Parametri	Valori limite
Conducibilità	≤ 1,1 μS/cm a 20°C
TOC	≤ 0,5 mg/l
Carica microbica	≤ 10 CFU/100ml
Nitrati	≤ 0,2 ppm
Metalli pesanti	≤ 0,1 ppm
Endotossine batteriche	≤ 0,25 U.I./ml

## Acqua per preparazioni iniettabili (WFI)

E' ottenuta dalla distillazione di acqua depurata, deve essere priva di sostanze pirogene. E' destinata alla preparazione di medicinali per somministrazione parenterale (vaccini, fleboclisi, etc.) nel quale il veicolo è acquoso e per dissolvere o diluire sostanze per somministrazioni parenterale prima dell'uso.

La WFI presenta più stringenti standard qualitativi rispetto all'acqua depurata che riguardano la carica microbica, pirogenica e la conducibilità.

*Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili*: è la WFI che è distribuita in adatti contenitori, chiusi, e sterilizzati al calore in condizioni tali che il prodotto rimanga conforme al test di sterilità e al test per le endotossine batteriche.

### – Acqua per preparazioni iniettabili in Bulk Ph. Eur.

<i>Parametri</i>	<i>Valori limite</i>
Conducibilità	$\leq 1,1 \mu\text{S/cm}$ a 20°C
TOC	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$
Carica microbica	$\leq 10 \text{ CFU/ml}$
Nitrati	$\leq 0,2 \text{ ppm}$
Metalli pesanti	$\leq 0,1 \text{ ppm}$
Endotossine batteriche	$\leq 0,25 \text{ U.I./ml}$

### – Acqua altamente depurata Ph. Eur.

<i>Parametri</i>	<i>Valori limite</i>
Conducibilità	$\leq 1,1 \mu\text{S/cm}$ a 20°C
TOC	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$
Carica microbica	$\leq 10 \text{ CFU/100ml}$
Nitrati	$\leq 0,2 \text{ ppm}$
Metalli pesanti	$\leq 0,1 \text{ ppm}$
Endotossine batteriche	$\leq 0,25 \text{ U.I./ml}$

### ***Tecnologie di produzione acqua per uso farmaceutico***

Per produrre PW, WPI e HPW si impiegano unità operative sequenziali per ottenere un'acqua conforme ai parametri di qualità richiesti.

I processi produttivi essenzialmente si basano su:

- Demineralizzazione;
- Osmosi inversa (Reverse Osmosis, RO);
- Distillazione.

Inoltre pretrattamenti o trattamenti coadiuvanti possono essere richiesti per prevenire o limitare la proliferazione dei microrganismi e rimuovere altri contaminanti.

Una volta ottenuta l'acqua richiesta utilizzando il processo di produzione più idoneo, è necessario che sia lo stoccaggio che la rete di distribuzione siano idonei a conservarla, prevenendo la contaminazione microbica. A tal fine dovranno essere effettuati monitoraggi in process e regolari controlli microbiologici e chimico-fisici al fine di assicurare un'adeguata qualità dell'acqua.

## Demineralizzazione

Per rimuovere tutti gli elettroliti presenti nell'acqua, compresa la  $\text{CO}_2$  e la silice, si possono usare:

- o Resine a scambio ionico;
- o Sistemi a membrana;
- o Sistemi combinati (resine + membrane).

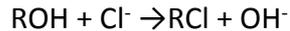
### Resine a scambio ionico

Una **resina a scambio ionico** è composta da una matrice polimerica (in genere granuli di pochi millimetri di diametro) in cui sono intrappolati o inglobati ioni, disponibili per lo scambio ionico. Esistono numerosissime resine per lo scambio ionico, la maggior parte delle quali sono a base di polistirene, in genere reticolato con divinilbenzene, a cui poi sono aggiunti gruppi funzionali in grado di catturare o rilasciare gli ioni.

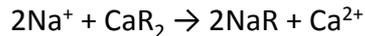
Le resine possono essere **cationiche** (in grado di scambiare cationi) o **anioniche** (in grado di scambiare anioni). Dapprima vengono usate quelle cationiche, con le quali si abbatta la durezza scambiando gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  presenti nell'acqua con gli ioni  $\text{Na}^+$  della resina tramite le reazioni:



Successivamente si usano quelle anioniche per abbattere la salinità (rimasta praticamente inalterata dal procedimento precedente) ed ottenere un'acqua perfettamente desalinizzata (deionizzata) tramite la reazione:



Quando le resine si saturano devono essere rigenerate in situ o vengono rimosse dall'impianto. Nella rigenerazione avvengono queste reazioni:



I maggiori problemi di gestione di questi impianti sono dovuti a:

- Gestione dei reflui di rigenerazione contenenti elevati tenori di cloruri > 1200 ppm;
- Manipolazione da parte degli addetti di sostanze corrosive HCl e NaOH usate per la rigenerazione.



### Osmosi inversa

L'**osmosi inversa**, detta anche **iperfiltrazione**, è il processo in cui si forza il passaggio delle molecole di solvente (acqua) dalla soluzione più concentrata alla soluzione meno concentrata ottenuto applicando alla soluzione più concentrata una pressione maggiore della pressione osmotica.

