

► PUBLINOTA Shlomo Sackstein - www.biopuremax.com.br

# Eficiência microbiológica de um novo projeto do sistema de pré-tratamento e produção PW-WFI



A maioria dos sistemas GMP (BPF) de geração de água purificada (PW) são baseados em membranas de osmose reversa (RO). O sistema precisa atender aos critérios químicos e microbiológicos para atingir aos requisitos operacionais e regulatórios.

Os critérios químicos comuns a serem atendidos são: redução da dureza e remoção de cloro. Os critérios microbiológicos são: contagem máxima total e ausência de patógenos.

O projeto do sistema deve atender aos critérios químicos, levando em consideração muitos problemas de projeto comuns e conhecidos, que dependem dos parâmetros da água de alimentação. Os parâmetros da água de alimentação são facilmente determinados por análises laboratoriais. Regras conhecidas de projeto de engenharia e testadas são usadas para

projetar equipamentos que podem atingir os critérios químicos essenciais. Devido a dados precisos e extensos da água de alimentação, resultados muito confiáveis podem ser esperados.

O sistema é projetado para atender aos critérios bacterianos, apesar de parâmetros altamente instáveis na água de alimentação. O desempenho bacteriológico final de um sistema é um amálgama de projeto inicial, padrões de instalação, operação diária e manutenção regular. Isso também inclui os níveis bacteriológicos da água de alimentação e espécies microbianas, o nível de TOC da água de alimentação e a temperatura da água, além de outros parâmetros difíceis de definir e medir. Devido à grande variedade de parâmetros impactantes, é muito difícil prever com antecedência a propensão das bactérias a crescer nos meios orgânicos normalmente

usados no pré-tratamento, por exemplo, resinas e/ou carvão ativado (CA). Além do possível crescimento nas resinas no CA, todas as bactérias que chegam da água de alimentação são removidas pela membrana da Osmose Reversa e concentradas no compartimento de rejeitos. Essa alta concentração é propícia ao crescimento de biofilme com a redução associada no desempenho da Osmose Reversa.

Os departamentos de manutenção geralmente recorrem a uma abordagem de excesso de capacidade e higienizam o equipamento semanalmente, com muito pouca opção para mudar, pois são severamente limitados na capacidade de prever o crescimento microbiano em diferentes estações do ano, com mudanças nos níveis de bactérias na água de alimentação.

Um novo sistema para pré-tratamento de sistemas farmacêuticos de água será

apresentado aqui. Ele reduz ativamente os níveis bacterianos de entrada, livrando a Osmose Reversa da entrada bacteriana, enquanto desinfeta efetivamente a água de alimentação em sua passagem pelo equipamento de pré-tratamento para as membranas. Este sistema opera sem mídia orgânica e sem resinas e elimina a necessidade de limpeza. Não há necessidade de desinfecção química, pois o sistema é autolimpante. Este sistema opera de forma consistente, reduzindo os níveis bacterianos e impedindo a colonização do equipamento. O sistema opera sem partes móveis e sem necessidade de enxágue ou retrolavagem.

## ► Background

Os sistemas de água precisam ser operados e mantidos de maneira controlada. Além disso, a água de alimentação deve atender aos padrões de água potável, conforme definido pelas organizações relevantes nos EUA, UE, Japão, Brasil ou OMS. Como as bactérias proliferam se as condições forem favoráveis, mesmo com níveis baixos de microrganismos da água de alimentação podem levar a resultados a jusante fora de controle (1). Se os parâmetros microbianos da água excederem os limites da água potável, após inserir os limites da geração PW / WFI, o operador será pressionado e terá dificuldade para demonstrar o controle do nível microbiano no sistema.

Se os níveis bacterianos nas etapas de tratamento estão aumentando à medida que a água avança no sistema, isso demonstra perda de controle.

