



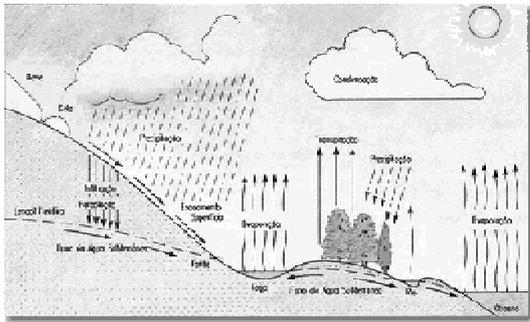
Curso de Pós Graduação de
Tecnologia Industrial Farmacêutica

Água para fins Farmacêuticos
Emidio Souza
2010

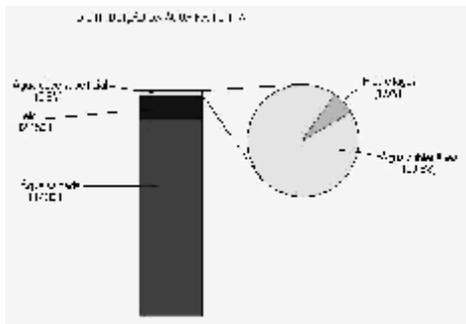
A Água na Natureza

Água
Desafio do Futuro
Século 21 será chave

Filmes



Ciclo Hidrológico



Potabilidade

(Drinking Water)

- Conforme os padrões brasileiros de potabilidade definidos na *Portaria do M. da Saúde n.º 518, de 25/03/2004*; ou conforme *National Drinking Water Regulations USA*.

Ø *Obtida da Rede Municipal ou de Poço* : *Qualidade monitorada e controlada na Fábrica.*



Água Potável

Água para consumo humano cujos parâmetros microbiológicos, físicos, químicos e radioativos atendam ao padrão de potabilidade e não ofereçam risco à saúde

Art. 4 - I Portaria MS 518 de 25/03/2004

Água Potável

- A água deve conter um teor mínimo de cloro residual livre de 0,2 ppm
- Valores de turbidez inferiores a 0,5 UT em 95% dos resultados sobre água filtrada. Os dados mensais nunca poderão apresentar valores pontuais maior que 5.0 UT

Impurezas na água bruta

Produtos de petróleo
monóxido de carbono
produtos radioativos
Arsênio
Chumbo e metais pesados
Pesticidas (organofosforados, organoclorados, outros
Herbicidas
detergentes e desinfetantes
Esgoto sanitário
Esgoto industrial
Contaminação microbiológica

Impurezas na água bruta



Rio Pomba - (vazamento da Cataguazes)

Contaminantes da água bruta

Características	Profundidade	Superficial
Material suspenso	pouco	muito
Material orgânico	pouco	muito
Algas	ausente	presente
Colóides	pouco	muito
Microorganismos	pouco	muito
Sais dissolvidos	Muito (conf. Região)	pouco
Outros contaminantes	Fe, Mn, Si, CnHnCl	Pesticidas e tensoativos

Conceitos Base para projeto de purificação de água

- Impurezas principais
 - Dissolvidas (cátions e anions)
 - Não dissolvidas
 - Não iônicas
 - Gases

Impurezas dissolvidas

- Sais dissolvidos
- Coloração
- matéria orgânica

Impurezas dissolvidas

- | Catiônicas | Aniônicas |
|------------|----------------|
| • cálcio | • Bicarbonatos |
| • magnésio | • carbonatos |
| • sódio | • hidróxidos |
| • potássio | • cloretos |
| • amônio | • nitratos |
| • manganês | • fosfatos |
| • ferro | • sulfatos |
| | • sílica |

Não dissolvidas

- Turbidez
- lama
- sílica coloidal
- outras subst. Coloidais
- algas
- microorganismos
- Endotoxinas (subst. Pirogênicas)
- lodo ou limo
- material suspenso
- material orgânico
- óleo
- ferrugem (corrosão)
- etc....

Gases dissolvidos

- Oxigênio
- dióxido de carbono
- cloro
- sulfeto de hidrogênio
- metano
- amônia

Contaminantes biológicos e Microorganismos

- Contaminantes totais (ufc/ml)
- Coliformes
- Pseudomonas
- Giárdia

Contaminantes por classe

- Contaminantes Físicos
- Contaminantes Químicos
- Contaminantes Biológicos

Físicos

- Sabor
- Odor
- Turbidez (material fino suspenso)
- Cor (Matéria orgânica, ácido fulvico, ácido húmico, ferro)

Químicos

- | Orgânicos | Inorgânicos |
|-----------------------|---------------------------------------|
| • origem vegetal | • pH |
| • origem animal | • dureza |
| • óleos e graxas | • sais dissolvidos (cátions e ânions) |
| • solventes | • cloro |
| • defensivos agrícola | • alcalinidade |

Biológicos

Microorganismos - Biofilme

- Algas
- Protozoários
 - Cryptosporidium*
 - Giardia*
- Bactéria
 - Pseudomonas*
 - Escherichia coli e coliformes*
 - Gram negativas, bacterias não fermentativas*

Biológicos

Formação do Biofilme

- Bactérias livres “nadando” na água usam os polisacarídeos para colônias nas superfícies
- Cria um sistema complexo que envolve micro colônias e bactérias



Tratamento da água

Potabilização

ETA - Finalidade do tratamento

- **Higiênica** : remoção de bactérias, elementos venenosos ou nocivos, minerais e compostos orgânicos em excesso, protozoários e outros microorganismos.
- **Estética** : correção de cor, turbidez, odor, sabor.
- **Econômica** : redução da corrosividade, dureza, cor , turbidez, ferro, manganês, odor, sabor, etc

ETA - Processos unitários de Tratamento

- Aeração
- Coagulação
- Floculação
- Decantação ou flotação
- Filtração
- Tratamento por contato
- Correção da dureza
- Correção do pH
- Desinfecção
- Controle do sabor e odor
- Fluoretação
- Oxidação

- 1. Aeração:** Processo de tratamento pelo qual a área de contato entre a água e o ar é aumentada, de modo a facilitar o intercâmbio ou troca de gases e substâncias voláteis entre a água e o ar.
- 2. Coagulação:** A coagulação tem por objetivo transformar as impurezas que se encontram em suspensões finas, em estado coloidal, e algumas que se encontram dissolvidas em partículas que possam ser removidas pela decantação ou flotação e filtração.
- 3. Floculação:** Processo que ocorre logo após ou simultaneamente com a coagulação e cuja característica fundamental é a formação de aglomerados gelatinosos chamados flocos, resultantes da reação entre o produto químico coagulante e as impurezas da água.

4. Decantação ou Flotação: A decantação é o processo pelo qual se verifica a deposição dos flocos pela ação da gravidade.

Na flotação, por injeção de ar, os flocos, ao invés de sedimentarem, vão a superfície onde são recolhidos

5. Filtração: A filtração da água consiste em fazê-la passar através de materiais porosos capazes de reter ou remover impurezas. Em geral os constituintes dos filtros são : seixos, areia, carvão, antracitos.

6. Tratamento por contato: É o tipo de tratamento em que a ETA não necessita das unidades de floculação e decantação, sendo que após coagulada a água é encaminhada diretamente aos filtros para retenção das impurezas.

7. Correção de Dureza: Neste processo são controlados excessos de sais de cálcio e magnésio presentes na água, que têm características incrustantes e conferem gosto.

8. Correção de pH: Aplicação de produtos químicos visando corrigir acidez ou alcalinidade excessivas da água. Esta providência visa principalmente proteger estruturas de armazenamento e distribuição da água.

9. Desinfecção: Destruição ou inativação de organismos patogênicos, capazes de produzir doenças ou de outros organismos indesejáveis.