In pratica, l'osmosi inversa viene realizzata con una membrana **semipermeabile** che lascia passare solo l'acqua e trattiene il soluto impedendone il passaggio. Questo fenomeno non è spontaneo e richiede il compimento di un lavoro meccanico pari a quello necessario per annullare l'effetto della pressione osmotica. Dato che le membrane non trattengono mai completamente i sali, ogni membrana è caratterizzata da un tasso di reiezione  $T_{re} = (1 - C_p/C_a) \times 100 \%$

dove:

$C_p$ : concentrazione del sale nel permeato;  $C_a$ : concentrazione del sale in alimentazione.

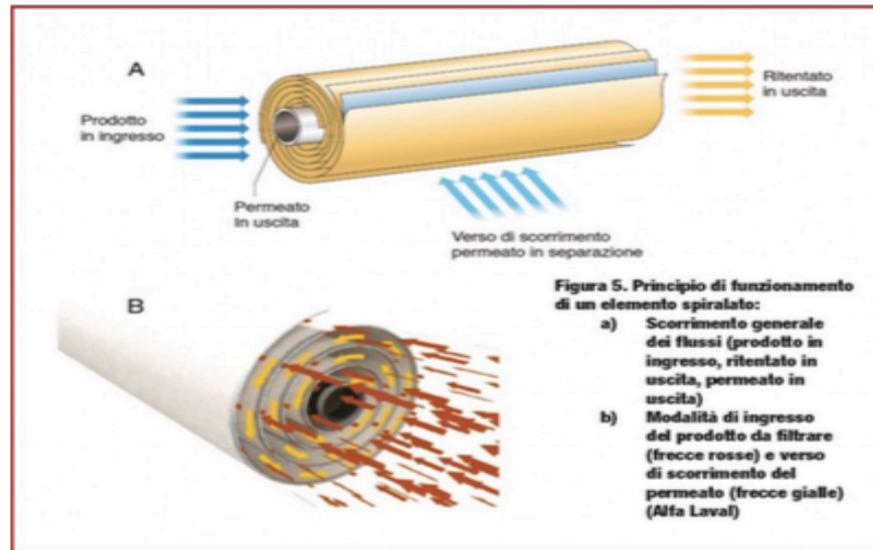
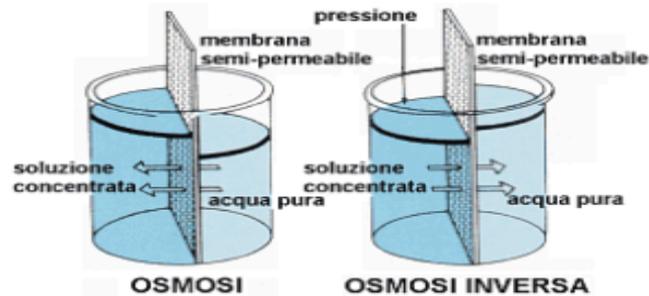
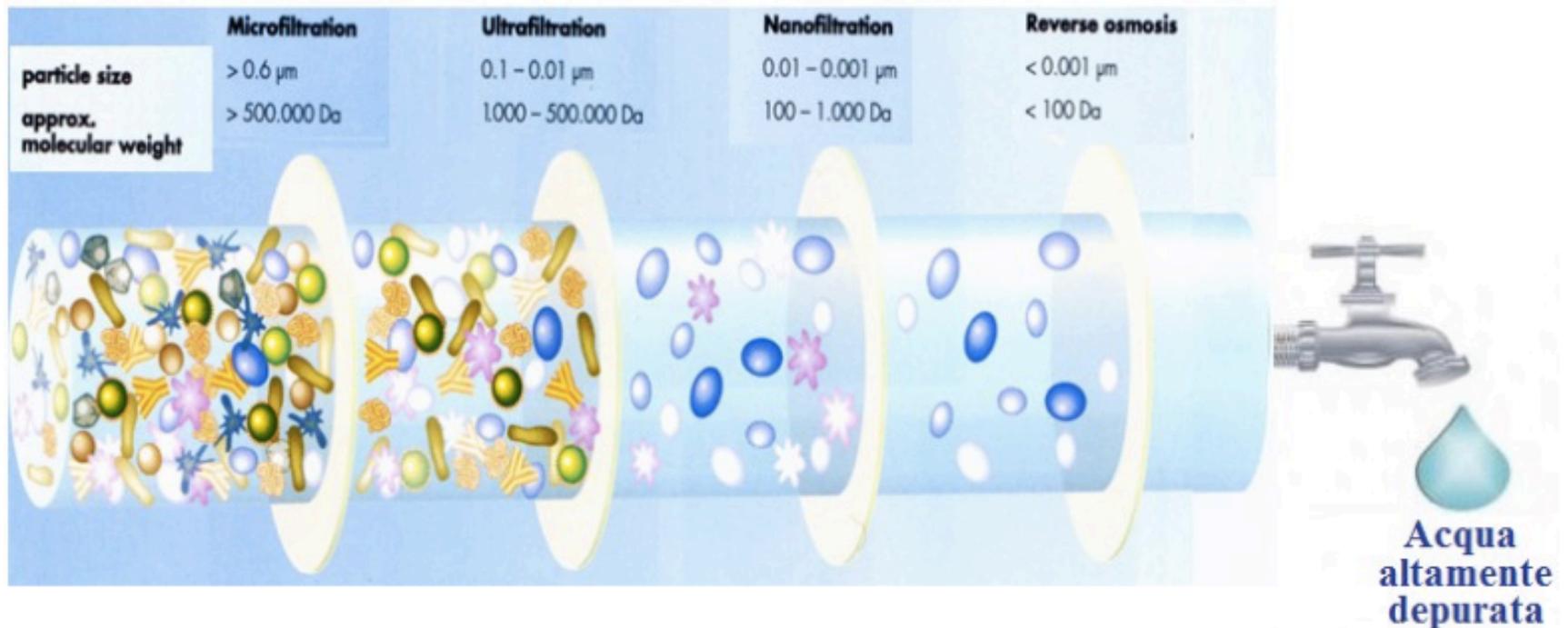


