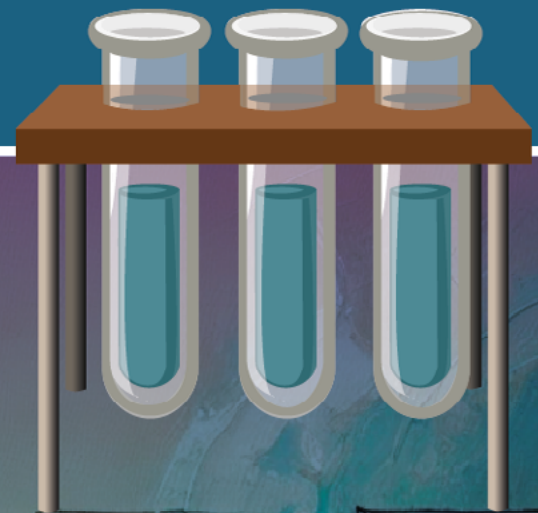


Desde la Fórmula hasta el Frasco:

La Importancia del **Agua** en Farmacia

María Cristina Benítez García



¿Por qué es importante el agua en Farmacia?

En el ámbito de las ciencias farmacéuticas el agua es el vehículo y/o excipiente más utilizado. Sus atributos fisicoquímicos le brindan una excelente capacidad como disolvente para solutos. Además, se debe tener en cuenta que se trata de un componente fisiológico y, por tanto, es tolerado por el organismo y no tiene toxicidad.

El agua tiene múltiples usos farmacéuticos, incluyendo:

- Vehículo de muchos de preparados farmacéuticos
- Líquido de lavado.
- Medio de transferencia térmica.

¿Qué tipos de agua existen?

El tipo de agua corresponde a la calidad mínima exigible en cada situación.

El agua que tiene las características adecuadas para el consumo humano se denomina agua potable. Se menciona este tipo de agua como "agua destinada para el consumo humano", aunque en las farmacopeas no se establecen los requisitos que debe cumplir, ya que no se utiliza en la fabricación de medicamentos.

Las principales farmacopeas han avanzado en la armonización de las descripciones, especificaciones y métodos de producción. Así, la Farmacopea Europea se alineó con la Farmacopea de EE. UU y la Farmacopea Japonesa, permitiendo la producción de agua para inyectables por destilación o mediante un proceso de purificación demostrado como "equivalente o superior a la destilación", y "por destilación o por ósmosis inversa y/o ultrafiltración", respectivamente.

A) Agua purificada

Es un líquido transparente, incoloro e insípido obtenido por desmineralización del agua potable mediante un método apropiado (destilación, intercambio iónico, ósmosis inversa o cualquier otro procedimiento).

Se utiliza para la fabricación de la mayoría de las formas farmacéuticas; en particular, para la elaboración de todos aquellos medicamentos en los que se exige el requisito de esterilidad ni el de ausencia de pirógenos.

Se distingue en la categoría de agua purificada:

Agua purificada a granel: para prevenir la proliferación de microorganismos y evitar cualquier otra contaminación, se debe conservar y distribuir en condiciones adecuadas.

Agua purificada envasada: se refiere al agua purificada a granel que se envasa y conserva en condiciones que garanticen la calidad microbiológica.

B) Agua altamente purificada

Es el agua que se utiliza para fabricar medicamentos que requieren una alta calidad biológica, y que no se administran por vía parenteral. Se obtiene de agua potable a través de métodos de producción apropiados, como la ósmosis inversa de doble paso acoplada con otras técnicas como ultrafiltración y/o desionización.

C) Agua para preparaciones inyectables

Es el agua que se utiliza para preparar medicamentos para administración parenteral, ya sea como medio o para disolver o diluir sustancias o productos parenterales de preparación extemporánea.

Se requiere su obtención por destilación (a partir de agua potable o de agua purificada), a pesar de que debe cumplir con las mismas especificaciones que el agua altamente purificada.