10. Controle de Sabor e Odor: Processos físicos e químicos que visam melhorar o paladar de certas águas. As principais causas de sabor e odor são : algas, decomposição de vegetais, bactérias, resíduos industriais.

11. Fluoretação: Aplicação de compostos químicos contendo flúor em dosagens adequadas visando prevenção da cárie dentária. Esta aplicação reduz em até 60% a incidência de cáries dentárias.

12. Oxidação: Processos físicos ou químicos que visam controlar quantidades excessivas de elementos inconvenientes na água. Este processo seguido de filtração é muito utilizado para controle dos teores de ferro e manganês na água.

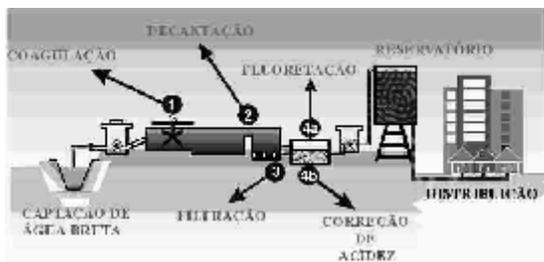
A água para uso humano
necessita passar por processo de
potabilização

ETA – Estação de tratamento de água



ETA - Tubarão
Decantadores

Esquema de uma Estação de Tratamento de Água



Água na Indústria Farmacêutica, Cosmética e Assemelhadas

Água Farmacêutica

- Governadas pelos Padrões da Indústria
- Governadas pelas normas oficiais
- Farmacopéias
 - US Pharmacopoeia
 - European Pharmacopoeia
 - Farmacopéia Brasileira

Indústria Farmacêutica

- Quase toda produção farmacêutica requer água com algum grau de purificação
 - Contagem microbiológica muito baixas
 - Conteúdo de Endotoxinas Muito baixo no caso de injetáveis

Industria Cosmética

- Quase toda produção cosmética requer água com purificação
 - Os sais podem interferir nos shampoos e nos cremes
 - Contagem microbiológica muito baixas

Águas usadas na Indústria Farmacêutica, Cosmética e Assemelhadas

- água potável
- água abrandada
- água não compendial
- água purificada (AP ou PW)
- água purificada esteril
- Água altamente purificada (AAP ou HPW)
- água para injetáveis (API ou WFI)

Água para fins farmacêuticos Normas e Regulamentos

- Anvisa RDC 17 de 16 de Abril de 2010 – Título VI
- WHO Technical Report Series, No. 929 – 2005 annex 3 GMP water for pharmaceutical use
- EMEA – Note for guidance on quality water for pharmaceutical use
- 21 CFR, partes 58, 211, 212, 600, 820
- Farmacopéia Americana - USP 32
- Farmacopéia Européia
- Farmacopéia Japonesa
- Farmacopéia Brasileira 4ª. Ed

Água para fins farmacêuticos

WHO 929 - 2005

O método de purificação deve ser apropriado para a qualidade de água a obter devendo considerar

- Qualidade de água que se quer obter
- Rendimento e eficiência do sistema
- Qualidade e sazonalidade da água de alimentação
- Capabilidade e robustez do sistema
- Disponibilidade no mercado
- Facilidade de manutenção
- custos

Água para fins farmacêuticos

WHO 929 - 2005

A especificação para os equipamentos de purificação, estocagem e distribuição devem considerar

- Risco de contaminação pelo contato com o material
- Desenho higiênico e sanitário
- Resistência a corrosão
- Livre de riscos de vazamentos
- Tolerância aos agentes de limpeza e sanitização
- Previsão dos instrumentos e pontos de amostragem necessários para que os parâmetros críticos sejam monitorados

Água para fins farmacêuticos

WHO 929 - 2005

Considerações para água purificada –AP

- Pré-tratamento adequado para proteger os estágios de purificação
- Pontos de amostragem adequados para prever contaminação
- Os processos unitários devem ter os instrumentos adequados para medir os parâmetros como fluxo, condutividade, pH e TOC

Água para fins farmacêuticos

WHO 929 - 2005

Considerações para água purificada –AP

- Manter o fluxo pelo sistema de água todo o tempo
- Manter o sistema resfriado abaixo de 25 C
- Aplicação de sanitizantes químicos ou sanitização térmica se possível

Água para fins farmacêuticos

WHO 929 - 2005

Estocagem e distribuição

- Deve prevenir a recontaminação da água
- Materiais usados devem ser adequados
- Aço inox deve ser 316L, rugosidade 0,8 micrometro
- Alguns plásticos podem ser usados como o PVDF
- Todo material usado deve ser amplamente documentado

Água para fins farmacêuticos

EMA - 2002

A Farmacopéia Europeia exige que a água para injetáveis seja preparada por destilação.

Métodos que utilizam membranas não são aceitos pela EC conforme as recomendações do "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use" (CPMP/QWP/158/01 Revision e EMA/CVMP/115/01 Revision)

Água para fins farmacêuticos

EMEA - 2002

A principal preocupação é no que diz respeito a validação, manutenção dos componentes e aspectos microbiológicos.

A manutenção de sistemas que utilizam membranas é considerado crítica sobretudo quanto aos aspectos de resistência mecânica de membranas orgânicas as variações de temperatura.

Água para fins farmacêuticos

EMEA - 2002

Aspectos microbiológicos:

O maior problema é a chance de formar biofilmes

- A possibilidade de criação de biofilme nos 2 lados da membrana começa em pouco tempo após o equipamento ser ligado
- O biofilme no lado externo pode concentrar uma grande quantidade de metabólitos em concentração suficiente para ter chance de passar pela membrana.
- A membrana pode conter furos microscópicos que pode permitir a passagem das bactérias e a variação de pressão/fluxo pode permitir o biofilme se instalar

Água para fins farmacêuticos

EMEA - 2002

Mesmo com as recomendações do EMEA outros métodos são aceitos fora da Europa para API como OR DP nos EUA e OR-UF no Japão

No Brasil se usa OR-DP para API

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

CAPÍTULO I EXIGÊNCIAS GERAIS PARA SISTEMAS DE ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO

Art. 527. Os sistemas de produção, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico devem ser planejados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada.

§ 1º Os sistemas não devem ser operados além de sua capacidade planejada.

§ 2º A água deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma a evitar contaminação microbiológica, química ou física.

Art. 528. Qualquer manutenção ou modificação não planejada deve ser aprovada pela Garantia da Qualidade.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Art. 529. As fontes de água e a água tratada devem ser monitoradas regularmente quanto à qualidade química e microbiológica.

§ 1º O desempenho dos sistemas de purificação, armazenamento e distribuição deve ser monitorado.

§ 2º Os registros dos resultados do monitoramento e das ações tomadas devem ser mantidos por um período definido de tempo.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Art. 530. O grau de tratamento da água deve considerar a natureza e o uso pretendido do intermediário ou produto terminado, bem como a etapa no processo de produção na qual a água é utilizada.

Art. 531. Quando a sanitização química dos sistemas de água fizer parte do programa de controle de biocontaminação, deve ser utilizado um procedimento para garantir que o agente sanitizante foi retirado com eficácia.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

CAPÍTULO II

ESPECIFICAÇÕES DE QUALIDADE DA ÁGUA

Seção I

Água Potável

Art. 532. A água potável deve ser fornecida sob pressão positiva contínua em um sistema de encanamento sem quaisquer defeitos que possam levar à contaminação de qualquer produto.

Art. 533. Devem ser realizados testes periodicamente para confirmar que a água atende aos padrões exigidos para água potável.

Água para fins farmacêuticos

Porque purificar a água?