Figura 5. Principio di funzionamento di un elemento spirale:

- Scorrimento generale dei flussi (prodotto in ingresso, ritentato in uscita, permeato in uscita)
- Modalità di ingresso del prodotto da filtrare (freccie rosse) e verso di scorrimento del permeato (freccie gialle) (Alfa Laval)

# SPETTRO DEI PROCESSI A MEMBRANA



Solidi sospesi

Batteri

Emulsioni

Macromolecole

Colloidi

Virus



Proteine

Composti basso P.M  
ioni bivalenti

Ioni monovalenti

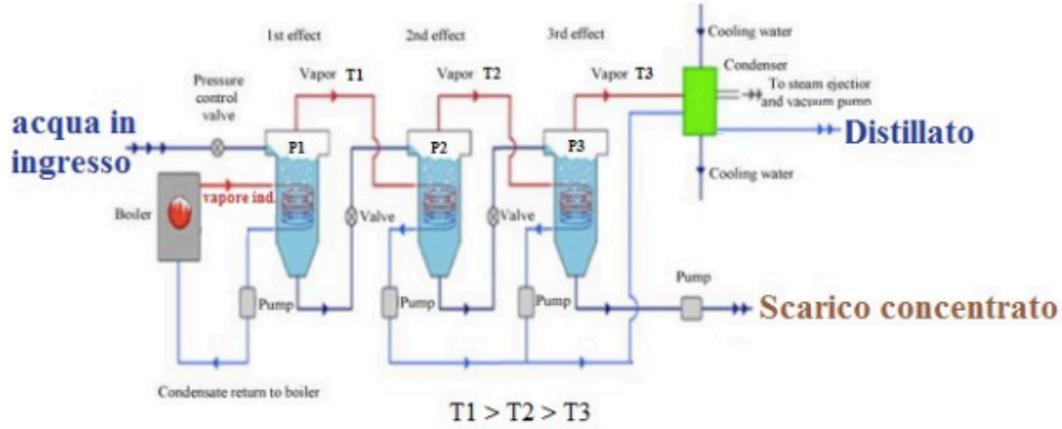


### Distillazione

La distillazione è il processo di separazione di componenti di una miscela in fase liquida per parziale vaporizzazione della miscela stessa e recupero separato del vapore e del residuo. In seguito a tale processo il componente più volatile si concentra nel vapore mentre quello meno volatile nel residuo liquido. **La distillazione viene utilizzata per la produzione di acqua per uso iniettabile (WFI).**

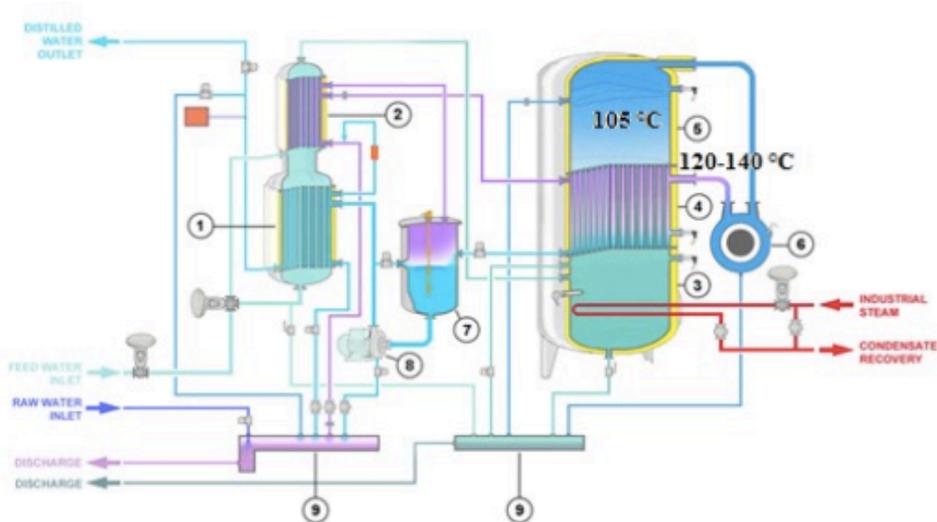
- Normalmente si usa:
- Distillazione a multiplo effetto;
  - Distillatore a termocompressione.

### Distillazione a multiplo effetto



L'acqua distillata esce dal condensatore finale, normalmente per gravità, ad una temperatura sui 95°C.

## Distillatore a termocompressione



**STEP 1** L'acqua di alimentazione entra nel primo scambiatore di calore (1) (lato tubi) ed è preriscaldata, raffreddando al tempo stesso la WFI.