Os EUA, a Europa e a OMS têm padrões de "zero" "microrganismos condenáveis" detectáveis, mesmo que às vezes sejam detectados na água municipal (2, 3). Os leitos de carbono são os mais propensos a desenvolver altos níveis de microrganismos de todos os tipos. Um inspetor da FDA observou que "o filtro de carbono é provavelmente o elemento mais fraco em qualquer sistema de geração de água do ponto de vista do ataque microbiano" (4). As bactérias podem formar mantas e aglomerados em grânulos de resina. A resina é orgânica e, em conjunto com escoamentos lentos e redemoinhos, necessários para a troca iônica adequada, a proliferação e o crescimento indesejado é quase inevitável.

O controle desse biofilme é possível, mas apenas com investimentos consideráveis em manutenção de rotina. A manutenção necessária pode variar de retrolavagem e regeneração a sanitizações ou os dois juntos.

Orientações extensivas para amostragem microbiana podem ser encontradas no Guia de Boas Práticas do ISPE: Amostragem de Água Farmacêutica, Vapor e Gases de Processo (5). Áreas que merecem atenção foram destacadas. São elas: etapas de deionização, filtros de carbono, filtros de partículas, osmose reversa (RO), ultrafiltração (UF) e o processo de deionização final. Foi recomendado realizar a identificação de espécies da microflora residente e construir uma imagem da população microbiana local (6).

As autoridades reguladoras esperam que o proprietário do sistema controle todos os aspectos da amostragem do sistema. Isso inclui os resultados químicos e microbianos (7). A única maneira de obter esse controle, em um sistema de água baseado em mídia, é constante empenho e as reações rápidas na eliminação de surtos microbianos. É um esforço alto, intensiva mão de obra e demorado. O controle microbiano em sistemas baseados em mídia é limitado em eficácia e tem risco potencial para longos períodos de inatividade do sistema e da planta.

► Sistema baseado em Redução de Incrustação Eletrolítica (ESR), Decoloração Hidro-Ótica (HOD), Sanitizável por Água Quente (HWS) RO-EDI

► Pré-tratamento ESR e HOD RO: Um ESR é um sistema para reduzir a incrustação, de modo a eliminar o potencial de precipitação da incrustação nas membranas da Osmose Reversa a jusante. A remoção da precipitação de incrustações nas membranas permitirá a operação regular e contínua da Osmose Reversa com percentagens normais de recuperação.

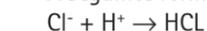
O núcleo do sistema possui matrizes de reatores de aço inoxidável (SS) equipados com eletrodos centrais. Quando um campo elétrico é efetuado entre o eletrodo e o reator cilíndrico, uma corrente flui através da água. Parte da água se dissocia em íons OH<sup>-</sup> e H<sup>+</sup> (8).

A concentração de OH<sup>-</sup> no interior do cilindro do reator tem o efeito de aumentar o pH e causar incrustação do precipitado de dureza. Parte da incrustação adere ao cilindro e outras se depositam no fundo do reator.

A incrustação se acumula no reator até ser removida manual ou automaticamente.

Do mesmo modo que a concentração de OH<sup>-</sup> no interior do cilindro do reator tem o efeito de aumentar o pH, a concentração de H<sup>+</sup> no ânodo central terá o efeito de diminuir o pH. Esse efeito fará com que alguns dos cloretos que ocorrem naturalmente na água de alimentação sejam ativados como cloro livre.

A seguinte fórmula denota esta reação:

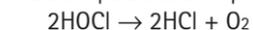


Esse subproduto de cloro livre desinfeta o ESR e destrói o biofilme enquanto o sistema estiver em operação.

► Remoção de oxidantes na água de alimentação da Osmose Reversa por irradiação UV - Decoloração Ótica Hidrodinâmica (HOD)

► HOD: É sabido que a radiação UV pode destruir o cloro livre (9, 10). Essa reação é um processo rápido e confiável que remove a forma oxidante do cloro e neutraliza os possíveis danos que podem ocorrer na Osmose Reversa e no CEDI a jusante, pois os subprodutos da reação não são oxidantes (9).

