

► PUBLINOTA Shlomo Sackstein, CEO Biopuremax Ltd- www.biopuremax.com.br

ISO 22519

Padrão para sistema de produção de PW e WFI



As especificações finais para Água Purificada (PW) e Água para Injeção (WFI) são fornecidas em monografias nacionais e internacionais e são bem definidas e bem compreendidas.

Por outro lado, as especificações para sistemas de água para a produção de PW e WFI ainda não haviam sido padronizadas e detalhadas em literatura específica.

Para atender a esta demanda, a ISO 22519 "Sistemas de Pré-tratamento e Produção de Água Purificada e Água para Injetáveis" foi elaborada e aprovada. A publicação foi realizada em Junho de 2019.

A norma ISO fornece uma referência global padrão que pode ser usada pelas indústrias que utilizam PW e/ou WFI. O padrão pode ser usado por governos nacionais, autoridades estaduais e órgãos reguladores para avaliar os sistemas PW / WFI.

Pela primeira vez, os usuários podem especificar sistemas de água que atendam a necessidades específicas sem serem especialistas no campo de sistemas de água.

Quem procura um benchmark pode se referir ao documento, que pode ser usado como ponto de referência e como padrão para o design e operação de sistemas de produção de PW e WFI.

Uma das principais motivações do padrão é melhorar a confiabilidade dos métodos do processo de geração de água, reduzindo o tempo de inatividade necessário para manutenções programadas e não programadas.

Pela primeira vez, são considerados os aspectos microbiológicos do pré-tratamento, produção dos sistemas PW e WFI, e dados firmes de alerta de ação.

A maioria dos sistemas de geração de água purificada para o atendimento das

Boas Práticas de Fabricação (BPF) são baseados em membranas de osmose reversa (RO). A norma foi escrita com isto em mente e as especificações são fornecidas com referência a este tipo de tecnologia.

► Principais questões no padrão

O conteúdo da ISO 22519 "Sistemas de Pré-tratamento e Produção de Água Purificada e Água para Injetáveis" inclui os seguintes assuntos:

Termos e definições, projeto e práticas, seleção de materiais e componentes, amostragem, instrumentos, operação, manutenção, requisitos específicos de BPF, filosofia de controle, alarmes e documentação necessária.

Todas as opções acima não serão abordadas neste artigo; discutiremos os principais pontos seguintes:

1. Construção em aço inoxidável (SS)

2. Sanitização por água quente
3. Redução contínua da carga biológica após cada estágio
4. Recirculação contínua do sistema
5. Categorização detalhada da água de alimentação
6. Tabela de seleção de componentes para o sistema
7. Vantagens e desvantagens dos componentes do sistema / etapas do tratamento.

► Construção em aço inoxidável

No interesse da confiabilidade, limpeza e simplicidade, a tubulação foi especificada para ser apenas SS. Isto é compreensível pois o padrão reconhece a higienização com água quente como a única maneira eficaz de higienização. A tubulação plástica resistente ao calor foi descartada como um material de construção adequado, pois é difícil conseguir com segurança tubulação polimérica resistente ao calor com soldas de alta qualidade "sem cordão". No interesse de manter o padrão simples e à prova de falhas, a tubulação SS é indicada como a única opção.

► Sanitização por água quente

A água quente é um dos métodos mais confiáveis e eficazes de higienização. O contato adequado com água acima de 80°C penetrará facilmente no biofilme e matará as bactérias no seu interior. Além disso, o ciclo de higienização com água quente não utiliza desinfetantes, portanto não há necessidade de lavar com produtos químicos para drenar no final do ciclo de higienização. Pode-se confiar nos sistemas de aquecimento, manter em altas temperaturas e depois esfriar de forma autônoma sem supervisão humana. Desta forma, o ciclo de higienização é repetível tanto no ciclo de aquecimento quanto resfriamento, mas também, uma vez programado, passará semanal ou mensalmente pela rotina sem a necessidade de interferência.

A norma estipula que todos os parâmetros de higienização no sistema devem ser controlados e registrados.