**STEP 2** L'acqua va incontro al secondo scambiatore di calore (2) (lato tubi) e si preriscalda ulteriormente, condensando i gas generati dal processo di produzione della WFI.

**STEP 3** L'acqua riscaldata va al serbatoio (3). Il livello dell'acqua è controllato da un sistema automatico che opera tramite due trasduttori di pressione. I tubi nel condensatore (4) sono parzialmente riempiti dall'acqua.

**STEP 4** Il riscaldatore (elettrico o vapore industriale) aumenta la temperatura dell'acqua fino alla temperatura di evaporazione. Il vapore puro che si genera occupa la camera di evaporazione (5). Un sistema automatico regola il sistema di riscaldamento al fine di mantenere la pressione nella camera al valore di setup.

**STEP 5** Un compressore (6) aspira il vapore dalla camera (5) e lo comprime con conseguente innalzamento della sua temperatura e lo invia al condensatore (4) lato mantello.

**STEP 6** Il vapore puro condensa lato mantello del condensatore (producendo WFI) cedendo calore all'acqua contenuta nei tubi del condensatore che evapora generando a sua volta altro vapore puro.

**STEP 7** La WFI prodotta esce dal condensatore e fluisce nel serbatoio di ricircolo (7). Qui i gas caldi rilasciati vanno nello scambiatore di calore (2) lato mantello per preriscaldare l'acqua di alimentazione.

**STEP 8** La WFI raccolta nel serbatoio (7) viene pressurizzata mediante la pompa (8) e inviata nello scambiatore (1) (opzionale), dove raggiunge la temperatura di set-point.

**STEP 9** Un sistema di analisi monitora in continuo la qualità della WFI (conducibilità e temperatura), e sulla base della qualità rilevata invia la WFI al serbatoio di stoccaggio (WFI conforme) o ai serbatoi di raccolta degli spurghi del distillatore (9) (WFI sotto-standard).

I **possibili contaminanti** dell'acqua appartengono a vari gruppi:

***Chimico-fisici***

- Inorganici (clorammine, carbonato di magnesio, carbonato di calcio, cloruro di sodio, ecc.);
- Organici (residui di detersivi, solventi e plastificanti, ecc.)
- Solidi (argille, ecc.);
- Gas (azoto, anidride carbonica, ossigeno, ecc.)
- Minerali (ferro, nitrati, metalli pesanti, alluminio, ecc.)

***Microbiologici***

- Alghe
- Protozoi (Cryptosporidium, Giardia, ecc.)
- Batteri (Pseudomonas, gram negativi, Escherichia coli, ecc.)

***Biofilm*** (masse gelatinose di microrganismi in grado di attaccarsi a molte superfici formando colonie)

Le specifiche dell'acqua per uso farmaceutico sono riportate nelle monografie della **Farmacopea** sia italiana che europea e vengono costantemente aggiornate per seguire da un lato lo stato dell'arte del progresso tecnologico e dall'altro per cercare di uniformare gli standard a livello mondiale e venire incontro al mercato globale.

- Acqua **potabile**
- Acqua **depurata o purificata** (PW – Purified Water),
- Acqua per **preparazioni iniettabili** (WFI – Water for Injections)
- Acqua **altamente depurata o purificata** (HPW – Highly Purified Water).

Solo le ultime tre sono contemplate all'interno della Farmacopea poiché possono essere utilizzate nella produzione dei farmaci

**L'acqua potabile** non viene presa in considerazione perché, anche se controllata rigidamente da normative nazionali, presenta al suo interno molte impurezze che non le permettono di essere adeguata a diventare un ingrediente di un farmaco.

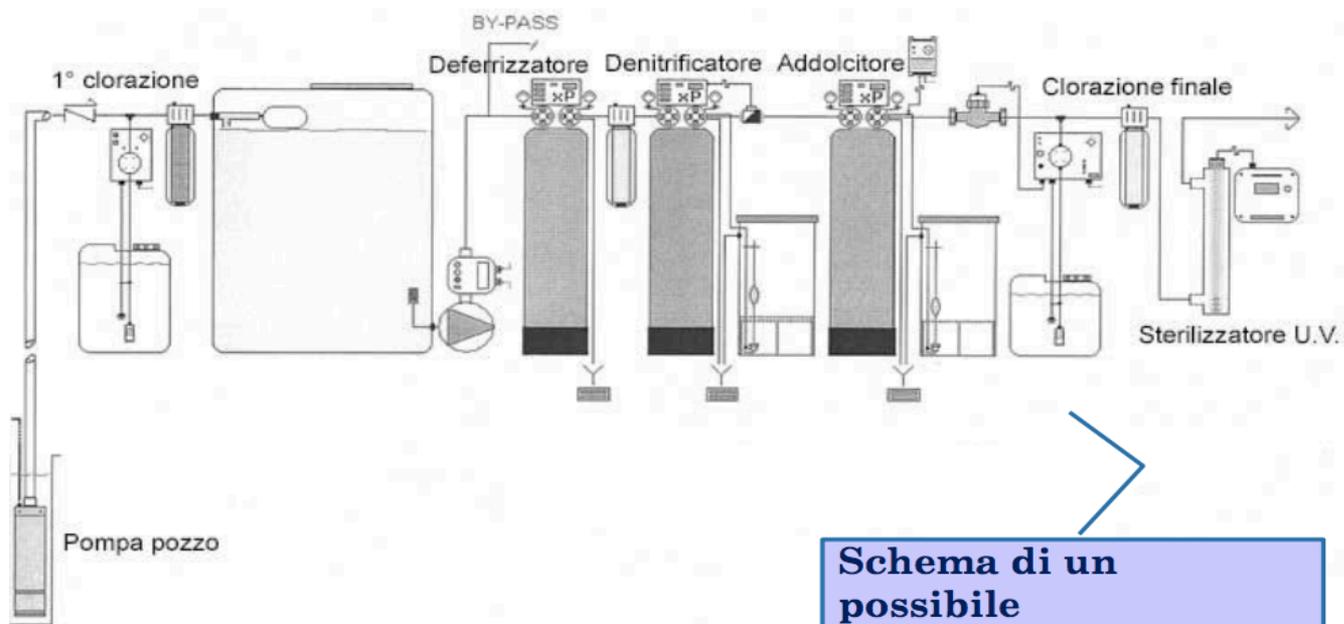
Tuttavia questa acqua può essere utilizzata per i lavaggi iniziali mentre l'ultimo lavaggio dovrà essere fatto con l'acqua trattata in una delle altre tre categorie.