- Apesar da água potável ser razoavelmente pura, ela pode variar durante o tempo
- Ocorrem variações sazonais
- Algumas regiões tem qualidade de água pior
- É preciso remover impurezas para prevenir contaminação química dos produtos
- Controle microbiano para prevenir contaminação microbiológica dos produtos

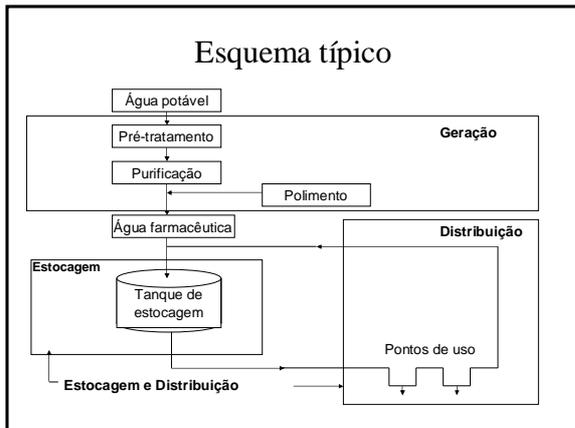
Água para fins farmacêuticos

Os processos de purificação

Pré-tratamento

Purificação

Pós-tratamento (polimento)



Água para fins farmacêuticos
ANVISA RDC 17

Seção II
Água Purificada

Art. 534. A água purificada deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.

Art. 535. O sistema de purificação de água deve ser projetado de forma a evitar a contaminação e proliferação microbiológicas.

Água Purificada (PW)

Parameter	USP	Ph. Eur. (Bulk)
TOC	Max 0.5 (mg/l)	Max 0,5 (mg/l)
Conductivity	≤ 1.3 μS/cm@25°C	≤ 4,3 μS/cm@20°C
Nitrate NO ₃	- - -	≤ 0,2 ppm
Heavy Metals	- - -	≤ 0,1 ppm as Pb
Aerobic bacteria	≤ 100 CFU/ml	≤ 100 CFU/ml

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Seção III

Água para Injetáveis

Art. 536. A água para injetáveis deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.

Art. 537. A água para injetáveis deve ser utilizada em preparações de produtos estéreis.

Parágrafo único. A água para injetáveis também deve ser utilizada no enxágue final após limpeza de equipamentos e componentes que entram em contato com produtos estéreis.

Art. 538. O vapor, quando entrar em contato com um produto estéril em seu recipiente final ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis deve atender às especificações para água para injetáveis, quando condensado.

Água para injetáveis (WFI)

Parameter	USP	Ph. Eur. (Bulk)
TOC	Max 0.5 (mg/l)	Max 0,5 (mg/l)
Conductivity	≤ 1.3 μS/cm@25°C	≤ 1,1 μS/cm@20°C
Nitrate NO ₃	- - -	≤ 0,2 ppm
Heavy Metals	- - -	≤ 0,1 ppm as Pb
Aerobic bacteria	≤ 10 CFU/100ml	≤ 10 CFU/100ml
Bacterial Endotoxins	≤ 0.25 EU/ml	≤ 0,25 IU/ml

TOC

- Metodologia introduzida pela USP que corresponde a determinação do carbono orgânico total (Total Organic Carbon)
- Os sistemas de purificação, estocagem e distribuição devem ser bem desenhados de modo a prevenir o aumento de TOC
- Os níveis aceitos são baixos e determinados em partes por bilhão (ppb), o limite máximo da USP é 500 ppb

TOC

Origem dos contaminantes orgânicos

- Água de alimentação
- Lubrificantes das bombas
- Vedantes das bombas
- Resinas de troca iônica
- Biofilmes
- Trechos mortos no sistema

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

CAPÍTULO III

MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA

Seção I

Considerações Gerais

Art. 539. O método escolhido de purificação da água, ou seqüência de etapas de purificação, deve ser apropriado à aplicação em questão.

Parágrafo único. Os seguintes itens devem ser considerados ao selecionar o método de tratamento da água:

- I - a especificação da qualidade da água;
- II - o rendimento ou eficiência do sistema de purificação;
- III - a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais; e
- IV - a confiabilidade e a robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Art. 540. As especificações para os equipamentos de purificação da água, sistemas de armazenamento e distribuição devem considerar os seguintes itens:

- I - risco de contaminação a partir de lixívia de materiais de contato;
- II - impacto adverso de materiais de contato adsorvíveis;
- III - projeto que permita a sanitização do sistema, quando exigido;
- IV - resistência à corrosão;
- V - ser livre de vazamentos;
- VI - configuração para evitar a proliferação microbológica;
- VII - tolerância a agentes de limpeza e sanitização (térmicos e/ou químicos);
- VIII - capacidade do sistema e exigências de produção; e
- IX - instalação de todos os instrumentos, pontos de amostragem necessários para permitir que todos os parâmetros críticos do sistema sejam monitorados.

Água para fins farmacêuticos
Parâmetros críticos

- Os parâmetros críticos do processos são aqueles que podem afetar a qualidade da água no passo do tratamento ou após este passo.
- Exemplos: pH, fluxos, pressões.

Água para fins farmacêuticos
Parâmetros críticos

- Os parâmetros críticos devem ser definidos para decidir como monitorar
- Os parâmetros microbiológicos não podem ser monitorados em tempo real e por isso são controlados indiretamente pelo controle de temperatura, intensidade de UV, sistemas de circulação, concentração de ozônio, etc.

Água para fins farmacêuticos
Parâmetros críticos

- No caso de águas compendiais as propriedades requeridas nas monografias oficiais se tornam mandatórias
- Incluem biocarga, endotoxinas, e instrumentos para medir os parâmetros especificados (condutividade, TOC, etc..)

Água para fins farmacêuticos
cGMP's

- Satisfazer as normas regulatórias é um requisito fundamental para isto deve ser usada metodologia apropriada para manter os registros das informações desde o projeto
- Deve incluir: qualidade de instalação, procedimentos de amostragem e testes, registros de operação e manutenção

Água para fins farmacêuticos
cGMP's

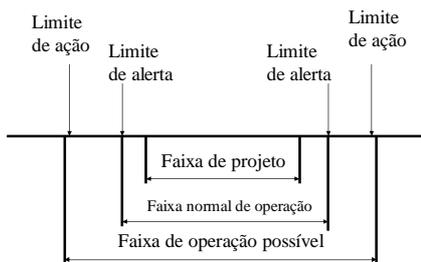
- A documentação dos instrumentos críticos deve ser valorizada
- Boas práticas de Engenharia (GEP)
- Desenhos e documentação revisada e atualizada
- Controle de mudanças

Água para fins farmacêuticos
cGMP's

- Atenção especial aos aspectos microbiológicos
- Algumas medidas que podem minimizar este problema:
 - Fluxo contínuo e turbulento
 - Temperaturas elevadas ou reduzidas
 - Superfícies lisas que minimizem o acúmulo de nutrientes
 - Drenagem freqüente ou sanitização
 - Anel de distribuição com fluxo contínuo e sob pressão

Água para fins farmacêuticos

Faixa de projeto versus
faixa de operação



Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Art. 541. O projeto, a configuração e o desenho dos equipamentos de purificação da água e dos sistemas de armazenamento e distribuição também devem considerar as seguintes variáveis físicas:

- I - espaço disponível para a instalação;
- II - cargas estruturais sobre os prédios;
- III - possibilidade de acesso adequado para manutenção; e
- IV - capacidade de manusear produtos químicos de regeneração e sanitização química com segurança.

Água para fins farmacêuticos

A purificação de água deve partir de água potável obtida da rede municipal, de poço ou outra fonte que garanta sua potabilidade.

ANVISA RDC 17

Seção II

Produção de Água Potável

Art. 542. A qualidade da água potável deve ser monitorada de forma rotineira.

§ 1º Devem ser realizados testes adicionais, caso haja qualquer alteração na fonte da água bruta, nas técnicas de tratamento ou na configuração do sistema.