En la categoría de agua para la preparación de inyectables se pueden distinguir:

- *Agua para preparaciones inyectables a granel.* En este caso, después de la destilación, el agua debe recogerse y mantenerse en condiciones que impidan la proliferación de microorganismos y cualquier otro tipo de contaminación.
- *Agua estéril para preparaciones inyectables.* Es el agua para preparados inyectables a granel distribuida en ampollas o recipientes adecuados, cerrados y esterilizados por calor para que se siga cumpliendo el ensayo de endotoxinas bacterianas.

D) Agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis

Se obtiene a partir de agua potable mediante destilación, por ósmosis inversa, por intercambio iónico o por cualquiera otra técnica apropiada. Para evitar desequilibrios electrónicos en los pacientes que reciben terapia de hemodiálisis, se debe tener en consideración su contenido iónico.

¿Cómo podemos obtener el agua para uso farmacéutico?

Se emplean varios métodos para obtener agua purificada, según sus características físico-químicas.

La *descalcificación*, es un proceso fundamental para el tratamiento del agua de red que consiste en eliminar iones Ca^{2+} y Mg^{2+} . Se puede denominar también ablandamiento del agua. Es la depuración más simple que se realiza a partir del agua de red.

1. Destilación

La producción de agua de uso farmacéutico es un proceso muy importante, especialmente cuando el agua está destinada a la fabricación de inyectables.

De forma general, es una operación que implica la separación de un líquido de los sólidos disueltos en él o de los líquidos componentes de una mezcla mediante vaporización. Se utilizan condiciones de evaporación variables para los distintos componentes de la mezcla.

La presión y temperatura son factores íntimamente relacionados con el proceso de destilación.

Esta operación requiere aporte de energía y se realiza en aparatos denominados destiladores.

Se utilizan tres sistemas a escala industrial:

Destilador de efecto simple

El agua se evapora por calentamiento y posteriormente se condensa, enfriándose mediante un circuito de agua fría.

Tenemos dos partes:

1. Evaporador: se alimenta a nivel constante con agua desmineralizada y se calienta mediante resistencias eléctricas o bien con vapor de agua sobrecalentado que circula por el interior de la canalización. Puede tener un deflector para que la corriente de vapor no arrastre

gotículas de líquido no destilado hacia el condensador.

2. Condensador: En él se condensan los vapores. Hay que destacar que el agua que se va a destilar se podría utilizar para refrigerar el vapor.

Destilador por efecto doble

Se trata de un equipo más complejo, diseñado para una recuperación significativa de calorías. El más sencillo está formado de dos evaporadores de acero inoxidable, un condensador y un refrigerante. El agua descalcificada o desionizada que alimenta a las calderas atraviesa el condensador, elevando su temperatura y se distribuye entre las dos calderas, manteniéndolas a un nivel constante.

Este tipo de dispositivos permite una recuperación significativa de calor, con pérdidas de aproximadamente un 10 % de las calorías suministradas. Existen equipos de triple y cuádruple efecto, que permiten mayor recuperación de calorías, los cuales, sin duda, complican la instalación y permiten una mayor recuperación de calorías.

Destilación por termocompresión

El funcionamiento de este equipo es diferente a los mencionados antes.

1. La evaporación ocurre a una presión ligeramente más baja que la atmosférica.
2. La condensación del vapor se produce a la misma temperatura, mediante compresión, sin utilizar agua para refrigerarlo.
3. Para evitar pérdidas de calor, el equipo calienta eléctricamente y está perfectamente calorifugado.

2. Ósmosis inversa

Se puede observar el fenómeno de ósmosis cuando se ponen en contacto dos disoluciones salinas de diferente concentración, las cuales están separadas por una membrana semipermeable que solo permite el paso de agua, pero no de todas las moléculas o iones disueltos. El agua pasará de la disolución menos concentrada a la más concentrada hasta llegar al equilibrio en estas condiciones.