L'acqua potabile rappresenta comunque l'ingresso di molti dei sistemi di trattamento acqua industriale pertanto è buona norma controllarne le caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche.

## TRATTAMENTO ACQUA POTABILE (2)

I processi tipici di **potabilizzazione** dell'acqua utilizzati anche dalle autorità nazionali sono:

- **Filtrazione** suddivisi in ultrafiltrazione, microfiltrazione e filtri multistrato (filtri ceramici, filtri a carbone attivo granulare o a carbone sintetizzato estruso, ecc.);
- **Addolcimento** (eliminazione sali di calcio e di magnesio);
- **Disinfezione** o sanitizzazione (per esempio con l'aggiunta di ipoclorito di sodio);
- Rimozione del **ferro**;
- Precipitazione e riduzione di **specifici materiali** organici/inorganici;
- Passaggio sotto **lampade UV**.

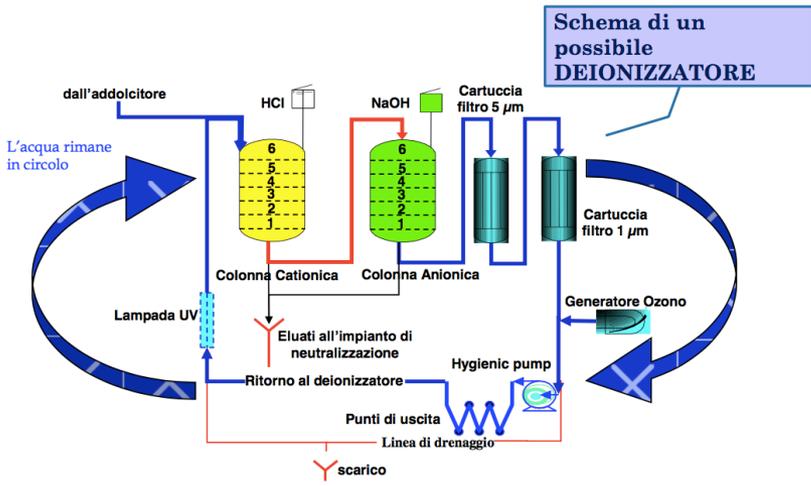


**Schema di un  
possibile  
POTABILIZZATORE**

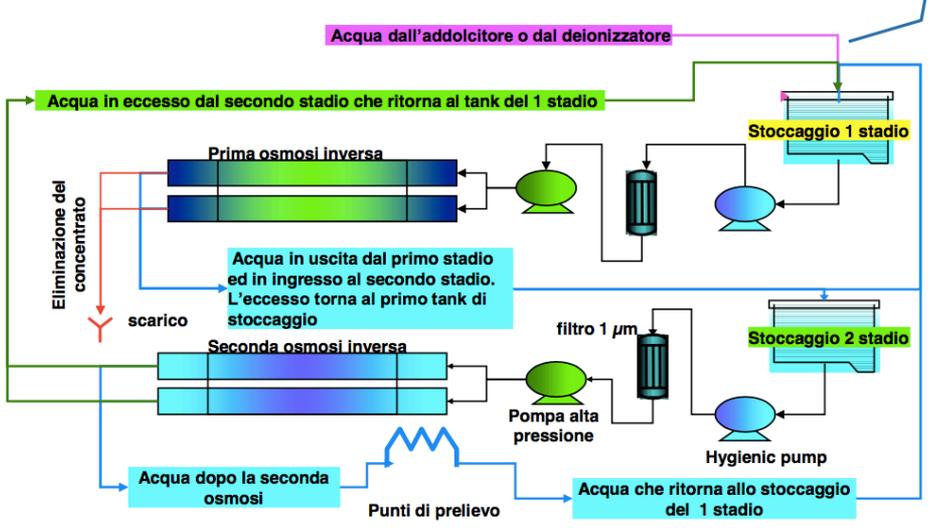
# TRATTAMENTO ACQUA DEPURATA (1)