§ 2º Se a qualidade da água potável mudar significativamente, o uso direto dessa água em processos farmacêuticos, ou como água de alimentação para etapas posteriores de tratamento, deve ser revisto e o resultado da revisão deve ser documentado.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Art. 543. Nos casos em que a água potável for derivada de um sistema próprio para o tratamento de água bruta, as etapas de tratamento da água utilizadas e a configuração do sistema devem ser documentadas.

Parágrafo único. As alterações no sistema ou em seu funcionamento não devem ser realizadas até que se conclua a revisão e a alteração seja aprovada pela Garantia da Qualidade.

Art. 544. Nos casos em que a água potável é armazenada e distribuída, os sistemas de armazenamento devem permitir a manutenção da qualidade da água antes do seu uso.

§ 1º Após qualquer armazenamento, devem ser realizados testes de acordo com uma metodologia definida.

§ 2º Quando a água é armazenada, o seu uso deve garantir uma renovação suficiente para prevenir estagnação.

Art. 545. O equipamento e os sistemas utilizados para produzir água potável devem permitir a drenagem e sanitização.

Parágrafo único. Os tanques de armazenamento devem ser fechados com respiradores protegidos adequadamente e devem permitir a inspeção visual, drenagem e sanitização.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Seção III

Produção de Água Purificada

Art. 546. Os seguintes itens devem ser considerados ao configurar um sistema de purificação de água:

I - a qualidade da água de alimentação e sua variação sazonal;

II - a especificação exigida de qualidade da água;

III - a seqüência exigida de etapas de purificação;

IV - a extensão exigida do pré-tratamento para proteger os passos finais de purificação;

V - a otimização do desempenho, incluindo rendimento e eficiência da unidade de tratamento;

VI - a localização adequada dos pontos de amostragem, de forma a evitar contaminação; e

VII - a adoção de instrumentos para medida de alguns parâmetros do sistema, por exemplo: fluxo, pressão, temperatura, condutividade, pH e carbono orgânico total.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Art. 547. Deve ser feita a avaliação periódica de possíveis contaminações microbiológicas de filtros de areia, filtros multi-meios, leitos de carvão ativado e abrandadores, no caso da existência destes.

§ 1º Devem ser adotadas medidas para o controle de contaminação, como retrolavagem, sanitização química ou térmica e regeneração frequente, de forma a evitar a contaminação do sistema e formação de biofilmes.

§ 2º Deve-se considerar a possibilidade de todos os componentes de tratamento da água serem mantidos com fluxo contínuo para inibir o crescimento de microorganismos.

Art. 548. Devem ser adotados mecanismos de controle microbiológico e sanitização para os sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos ficarem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Seção IV

Produção de Água para Injetáveis

Art. 549. Os seguintes itens devem ser considerados no planejamento de um sistema de produção de água para injetáveis:

- I - a qualidade da água de alimentação;
- II - a especificação exigida de qualidade da água;
- III - a otimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar freqüentes inícios/paradas do sistema; e
- IV - as funções de descarga e esvaziamento.

Água para fins farmacêuticos Processos unitários

Pré-tratamento

- Filtração Bruta
- Adição de produtos químicos (Oxidação, Neutralização)
- Filtração média
- Filtração reativa
- Carvão ativado
- Filtração fina(cartucho)
- UV

Purificação

- Troca iônica
- Filtração por membranas
- Destilação
- Eletrodeionização
- UV

Água para fins farmacêuticos Pré-tratamento

- Filtração Bruta
Normalmente já ocorre na ETA para eliminar partículas entre 50 a 100 mesh (305 a 140 micra)
- Adição de produtos químicos
Ocorre em várias fases do processo (cloração, cal, soda, sulfitos e metabissulfitos, etc...)

Água para fins farmacêuticos
Pré-tratamento

- Filtração média
Filtros multimeios (areia, seixo rolado),
Filtros bolsa usados para reter partículas
que estão acima de 30 - 40 micra
- Filtração reativa
“Green sand”, zeólitos - normalmente
usadas para eliminar ferro
“Scavengers” para orgânicos
Abrandamento

Água para fins farmacêuticos



Filtro Multimeios

Água para fins farmacêuticos
Filtração

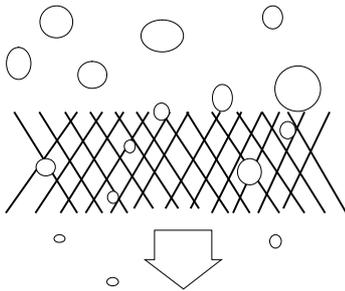
Fundamental nos sistemas de água
Várias alternativas (areia, mangas, cartuchos,
filtro granular, membranas)
1- Cuidados:
bloqueio, perda do meio filtrante, canais
preferenciais, crescimento microbiano
2- Controles:
fluxo, pressão, sanitização, troca

Água para fins farmacêuticos

Conceitos básicos de filtração

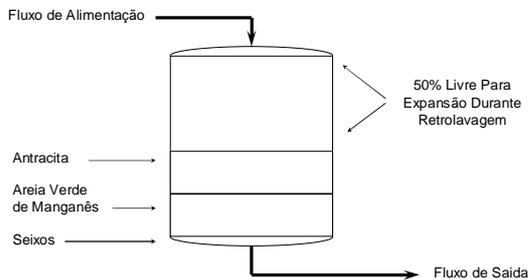
Água para fins farmacêuticos

• Filtração de Profundidade



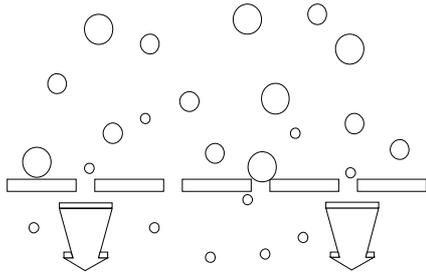
Água para fins farmacêuticos

• Filtração em Dupla Camada (Dual Media Filtration)



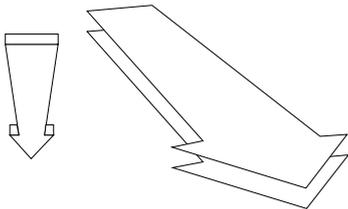
Água para fins farmacêuticos

- Filtração de Superfície
(Surface Filtration)



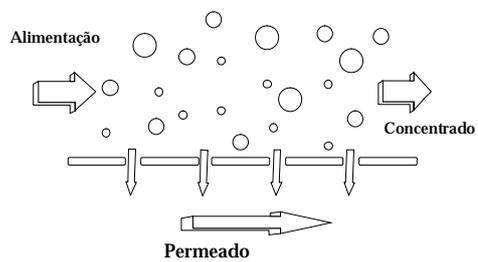
Água para fins farmacêuticos

- Filtração Transversal
(Crossflow Filtration)



Água para fins farmacêuticos

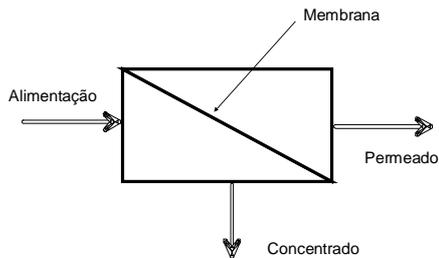
- Filtração por Membranas
Com Fluxo Transversal