3. Ultrafiltración

Se trata de un proceso de separación mecánica, en el que se emplea una presión hidrostática elevada para obligar al líquido a pasar por una membrana semipermeable. La eliminación de endotoxinas bacterianas, microorganismos y moléculas orgánicas es posible gracias a esto.

Las membranas utilizadas en este procedimiento son filtros fuertes y resistentes, pero pueden obstruirse o colmatarse; por lo tanto, se deben limpiar con frecuencia con agua a presión, productos químicos o calor.

4. Intercambio iónico o permutación

Tanto el intercambio iónico como la electrodesionización son procedimientos adecuados para obtener agua purificada o altamente purificada, pero nunca de agua para la preparación de inyectables.

Se emplean resinas sintéticas insolubles que tienen un esqueleto macromolecular, con estructura reticular tridimensional y un cierto número de grupos polares que forman parte de la estructura polimérica. Los grupos activos son los iones intercambiadores que se unen a los grupos polares por medio de enlaces covalentes.

El intercambio iónico es, por tanto, el proceso mediante el cual los iones que están unidos a grupos funcionales cargados en la superficie de un sólido por fuerzas electrostáticas son reemplazados por iones de igual carga que están presentes en una disolución cuando el sólido se sumerge en ella.

La parte que se intercambia en la resina de intercambio se conoce como contraión; por otro lado, la parte que permanece unida a la resina se conoce como ion fijo. En consecuencia, las resinas se pueden dividir en catiónicas y aniónicas según los grupos polares (contraiones) que se incorporan al esqueleto macromolecular.

5. Electrodesionización

Combina dos métodos de purificación del agua: el intercambio iónico por resinas y electrodiálisis. Esta última consiste en la desoinización de agua mediante una corriente eléctrica que empuja a los iones desde la solución a través de una membrana semipermeable. La electrodesionización es una técnica más compleja que surge de esta técnica. Las resinas de intercambio iónico y varias membranas selectivas para el paso de los iones componen el equipo.

¿Qué calidad de agua debemos seleccionar?

Agua descalcificada	<ul style="list-style-type: none"> • Lavados preliminares • Agua empleada en la fabricación de principios activos
Agua purificada	<ul style="list-style-type: none"> • Formas farmacéuticas no estériles • Agua empleada en la fabricación de formas farmacéuticas que no estará presente en la formulación final • Agua para limpiar y enjuagar los envases y cierres de las formas farmacéuticas que hayan sido fabricadas con agua purificada
Agua altamente purificada	<ul style="list-style-type: none"> • Algunas formas farmacéuticas estériles para nebulización • Agua para limpieza y enjuague final de envases y cierres de formas farmacéuticas estériles de uso parenteral • Agua para limpiar y enjuagar los envases y cierres de las formas farmacéuticas que hayan sido fabricadas con agua altamente purificada
Agua para inyectables	<ul style="list-style-type: none"> • Formas farmacéuticas estériles y en algunos casos, cuando se quiere evitar la introducción de microorganismos no deseados • Agua para limpieza y enjuague final de envases y cierres de formas estériles de uso parenteral

Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2015). Real Farmacopea Española 5º ed. (<http://tienda.boe.es>)
- Collentro, W.V. (2011). Pharmaceutical water: system design, operation and validation (2nd ed.). London: Informa Healthcare.
- European Medicines Agency. EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018 (2020). Guidance on Quality of Water for pharmaceutical use. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf
- Martínez, P.R. (2016). Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Operaciones básicas. España: Síntesis.
- Slabicky, R.O. (1997). Water for pharmaceutical use. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Vol. 16). New York: Marcel Dekker.
- Vila-Jato, J.L. (2009). Tecnología Farmacéutica Volumen I: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. España: Síntesis.

Dra. María Cristina Benéitez García.
 Profesora Visitante a tiempo competo, cuya línea de investigación es la microencapsulación y liberación de los principios activos. Adscrita a la Universidad Rey Juan Calos, Facultad de Ciencias de la Salud. Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Email: cristina.beneitez@urjc.es