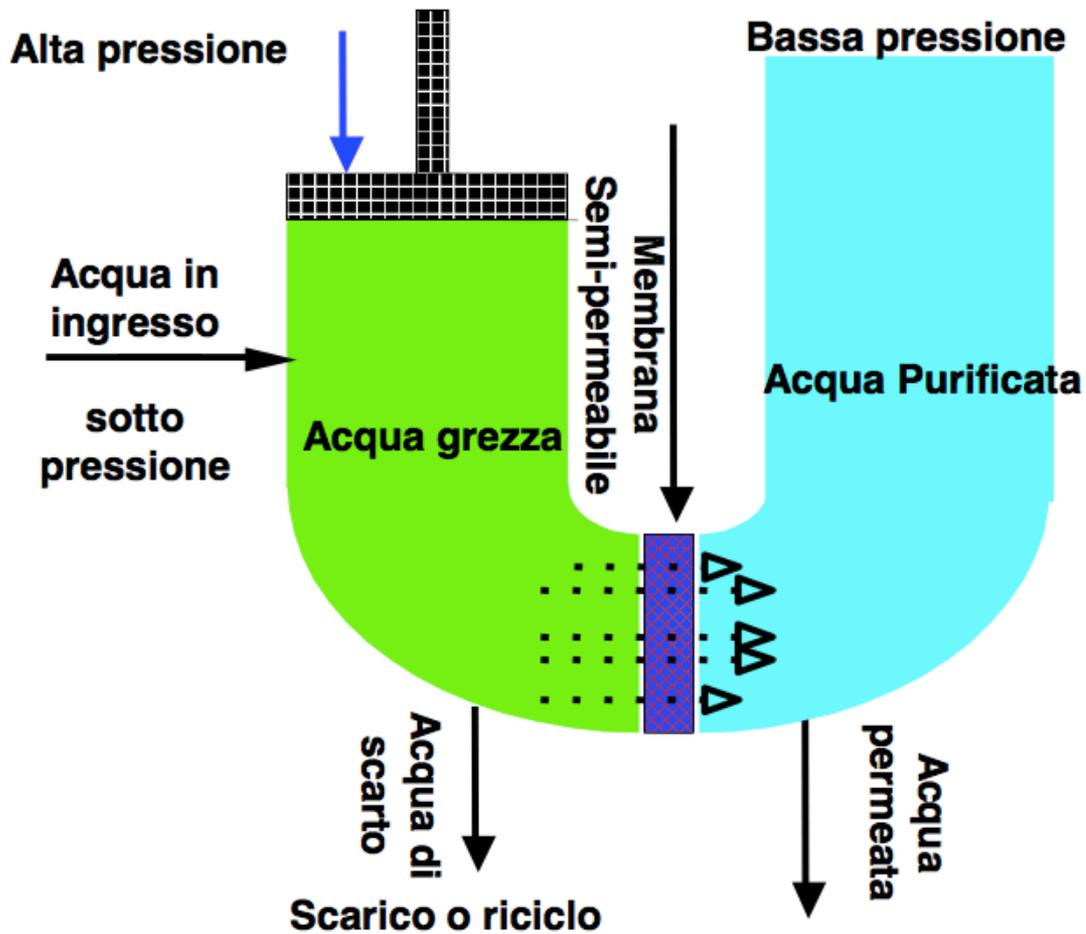
L'acqua depurata deriva dal trattamento dell'acqua potabile mediante vari sistemi a cascata volti all'eliminazione dei Sali disciolti nell'acqua e degli agenti responsabili di un'eventuale contaminazione microbiologica. Tra questi sistemi si richiamano:

- **Deionizzazione** con resine a scambio ionico per la rimozione dei sali ionizzati all'interno del fluido;
- **Ultrafiltrazione** utilizzata per la separazione dei solidi sospesi, colloidali, batteri e virus attraverso membrane filtranti con pori di dimensione tra 1 e 100 nm;
- **Osmosi inversa o doppia osmosi inversa** filtrazione effettuata tramite una membrana semipermeabile applicando una pressione maggiore della pressione osmotica alla colonna d'acqua.



# Schema di un possibile sistema a doppia OSMOSI INVERSA





**Principio della  
OSMOSI INVERSA**

## TRATTAMENTO ACQUA PREPARAZIONI INIETTABILI (1)

L'acqua per preparazioni iniettabili si produce a partire dal trattamento dell'acqua depurata tramite la **distillazione**.

La distillazione è il metodo che viene considerato il più **ripetibile** e robusto soprattutto quando associato al mantenimento di un'elevata temperatura di tutto il circuito (superiore agli 80°C).