► Redução Contínua de Bioburden (CBR) após cada estágio

A norma afirma que uma medida completa de controle deve existir e o aprimoramento das principais características da água deve ocorrer após cada estágio. De fato, se os níveis bacterianos nas etapas de tratamento estão aumentando à medida que a água avança no sistema, isto demonstra perda de controle.

O bioburden é apontado como o mais problemático de todos os parâmetros necessários, mas não é o único parâmetro que deve melhorar. O desempenho bacteriológico final de um sistema é o resultado do projeto inicial, padrões de instalação, operação diária e manutenção regular, e tudo isso foi mencionado na norma.

Foi feito um grande esforço para definir e selecionar o pré-tratamento, a fim de manter ao mínimo o crescimento microbiano do sistema. O principal é que o pré-tratamento não deve gerar quantidades descontroladas de bactérias que depositarão lodo na RO e eventualmente proporcionarão níveis microbianos permeados fora da especificação.

O padrão recomenda a seguinte qualidade da água após cada etapa (Tabela 1).

A redução bacteriana contínua é recomendada para os sistemas PW e WFI, mas este princípio é indispensável para os sistemas WFI.

► Recirculação contínua do sistema

Quando o tanque PW ou WFI está cheio, é comum interromper a produção da água (PW / WFI) e o sistema de produção entra em standby. O sistema será reiniciado quando o nível do tanque de armazenamento chegar abaixo de um ponto definido.

► Qualidade recomendada da água

#	Parâmetros	Alimentação RO	Após RO	PW	WFI
1	Dureza (ppm CaCO ₃)	≤ Água de alimentação	<1	<1	<1
2	TOC (ppb)	≤ Água de alimentação	<500	<500 (online)	<500 (online)
3	Endotoxina (EU/ml)	NA	NA	NA	< 0.25
4	Contagem total microbiana (UFC/ml)	<500	<200	<100	< 10 UFC/100 ml
5	Cloro livre (ppm)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
6	Pseudomonas (UFC/100ml)	<1	<1	<1	<1
7	E. coli (UFC/100ml)	<1	<1	<1	<1
8	Coliformes totais, Fungo, (UFC/100ml)	<1	<1	<1	<1
9	Condutividade (µS/cm)	= água de alimentação	<10	<1.3 (online)	<1.3 (online)

A condutividade deve ser medida a 25 °C, de acordo com a USP.

Esta prática é desaprovada pelo padrão ISO e os sistemas de produção devem continuar recirculando mesmo quando o tanque de armazenamento PW / WFI estiver cheio.

Este princípio se encaixa com o princípio anterior de melhoria nos parâmetros do sistema, à medida que a água passa pelo sistema, pois sem recirculação constante, é difícil obter esta melhoria.

► Categorização detalhada da água de alimentação

O sistema de produção de PW e WFI deve levar em consideração os diferentes parâmetros da água de alimentação. A maioria dos parâmetros da água de alimentação é facilmente determinada por análises laboratoriais. Regras de projeto de engenharia conhecidas e testadas são usadas para projetar equipamentos que podem atingir os critérios químicos essenciais e critérios microbiológicos. Problemas podem resultar em parâmetros instáveis na água de alimentação.

Na norma ISO, quatro tipos principais de águas de alimentação foram identificados e os parâmetros fornecidos:



PARTNERS



TIARAJU
LABORATION



AFRA PHARMA

Contract Development and Manufacturing Organization

MEDICINES IN SOFTGEL CAPS



VASAS
EMPOWERING EXCELLENCE



MACLEODS

ER Delivery Technology & Combination Drugs: Adding UP the Opportunities



ACTRA



NUTRIMIN

Ingredientes

- APIs / IFAs
- Intermediários
- Extratos
- Excipientes
- Packaging

Serviços

- Equivalência Farmacêutica
- Bioequivalência
- Clinical Trial
- R&D API
- R&D Formulation
- Cristal Forms

M&A / J-V

- Indústrias
- Distribuidores
- Produtos
- Investimentos

Produto Acabado

- Medicamentos
- Nutracêuticos
- Cosméticos
- Alimentos
- Biotecnologia
- Inovadores