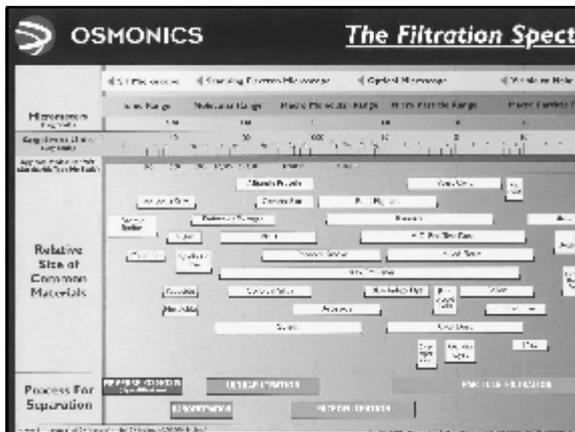


Água para fins farmacêuticos

• Filtração por Membranas

Representação Esquemática

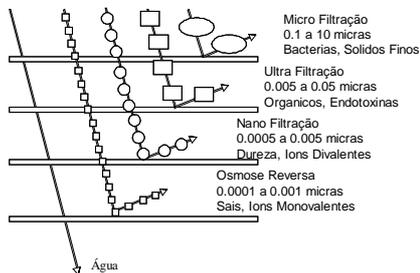




Água para fins farmacêuticos

Filtração

• Classes de Filtração



Água para fins farmacêuticos

Pré-tratamento

Aditivos químicos

- **Cloro e ozônio:** controle microbiano
- **Sulfitos ou metabissulfitos:** eliminação cloro livre
- **Agentes floculantes:** remoção mat. em suspensão
- **Ajuste de pH:** eficiência dos sistemas

1- Cuidados:

garantia de remoção pelo processo nos passos seguintes

2- Controles:

verificação de eficácia de remoção

Água para fins farmacêuticos

Pré-tratamento

Limpadores de material orgânico (scavengers)

São resinas macro-reticulares de troca iônica capazes de remover

- **material orgânico**
- **endotoxinas**

1- Cuidados:

capacidade de remoção, geração de fragmentos (finos)

2- Controles:

verificação de eficácia de remoção por teste do eluido, filtros para reter partículas finas geradas

Água para fins farmacêuticos

Pré-tratamento

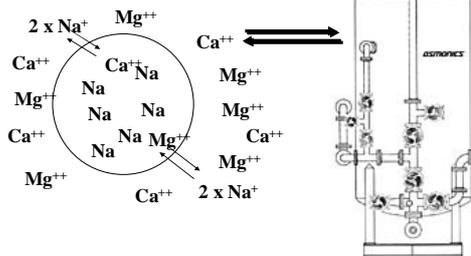
Abrandamento

O Processo de abrandamento consiste em uma troca iônica, dos cátions (Ca^{++}) e magnésio (Mg^{++}), que tem características incrustante por sódio (Na^+) de característica não incruste.

É utilizado sempre que se necessite eliminar a "dureza da água".

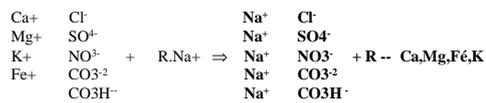
Água para fins farmacêuticos

Abrandador



Água para fins farmacêuticos

Reação de Abrandamento



R – resina catiônica de retirada dos cátions, principalmente de Cálcio e Magnésio, responsáveis pela dureza da água.
 Por isto, é melhor que seja feito um teste de dureza na água depois do abrandador para saber se a condutividade aumentada é em razão de deficiência no abrandador.

Água para fins farmacêuticos

Pré-tratamento

- Carvão ativado
Eliminação de cloro e adsorção de orgânicos
- Filtração fina(cartucho)
Retenção de partículas de 10 e 5 micra
- UV
Controle microbiano, eliminação de cloro ativo

Carvão ativado

- Eliminação de cloro e agentes oxidantes
- Adsorção de orgânicos de baixo PM
- Proteção de partes em aço inox, resinas e membranas
- Possibilita crescimento microbiano
- Não pode ser regenerado na instalação

1- Cuidados:

canais preferenciais, bactérias, endotoxinas

2- Controles:

sanitização (vapor, água quente), capacidade de adsorção, troca



Filtro Carvão Ativo

Filtração fina(cartucho)

Retenção de partículas de 10 e 5 micra

- Housings de Polipropileno



- Housings de 10" a 20" para cartuchos FIBERFLO HF
- Housings de 10" a 20" para filtros plissados ou pre-filtros de Microfibra

- Housings de Acero Inoxidable



- Housings de 10" até 40"
- Single-Round a 12-Round
- Housings para necessidades especiais
- Acessorios sanitarios de alta qualidade onde se necessite

Filtros de Microfibra



Proteção das membranas da Osmose Reversa impedindo passar partículas grandes para o sistema.

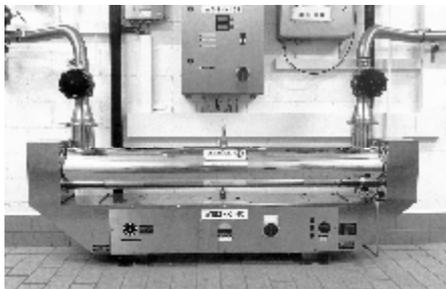
Cartuchos Plissados



Filtros plissados evitam que partículas menores entrem nos sistemas de alta pureza.

Água para fins farmacêuticos Ultravioleta

- Pré tratamento
- Posicionamento vs objetivo
- Comprimento de onda vs objetivo
- Contínua vs intermitente
- Dimensionamento



Ultravioleta

Água para fins farmacêuticos

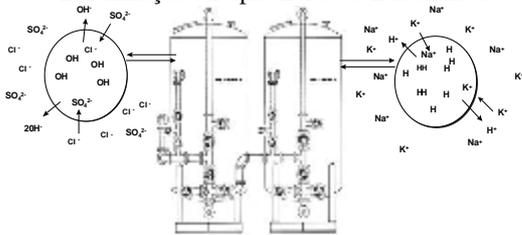
Purificação Troca Iônica

Na troca iônica ou desmineralização da água, todos os sais dissolvidos são teoricamente eliminados.

Água para fins farmacêuticos

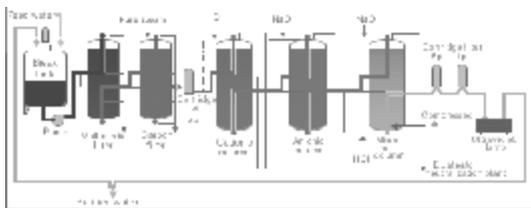
Purificação - Troca Iônica

- Deionização - Duplo Leito ou Leito Misto



Água para fins farmacêuticos

Troca Iônica



Configuração típica



Equipo troca iônica

Água para fins farmacêuticos

Troca Iônica

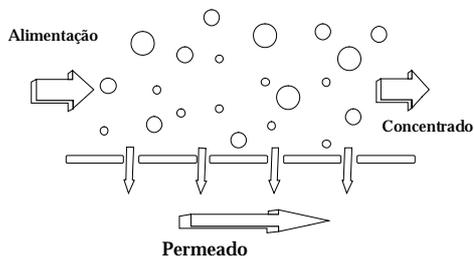
- Principais Vantagens
 - Medio Custo de Operação
 - Baixo Custo de Capital
 - Boa para AP (PW)

