

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

# ISO 22519

## Padrão para sistema de produção de PW e WFI



**A**s 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)

- Sanitização por água quente
- Redução contínua da carga biológica após cada estágio
- Recirculação contínua do sistema
- Categorização detalhada da água de alimentação
- Tabela de seleção de componentes para o sistema
- 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 <sub>3</sub> )	≤ 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](http://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](mailto: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 CO<sub>2</sub>
  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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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 ■