Kleber@molkom.com.br
www.molkom.com.br
Rua Andaraia, 114 - Carmo
30310-030 - Belo Horizonte - MG - Brasil
+ 55 (31) 99875-7089



EMPRESAS DO BRASIL

Cadastre-se
 em nosso site e acesse
 gratuitamente o conteúdo
 do Anuário de
 Fornecedores 2020



EDIÇÕES VR

www.edicoesvr.com.br

EDIÇÕES VR DO BRASIL LTDA.
 Rua Acuti, 328 - Sala 4
 CEP 04810-160 - Cidade Dutra
 São Paulo - SP - Brasil
 Tel.: (11) 5505-7088
 Fax: (11) 5103-0423
 E-mail: edicoesvr@edicoesvr.com.br

1. Típico
 2. Carga alta com alto teor de orgânicos
 3. Alta dureza
 4. Alta sílica / alto ferro / alto manganês
- Cada categoria foi caracterizada pelos seguintes parâmetros:
1. Definição
 2. pH
 3. Condutividade
 4. Dureza total
 5. Contagem total microbiana
 6. Coliformes totais, Pseudomonas a., E. coli, fungo
 7. Nível de CO₂
 8. Sílica total
 9. Ferro
 10. Manganês

Com base na categoria de água de alimentação, pode ser feita a recomendação da configuração e do equipamento do sistema de produção de PW e WFI.

▶ Tabela de seleção de componentes para sistema

Uma tabela de recomendação do sistema é construída no nível da categoria de água de alimentação, mas também é necessário o padrão de água do produto. Por exemplo, se a água de alimentação for típica, uma tabela de seleção recomenda a Osmose Reversa de simples passo para produzir PW e a Osmose Reversa de duplo passo para produzir WFI.

Por outro lado, se a água de alimentação é alta em carga biológica e / ou alta em orgânicos, o padrão recomenda a Osmose Reversa de duplo passo para os sistemas PW e WFI.

A tabela também detalha o tipo de filtro inicial necessário (filtro multimídia, ultrafiltração), o tipo de processo de redução de incrustação (redução de incrustação por eletrólise, amaciante, anti-incrustantes) e qual o sanitizante poderia ou deveria ser adicionado e como deve ser removido (UV, carvão ativo, sulfato de sódio).

Se for encontrado alto CO₂ na alimentação, também será permitido usar o melhor processo para remoção.

▶ Vantagens e desvantagens dos componentes do sistema / estágios de tratamento

Quase seis páginas da norma são dedicadas à análise de diferentes equipamentos de processo de água.

Os seguintes equipamentos são analisados quanto às vantagens e desvantagens:

Filtro multimídia, ultrafiltração por pré-tratamento

Cloração: dosagem / geração elétrica, Dióxido de cloro, Suavizadores, Anti-incrustante, Controle elétrico de incrustação, Filtro de carvão ativado, Metabissulfito, sulfato de sódio, Adição de NaOH, Membrana de contato de CO₂ desgaseificada, Lâmpada Ultra Violeta (UV) para decloração, Osmose Reversa de Passagem Única, Osmose Reversa de Passagem Dupla, Eletro Desionização Contínua, Ultra filtragem de Polimento.

▶ Conclusões

A ISO 22519 é o primeiro padrão internacional a ser escrito para equipamentos e operação de sistemas de água.

Este padrão deve ser uma ótima ferramenta nas mãos dos inspetores, projetistas e usuários, para permitir a avaliação e projeto de um sistema de água adequado.

O padrão é único no escopo global das descrições do sistema que foram selecionadas de acordo com as especificações de água recebidas.

Os sistemas que seguem as recomendações da norma minimizarão a proliferação de biofilmes e patógenos e atenderão às demandas do mercado farmacêutico de um sistema bem projetado, capaz de controlar a carga microbiológica do começo ao fim.

Qualquer padrão em um assunto tão amplo e complicado quanto os sistemas de água para a produção de PW e WFI pode-se esperar não conter todas as situações possíveis de parâmetros de água de alimentação, mas as ferramentas e os princípios foram estabelecidos e expandidos para permitir o projeto e a avaliação de diferentes características de água de alimentação possível ■