Água para fins farmacêuticos

Purificação

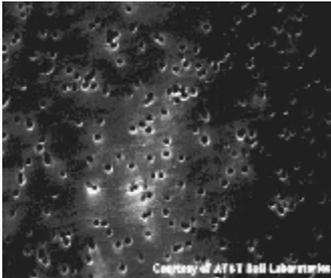
• Filtração por Membranas

Com Fluxo Transversal



Água para fins farmacêuticos

• Superfície de Membranas

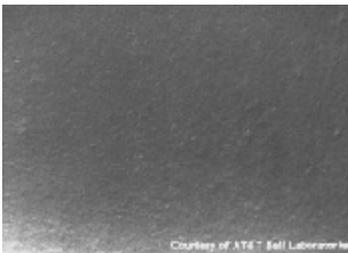


Courtesy of AT&T Bell Laboratories

- Membrana de 0.2 μ
- Magnificação 8000X

Água para fins farmacêuticos

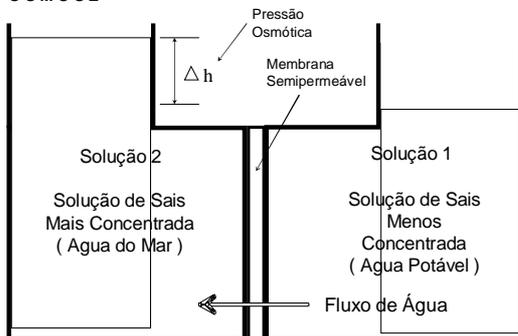
• Superfície de Membranas

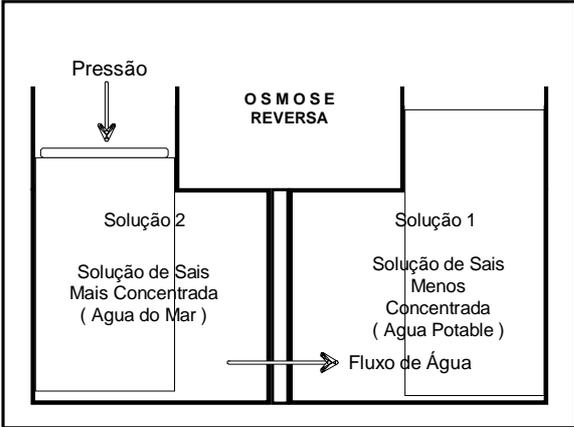


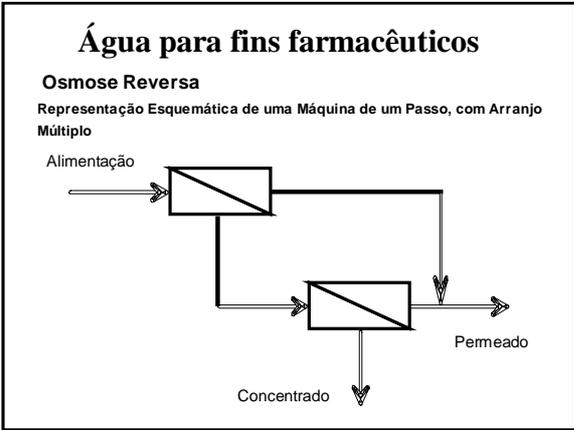
Courtesy of AT&T Bell Laboratories

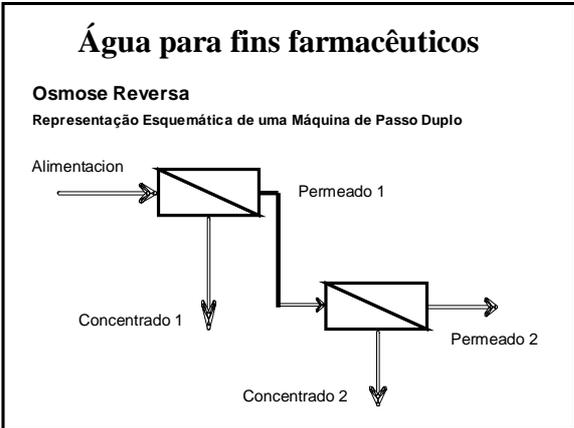
- Membrana de Osmose Reversa
- Aumento de 8000X

OSMOSE





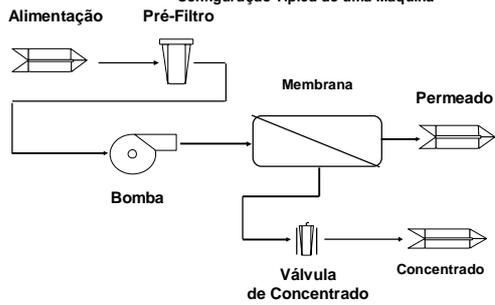




Água para fins farmacêuticos

Equipo de Membranas

Configuração Típica de uma Máquina

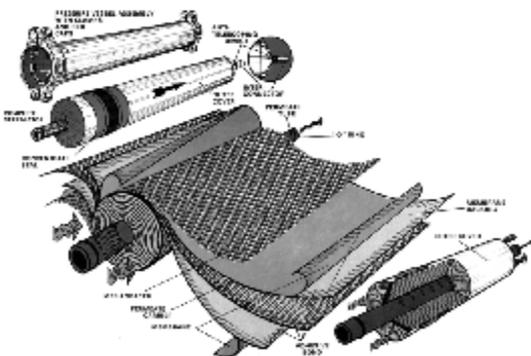


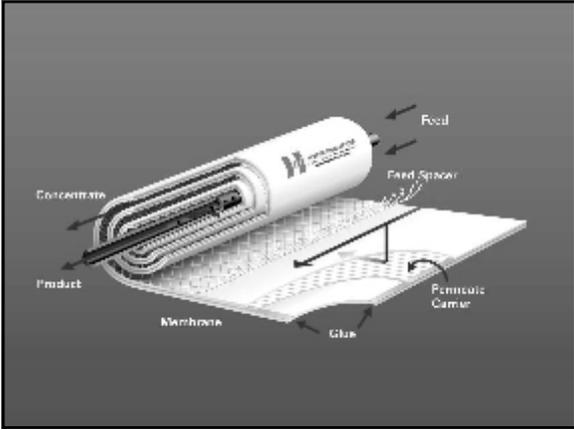
Água para fins farmacêuticos

Equipamento de Osmose Reversa



OSMO SEPRALATOR





Água para fins farmacêuticos
Elementos de Membrana

A photograph showing three cylindrical membrane modules lying horizontally on a white surface. The modules are white with black end caps. The one on the left has a visible spiral-wound structure.

Autópsia de membranas

Two side-by-side photographs illustrating membrane inspection. The left photo shows a membrane being inspected in a container, with a small 'A' in the top left corner. The right photo shows a person in a white lab coat and gloves holding a large, white, folded membrane sheet.

Equipos de osmose reversa

<p>OSMOSE REVERSA SANTITZÁVEL / OPERÁVEL A FRIO (AMBIENTE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seção Hidráulica em PVC / Aço Inoxidável ou Totalmente em Aço Inoxidável • Elementos de Membrana USPG (USP grade) • Desenho Sanitário Full-Fit + Aço 316L • Fluxo Total - Evita Zonas Mortas • Operação e/ou Sanitização a Temperatura Ambiente (Máx 40-45 °C) 	<p>OSMOSE REVERSA SANTITZÁVEL / OPERÁVEL A QUENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seção Hidráulica Totalmente em Aço Inoxidável • Elementos de Membrana Durasan® USPG: • Desenho Sanitário Full-Fit + Aço 316L • Materiais Adequados para Alta Temperatura • Operação ou Sanitização a 65-95 °C
--	--

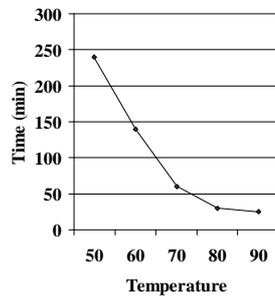
Equipos de osmose reversa

<p>OSMOSE REVERSA SANTITZÁVEL / OPERÁVEL A FRIO (AMBIENTE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIP a Frio (Ambiente) <ul style="list-style-type: none"> • Tanque de CIP em HDPE • Limpeza a Temperatura Ambiente • Sanitização a Temperatura Ambiente • Principais Vantagens <ul style="list-style-type: none"> • Baixo Custo de Operação • Baixo custo de Capital • Ideal Para USP-27 (Purified Water) em Condições Ambientais Moderadas 	<p>OSMOSE REVERSA SANTITZÁVEL / OPERÁVEL A CALIENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIP a Caliente <ul style="list-style-type: none"> • Tanque do CIP em Aço Inoxidável 316 • trocador de Calor Simples ou Duplo • Controle Automático (Gradual) de Temperatura • Permite Limpeza a Frio e Sanitização a quente • Principais Vantagens <ul style="list-style-type: none"> • Custo de Operação Moderado • Ideal Para USP-28 (Purified Water) em Condições Ambientais Difíceis • Adequada Para WFI
---	---