O processo de decomposição do cloro na forma comum de ácido hipocloroso é apresentado da seguinte forma:



A desinfecção UV típica gera no final da vida útil da lâmpada um nível de dosagem (11) de 30.000 µJ/cm<sup>2</sup>. Os níveis de dosagem necessários para a remoção de cloro dependem da concentração de cloro livre. Se o HOD for especificado para remover até 1 ppm de cloro livre, os níveis de dosagem (12) necessários estarão na faixa de 1.500.000-1.800.000 µJ/cm<sup>2</sup>. O nível muito alto de radiação UV remove o cloro da água efetivamente e com efeito benéfico para o produto também desinfetará com um grande poder de mais de 50 vezes.

► Sistema integrado ESR-HOD-Osmose Reversa -EDI: Todos os componentes acima podem ser integrados para gerar água purificada. O ESR liderará e reduzirá a incrustação na água de alimentação. Também irá gerar cloro livre como subproduto do processo de precipitação nos reatores. Esse cloro livre é destruído pelo HOD instalado em série no ESR. A água desclorada e reduzida de incrustação agora pode ser utilizada como água de alimentação

para um sistema convencional de Osmose Reversa e EDI (Veja a Figura 1).

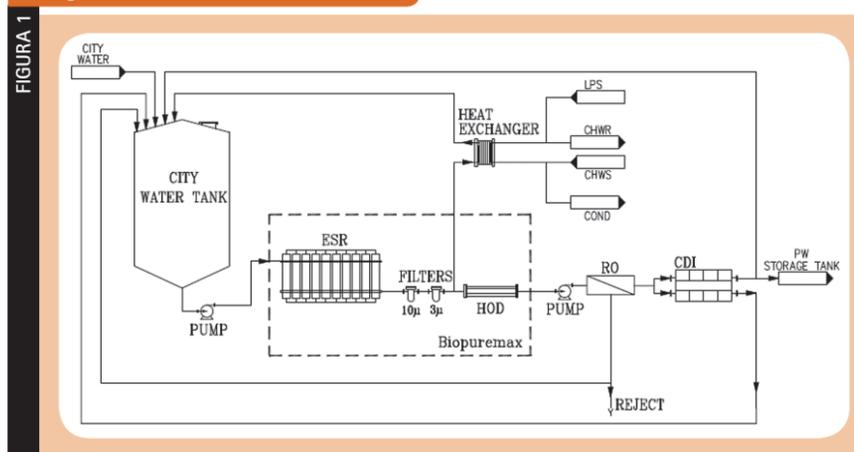
A Osmose Reversa e o EDI removerão os componentes iônicos e os compostos orgânicos solúveis para atender aos padrões de monografia de água purificada. A água para injeção pode ser gerada adicionando um segundo passo de Osmose Reversa ou adicionando a Ultra Filtração (UF) final.

Para iniciar ou após a manutenção, é necessário um ciclo de higienização. Os produtos químicos podem ser usados para esse fim, como em projetos tradicionais, mas como uma combinação ESR-HOD é fabricada em aço inoxidável, a sanitização por água quente pode ser usada. Há muitas vantagens da sanitização com água quente sobre a higienização química.

A higienização com água quente penetra no biofilme com mais facilidade em comparação aos desinfetantes químicos (11), com uma vantagem adicional de que, com água quente, não há necessidade de validar a remoção de produtos químicos antes de reiniciar o sistema.

Além disso, a água quente circula da água bruta até o tanque de armazenamento PW / WFI.

Diagrama de fluxo do sistema



Dados do local para critérios de carga biológica

TABELA 1	Total Micro UFC/100ml	E.coli UFC/100ml	Pseudomonas UFC/100ml	Coliformes UFC/100ml	Fungos UFC/100ml
Produção de WFI	0	0	0	0	0
Critérios WFI	<10UFC/100ml	<1UFC/100ml	<1UFC/100ml	<1UFC/100ml	<1UFC/100ml
Número de Amostras	141	141	141	141	141

Dados do local para critérios químicos

TABELA 2	Endotoxina	TOC (ppb)	Metais Pesados	Nitrato <0.1 mg/l
Produção de WFI	<0.005	<50	<0.1	<0.1
Critérios WFI	<0.25	<500	<0.1	<0.2
Número de Amostras	33	Online	33	32

**Redução Contínua de Bioburden (CBR):** Como a troca iônica, Osmose Reversa e UF são particularmente suscetíveis à contaminação microbiana, é essencial considerar mecanismos de controle microbiológico (13).