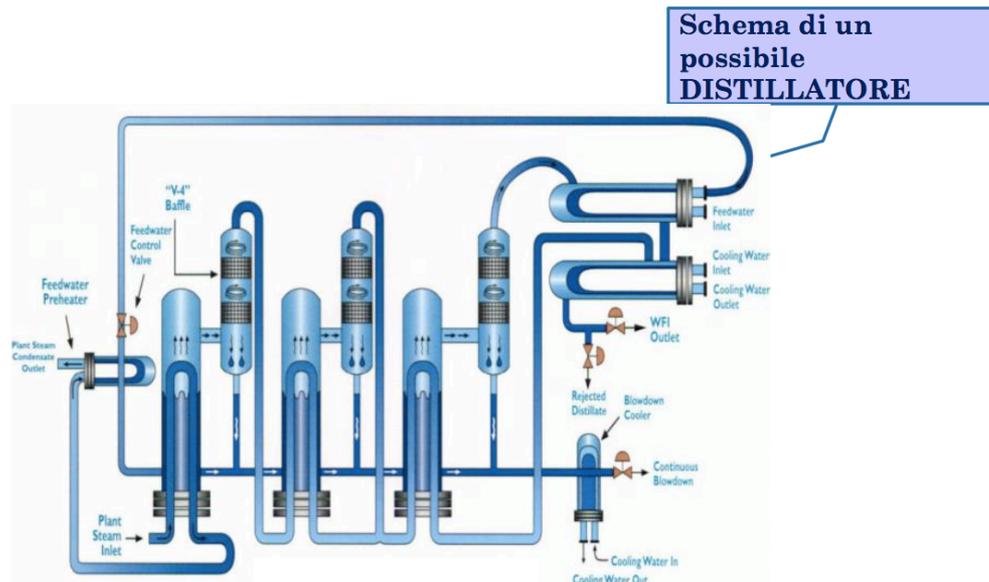
Il processo di distillazione consiste nella **vaporizzazione** dell'acqua, seguita dalla **condensazione** del vapore ottenuto, per eliminare le impurità più volatili o non volatili alla temperatura di ebollizione dell'acqua.

La distillazione può essere a **singolo effetto** o a **multiplo effetto** dove gli «effetti» o «stadi» sono le colonne composte da scambiatori e da camere di evaporazione in cui l'acqua viene fatta evaporare e condensare contemporaneamente a pressioni differenti ed a temperature decrescenti.

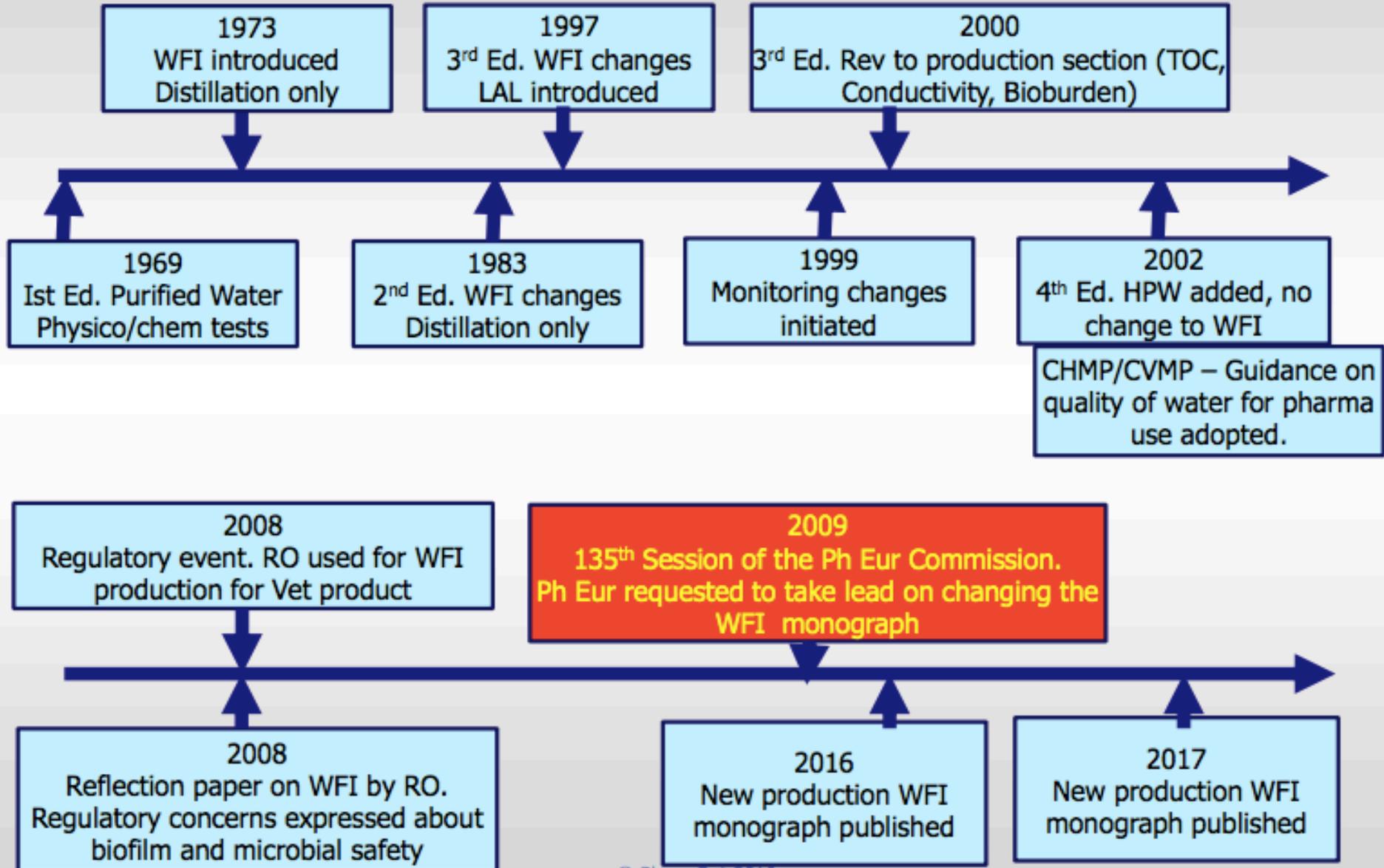
Il primo stadio utilizza per l'evaporazione dell'acqua una fonte energetica esterna, mentre ciascuno di quelli successivi usufruisce come fonte di calore il vapore che si è formato nell'effetto precedente, ed è quindi energeticamente autosufficiente.