Água para fins farmacêuticos

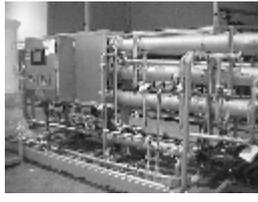
SANTITZAÇÃO A QUENTE

- A Sanitização depende da Temperatura e do Tempo, por Exemplo:
 - Sanitizar por 60 min. a 80-90 °C, ou
 - Sanitizar por 240 min. a 65 °C





Equipamento USP



Equipamento USP em Inox

Comparação DI X OR

Deionização

- Conceção sanitária?
- Rendimento próximo 100%
- Regeneração Química
- Leito propicio a microorganismos
- Degradação gera partículas
- Sanitização: salmoura alcalina, peracético ou formaldeído

Osmose Reversa

- Fácil concepção sanitaria
- Rendimento 70 %
- Sem regeneração química
- Menos propicio a microorganismos
- Degradação reduz eficacia
- Sanitização ac. peracético/
H₂O₂

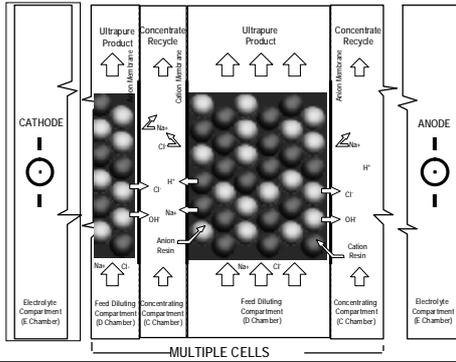
Água para fins farmacêuticos

Equipamento EDI (Eletrodeionização)

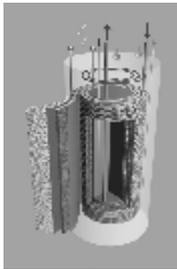
Uso no Polimento do Permeado após a Osmose Reversa

- Quando se Requer?
- Água de Alimentação com Alto Teor de Sólidos Dissolvidos
- Água de Alimentação com Grandes variações

Eletrorreionização (EDI)



Eletrorreionização Christ



Spiral wound membranes



Spiral design allows water flow without dead legs (spiral wound module)

Células de EDI



GE WATER



ELECTROPURE

Equipo de Eletrodeionização (EDI)



Eletrodeionização

- As células da GE operam em alta tensão
- As células da Electropure operam em media e alta tensão
- As células da Christ operam em baixa tensão e tem a vantagem de reduzidos pontos mortos(dead legs)

Ultravioleta

- Pos tratamento
- Posicionamento vs objetivo
- Comprimento de onda vs objetivo
- Dimensionamento

Desinfecção: 254 nm
TOC: 185 nm



Ultra-filtração

- Pós tratamento
- Seleção do sistema e membranas
- Instalação
- Série vs paralelo
- Desinfecção e manutenção

Água para fins farmacêuticos

Destilação

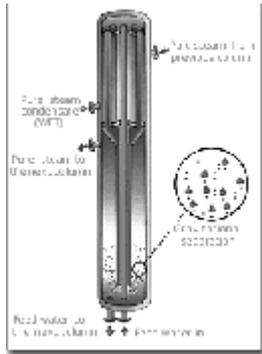
- Destiladores bem projetados purifica a água química e microbiologicamente com bastante eficiência.
- Existem 3 diferentes tipos
 - Simples efeito (4 a 400 L/H)
 - Múltiplos-efeitos (60 a 6500 L/h)
 - Compressão de vapor (350 a 4500 L/h)

Água para fins farmacêuticos

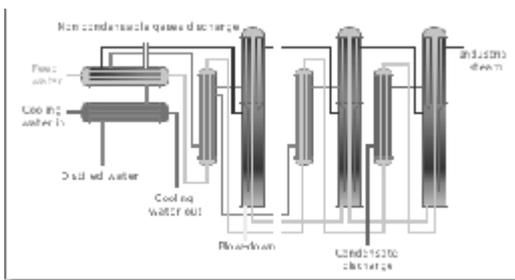
Destilação

- Os de simples efeito e de múltiplos-efeitos necessitam de retirada do cloro e água desmineralizada como pré tratamento (DI ou RO)
- Os de compressão de vapor necessitam de eliminação de cloro e água abrandada
- Em todos os casos voláteis como amônia tem que ser previamente eliminados
- O teor de sílica máximo 5 mg/L

Água para fins farmacêuticos



Água para fins farmacêuticos



Água para fins farmacêuticos



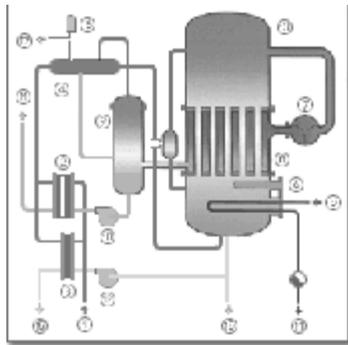
Destilador

Água para fins farmacêuticos



Destilador

Água para fins farmacêuticos



Termocompressão

Água para fins farmacêuticos



Termocompressão

Água para fins farmacêuticos

Sistema típico para API (WFI)

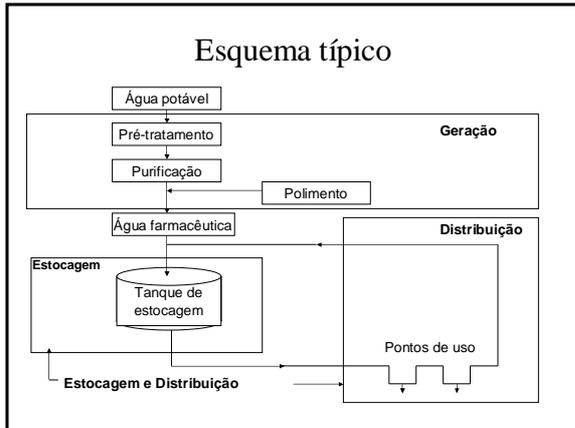
- Destilação
- Osmose reversa+ de-ionização + ultra-filtração
- Osmose reversa duplo passo, sanitização a quente

Vapor Puro

- O vapor puro é produzido usando os mesmos princípios da destilação, sem condensar.
- O condensado do vapor puro deve cumprir com os requisitos de uma água WFI
- Em alguns destiladores de múltiplos efeitos é possível obter vapor puro na primeira coluna.

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição



Água para fins farmacêuticos
ANVISA RDC 17

CAPÍTULO IV
SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA

Seção I
Geral

Art. 550. O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento online e offline para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida.

Água para fins farmacêuticos
ANVISA RDC 17

Seção II
Materiais que Entram em Contato com Sistemas de Água para Uso Farmacêutico

Art. 551. Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, válvulas e armações, lacres, diafragmas e instrumentos devem ser selecionados para satisfazer os seguintes objetivos:

I - compatibilidade: todos os materiais usados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele;

II - prevenção de vazamento: todos os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico não podem apresentar vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho;

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

III - resistência à corrosão: a água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificação. Quando a passivação é realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso, e o processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido;

IV - acabamento interno liso: devem ser utilizadas superfícies internas lisas que ajudam a evitar aspereza e fissuras no sistema de água para uso farmacêutico;

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

V - soldagem: os materiais selecionados do sistema devem ser facilmente soldados, de forma controlada;

VI - desenho de flanges ou juntas: quando são utilizadas flanges ou juntas, devem

ter desenho higiênico ou sanitário. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos são usados e que estão encaixados e ajustados corretamente;

VII - documentação: todos os componentes do sistema devem ser plenamente documentados; e

VIII - materiais: devem ser utilizados materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Seção IV

Capacidade de Recipientes para Armazenamento

Art. 554. A capacidade do recipiente de armazenamento deve ser determinada com base nos seguintes requisitos:

I - é necessário estabelecer uma capacidade intermediária entre a capacidade de geração do sistema de água e o consumo nos diferentes pontos de uso;

II - o equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência; e

III - a capacidade deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falha do equipamento de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração.