Um processo bem projetado deve ser capaz de controlar a carga biológica e as endotoxinas do começo ao fim, isso é verdade para os sistemas de água e para qualquer outro sistema de produção.

As tecnologias ESR e HOD não são mais suscetíveis à carga biológica em comparação com os tubos de aço inoxidável (SS). Todas as superfícies são fabricadas com SS ou quartzo e são facilmente sanitizáveis com água quente. Como a ESR também gerará cloro livre, o sistema reduzirá ativamente a carga biológica. O HOD destrói o cloro livre com altas doses de irradiação UV, que também desinfeta a água. Quando o sistema retorna à operação após a substituição do filtro ou da lâmpada UV - um trocador de calor com o tempo de higienização adequado permitirá a remoção da contaminação que pode ter sido introduzida pela abertura do sistema.

**Estudo de caso:** Um sistema ESR - HOD - Osmose Reversa de simples passo - EDI

opera há mais de 3 anos. A Tabela 1 resume a amostragem nesse período.

Nota: todas as contagens microbianas são médias e todas são zero. Durante todo o período de amostragem, não houve uma unidade de formação de colônias positiva (UFC). Os resultados são mostrados em uma resolução de 100 mL.

A Tabela 1 resume os resultados microbiológicos ao longo do período de três anos. Os resultados atendem aos critérios do WFI, pois estão abaixo dos limites detectáveis.

A Tabela 2 resume as características químicas da água no mesmo período de 3 anos. A média de endotoxinas está abaixo dos limites detectáveis, o TOC on-line sempre esteve abaixo de 50 ppb, os metais pesados e o nitrato estavam abaixo dos critérios de WFI. Em suma, o sistema atendeu aos critérios de WFI por um período de três anos sem nenhuma ocorrência fora da especificação (OOS).

### Conclusões

Os sistemas de pré-tratamento para osmose reversa (RO) permaneceram praticamente inalterados nas últimas três décadas.

As indústrias exigem um novo sistema, no qual a água não é desperdiçada e nenhum fluxo de resíduos é gerado como sub-produto.

Os sistemas existentes não suportam água de alimentação com alto teor de carga biológica e são suscetíveis de produzir patógenos e contaminar os filtros a jusante e a Osmose Reversa.

Esse novo sistema interrompe a proliferação de biofilme e patógenos e atende às demandas do mercado farmacêutico de um pré-tratamento bem projetado, capaz de controlar a carga biológica do começo ao fim.

O pré-tratamento ESR-HOD para água farmacêutica é simples, ao mesmo tempo em que fornece resultados efetivos.

Este sistema opera sem produtos químicos, mídia ou resinas e elimina a necessidade de regeneração, instrumentação complicada e loops de feedback. O sistema opera sem partes móveis e sem necessidade de enxágue ou retro lavagens. A Redução Biológica Contínua (RBC), demonstrada no estudo de caso, é exatamente o que é necessário para fornecer baixos níveis de bactérias a longo prazo no sistema.

Os materiais de fabricação em aço inoxidável facilitam a higienização com água à quente e servem para "reiniciar" os níveis bacteriológicos regularmente.