Il numero degli effetti è compreso tra **tre** e **sei**.

Un maggior numero di effetti comporta un maggior costo di investimento, ma anche un abbassamento dei costi operativi, perché diventa maggiore la percentuale di energia recuperata rispetto a quella fornita nel primo stadio.



# WFI history in Ph Eur



# The new WFI Monograph (0169)

## Water for injections in bulk

### PRODUCTION

Water for injections in bulk is obtained from water that complies with the regulations on water intended for human consumption laid down by the competent authority or from purified water.

It is produced either:

- -by distillation in an apparatus of which the parts in contact with the water are of neutral glass, quartz or a suitable metal and which is fitted with an effective device to prevent the entrainment of droplets; the first portion of the distillate obtained when the apparatus begins to function is discarded and the distillate is collected; or
- -by reverse osmosis, which may be single-pass or double-pass, coupled with other suitable techniques such as deionisation and/or ultrafiltration.

Correct operation monitoring and maintenance of the system are essential.

In order to ensure the appropriate quality of the water, validated procedures, in-process monitoring of the electrical conductivity, and regular total organic carbon and microbial monitoring are applied.

## DETERMINAZIONE DEL T.O.C. (TOTAL ORGANIC CARBON)

La determinazione del T.O.C. (Total Organic Carbon) è una tecnica analitica rapida, precisa e con molteplici applicazioni, sia nel settore ambientale che in quello della chimica industriale. Il TOC misura la concentrazione di carbonio organico presente in un campione; per "carbonio organico" si intende sia quello presente in forma di composti chimici ben definiti (zuccheri, acidi grassi, idrocarburi, ecc.), sia il carbonio che costituisce i batteri e gli altri microorganismi. Il carbonio presente in forma inorganica (cioè CO<sub>2</sub>, carbonati e bicarbonati disciolti, e altri ioni come cianuri, cianati e tiocianati) viene invece definito con la sigla T.I.C. (Total Inorganic Carbon). È evidente che il carbonio totale (T.C.) contenuto in un campione sarà la somma del carbonio organico e di quello inorganico.

Per misurare il TOC, è necessario anzitutto "sbarazzarsi" del carbonio inorganico (TIC). Per fare questo, il campione viene acidificato, in modo da trasformare carbonati e bicarbonati in CO<sub>2</sub> gassosa; questa viene eliminata mediante un flusso di gas inerte, e a questo punto nel campione rimane solo il carbonio di origine organica. Il campione viene poi sottoposto ad ossidazione completa mediante riscaldamento ad alta temperatura in presenza di catalizzatori, oppure per trattamento con ossidanti chimici molto energici; in entrambi i casi, il carbonio organico viene completamente trasformato in CO<sub>2</sub>, che stavolta viene convogliata (dopo raffreddamento e purificazione) alla cella di uno speciale rivelatore a raggi infrarossi (NDIR, cioè Non Dispersive Infra Red). Il NDIR genera un segnale elettrico (in millivolt) proporzionale alla CO<sub>2</sub> che lo attraversa, e quindi al carbonio organico originariamente presente nel campione.

L'analisi del TOC viene comunemente fatta misurando la quantità di CO<sub>2</sub> prodotta dall'ossidazione del carbonio organico. L'ossidazione può essere svolta in due modi:

### **Combustione termica**

In un analizzatore che utilizza questo metodo, metà del campione viene prima mandato in una camera dove viene acidificato (solitamente tramite acido fosforico) per trasformare tutto il carbonio inorganico in CO<sub>2</sub> mediante la reazione di decomposizione dell'anione carbonato in ambiente acido.

Un analizzatore misurerà la CO<sub>2</sub>. L'altra metà del campione viene iniettata in una camera di combustione in cui la temperatura viene portata a 600-700 °C, e in alcuni casi sino a 1200 °C. Qui tutto il carbonio reagisce con l'ossigeno formando anidride carbonica. Il campione è quindi mandato in una camera di raffreddamento e infine all'analizzatore di CO<sub>2</sub>. Solitamente l'analizzatore usato è uno spettrofotometro non-dispersivo a infrarossi. Il TOC è determinato sottraendo al carbonio totale ricavato dal campione sottoposto a combustione il carbonio inorganico totale ricavato dal campione acidificato.

### **Ossidazione a umido**

Negli analizzatori che usano questo metodo, il campione viene iniettato in una camera di reazione assieme ad acido fosforico e a persolfato di ammonio e poi separato in due frazioni. Sulla prima metà viene misurata la frazione di carbonio inorganico con lo stesso metodo degli analizzatori a combustione. L'altra metà invece è inviata in una camera di ossidazione dove è bombardata con raggi ultravioletti da una lampada a vapore di mercurio. In questo modo si formano dei radicali liberi dal persolfato che reagiscono con tutto il carbonio disponibile per formare anidride carbonica. Entrambi i campioni vengono poi fatti passare su delle membrane che misurano la loro conduttività e tramite una relazione ricavano la quantità di CO<sub>2</sub> presente.