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição

- Desenho do sistema
- Desenho dos tanques
- Alarmes
- Anel de circulação (loop)
- Pontos mortos
- Desinfecção e manutenção

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Seção V

Controle de Contaminação de Recipientes para Armazenamento

Art. 555. Os seguintes itens devem ser considerados para o controle eficiente de contaminação:

I - o espaço entre a superfície da água e a tampa do reservatório é uma área de risco em que gotas de água e ar podem entrar em contato em temperaturas que incentivam a proliferação de microorganismos;

II - os reservatórios devem ser configurados para evitar zonas mortas em que possa haver contaminação microbiológica;

III - filtros de ventilação são colocados em reservatórios para permitir que o nível interno de líquido flutue. Os filtros devem reter bactérias, devem ser hidrofóbicos e devem ser configurados idealmente para permitir teste de integridade no local. Testes offline também são aceitáveis; e

IV - quando são utilizadas válvulas de alívio de pressão e discos de ruptura em reservatórios para protegê-los contra pressurização excessiva, tais componentes devem ter desenho sanitário.

Água para fins farmacêuticos

ANVISA RDC 17

Seção VI

Exigências para a Tubulação de Distribuição de Água

Art. 556. A distribuição de água purificada e de água para injetáveis deve ser realizada utilizando preferencialmente um anel de circulação contínua.

Parágrafo único. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição deve ser controlada.

Art. 557. A filtração não deve ser utilizada nos anéis de distribuição ou em pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem mascarar a contaminação do sistema.

Art. 558. Quando trocadores de calor são empregados para aquecer ou resfriar água para uso farmacêutico dentro de um sistema, devem ser tomadas precauções para evitar que o equipamento de aquecimento ou resfriamento contamine a água.

Art. 559. As bombas de circulação devem ter desenho sanitário que evitem a contaminação do sistema.

Art. 560. A utilização de técnicas de controle de biocontaminação deve ser considerada isoladamente ou em conjunto, a fim de evitar a utilização de água fora das especificações estabelecidas.

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição (cont.)

- Produção por demanda vs Produção contínua
- Estocagem a Quente vs estocagem a frio
- Ozônio
- Único ponto de uso vs anel de distribuição
- Manutenção

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição

- Tanque vertical
- Trocador de calor casco tubo
- Vent filter (hidrofóbicos, sanitizáveis)
- Bombas e selos
- Tubos e conexões
- Válvulas
- Drenabilidade

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição

- Acabamentos com rugosidade de 0,75 micra Ra (180 grit)
- Muitos usam 0,38 micra RA (320 grit)
- Eletropolimento é discutido
- Modo geral sistemas permanentemente a quente podem ter polimento mais “frouxo” enquanto sistemas que operam a frio tem porosidade entre 0,40 e 1,0 microns Ra

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição

- Na distribuição podem ser usados vários materiais como ABS, PP, PVC, PVDF, Aço inox 304 L e 316 L
- Para águas *compendiais* o uso de aço inox 316 L ou PVDF é o mais recomendado

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição

- Filtro Vent de 0,22 hidrofóbico
- Filtro Vent aquecido se sanitização a quente
- Se CO₂ é problema se usa atmosfera de N₂ passando o gás pelo Filtro Vent
- Renovação (turnover) do tanque 1 a 5 vezes por hora
- A renovação é menos importante quando se usa ozônio, estocagem a quente, estocagem a frio (4 a 10° C)

Água para fins farmacêuticos

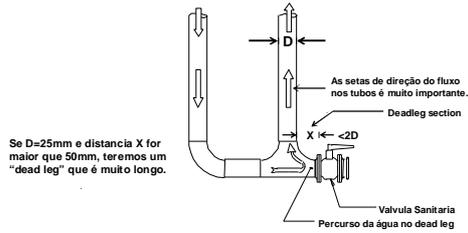
Estocagem e distribuição

- Sistemas esterilizados por vapor ultrapuro devem ser totalmente drenáveis
- Menos importante quando a sanitização é por outros meios em que não necessita esvaziar todo o sistema
- Trechos mortos (dead legs) devem ser fortemente evitados

Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição

Não devem existir "dead legs"

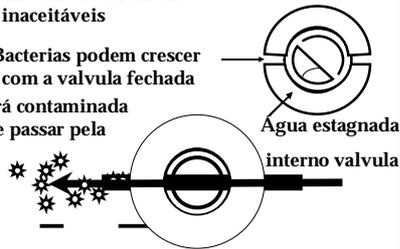


Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição



1. Valvulas de esfera são inaceitáveis
2. Bacterias podem crescer com a valvula fechada
3. A água será contaminada a medida que passar pela valvula



Água para fins farmacêuticos

Estocagem e distribuição

- Pressão positiva no sistema isto evita formação de vácuo nos pontos e impede entrada de elementos estranhos ao sistema
- Velocidade no anel, a pratica comum é ter velocidade de retorno de 3 pés por segundo e um número de Reynolds turbulento

Água para fins farmacêuticos

Controle Microbiológico na Operação

- O Sistema de Água tem que ser validado.
- Deve operar sobre programa contínuo de Monitoramento Microbiológico com Procedimento Escrito e Plano de Amostragem.
- O sistema tem que ser Sanitizado ou Esterilizado em intervalos pré estabelecidos.
- Métodos Térmicos e Químicos são aceitos. Porém os Térmicos são os preferidos.

Água para fins farmacêuticos

Controle Microbiológico na Operação

As condições de Sanitização e sua frequência devem ser baseadas nos dados de validação e aprovadas pela Equipe de Validação.

Água para fins farmacêuticos

Métodos Auxiliares aceitos para Conservação e Sanitização

- Água Purificada Quente
- Vapor Limpo (Vapor Puro)
- Luz Ultra-Violeta
- Tecnologia de Filtração
- Ozônio

**Testes e especificações para PW
e WFI - (1)**

	Ph. Eur.	JP	USP	Int. Ph.
pH	5.0-7.0	5.0-7.0	5.0-7.0	pass test
Cl	< 0.5	pass test	-	pass test
SO ₄	pass test	pass test	-	pass test
NH ₄	< 0.2	< 0.05	-	pass test
Ca/Mg	pass test	-	-	pass test
Nitrates	< 0,2	pass test	-	pass test
Nitrites	-	pass test	-	-

Água para fins farmacêuticos

**Testes e especificações para PW
e WFI - (2)**

	Ph. Eur.	JP	USP	Int. Ph
Conductivity (µS/cm)	-	-	< 1.3	-
Oxidizable subs.	pass test	pass test	-	pass test
Solids (ppm)	< 10	< 10	-	nmt ⁽¹⁾ 10
TOC (ppm)	-	< 0.5	< 0.5	-
Heavy metals	-	-	-	pass test
CO ₂	-	-	-	pass test

Água para fins farmacêuticos

Suggested bacterial limits (CFU/mL)

Sampling location	Target	Alert	Action
Raw water	200	300	500
Post multimedia filter	100	300	500
Post softener	100	300	500
Post activated carbon filter	50	300	500
Feed to RO	20	200	500
RO permeate	10	50	100
Points of Use	1	10	100

Fonte: WHO