No estudo de caso, a combinação produzia água com qualidade WFI constantemente, embora houvesse apenas uma única barreira de membrana. Isso ocorre devido ao baixo nível de bactérias no pré-tratamento que alimenta a Osmose Reversa ■

### Referências

1. USP 38 General chapter <1231> "Microbial Considerations"
2. <https://safewater.zendesk.com/hc/en-us/articles/214284228-5-What-are-EPA-s-drinking-water-regulations-for-pathogens-and-indicators>
3. WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Third Edition, Volume 1, Geneva 2008, Table 5.2, Table 7.7
4. Theodore H. Meltzer, "High purity water preparation, for the semiconductor, pharmaceutical and power industries", page 347, 1993
5. ISPE Good Practice Guide: Sampling for Pharmaceutical Water, Steam and Process Gases, 2.3.5.6 Performance Qualification Sampling, Table 2.2, ISPE 2016.
6. PDA, Technical Report #69: "Bioburden and Biofilm Management in Pharmaceutical Manufacturing Operations", Paragraph 6.2.1.4, 2015
7. Dr. Lynne A. Ensor, Director, Division of Microbiology Assessment, US FDA, "Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Pharmaceutical Product Manufacture", PDA Microbiological Seminar, Porto, 14 Feb 2017
8. Nissan Cohen, Shlomo Sackstein "Chemical and Media-Free Pretreatment for Biopharma RO", Pharmaceutical Engineering, Vol 34, No 4, July/August 2014
9. Barry Collins, Gary Zoccolante, "Dechlorination in Pharmaceutical Water Systems", Pharmaceutical Engineering, February 2007, Volume 4, Issue 3
10. Uri Levy, Ph.D. and Ori Demb, "Queries Regarding Short-Wavelength Dechlorination" Internal Documentation, Atlantium, October 12, 2010
11. Theodore H. Meltzer, "Pharmaceutical Water Systems", page 169, 113, 1997
12. Dr. Mark Wilf, "Alternative Dechlorination Methods in Reverse Osmosis Applications", Pharmaceutical Engineering, September/October 2013, Volume 33, Number 5
13. Annex 2: "WHO Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical use", 1.2.3, WHO Technical Report Series No. 970, 2012

O Sr. Shlomo Sackstein é CEO da Biopuremax, bacharel em Engenharia Mecânica pelo Technion Institute of Technology de Israel e MBA em Administração de Empresas pela Universidade de Tel Aviv. Shlomo Sackstein era membro do Comitê Diretor do ISPE Critical Utilities. Membro do conselho executivo do PDA de Israel. Shlomo é o presidente do comitê da ISO 22519 para sistemas de água farmacêutica. Co-autor na revisão do volume 4 do ISPE Baseline "Water and Steam".

A Biopuremax é uma empresa turn key para produção de PW e WFI, sistemas de armazenamento e distribuição. O pré-tratamento da Biopuremax foi concebido e desenvolvido pela Shlomo Sackstein e possui patentes aprovadas na Europa, EUA e em todo o mundo.

# Pharmaceutical Technology

EDIÇÕES VR

EDIÇÕES VR DO BRASIL LTDA.

Rua Acuti, 328 - Sala 4  
CEP: 04810-160 - Cidade Dutra  
São Paulo - SP - Brasil  
Tel.: (55-11) 5505-7088  
Fax: (55-11) 5103-0423  
edicoesvr@edicoesvr.com.br

[www.edicoesvr.com.br](http://www.edicoesvr.com.br)



GUIA DE FORNECEDORES



Suplemento SÓLIDOS



Suplemento VETERINÁRIA



Suplemento LÍQUIDOS

**ATHENA**  
TRADUÇÕES

**ESPECIALIZADA EM DIVERSOS IDIOMAS. APRIMORE SEUS NEGÓCIOS CONOSCO!**

A Athena Traduções é uma empresa que possui uma rica bagagem de conhecimentos e seus parceiros são os **melhores tradutores do país.**

Fazemos traduções para **mais de 40 idiomas** e oferecemos diversos serviços para você conectar sua empresa com o mundo.

**VAMOS TOMAR UM CAFÉ?**

Solicite um orçamento por e-mail, telefone ou Whatsapp, informe que você é um **leitor da Pharmaceutical Technology** e faça um teste com **500 palavras, gratuitamente.**

11 2892-2020  
equipe@athenatraducoes.com.br  
www.athenatraducoes.com.br  
11 99126-7698

