

GYÓGYSZERIPARI VÍZTISZTÍTÁS

Knitlhoffer Vanda és Tóth Róza

2016.04.12.



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Tematika

- I. Vizek csoportosítása
- II. Higiéniai tervezés
- III. Vízkezelő rendszer
- IV. Vízelosztó rendszer
- V. Validáció

The background features a light gray grid pattern. A prominent blue wavy line curves across the top and right side of the page. On the left side, there is a vertical blue bar with a circular graphic element. The text is centered horizontally in the middle of the page.

I. VIZEK CSOPORTOSÍTÁSA

I. Vizek csoportosítása

- Ivóvíz
- Közművek
- Gyógyszeripari
- Forró gőz

Felhasználási terület

Minőségi paraméterek

Rendszer tervezés

Rendszer ellenőrzés

Gyógyszeripar



Gyógyszerkönyvek

Gyógyszerkönyvek

- előkészítés módja
- csomagolás
- jelölés
- tárolási körülmények
- kémiai tulajdonságok
- fizikai tulajdonságok
- mikrobiális jellemzők

MAGYAR
GYÓGYSZERKÖNYV.

PHARMACOPOEA HUNGARICA.

MÁSODIK KIADÁS.

EDITIO SECUNDA.



BUDAPEST,
AZ ATHENAEUM R. TÁRS. KÖNYVNYOMDÁJA.
1888.

Gyógyszeripari vízminőségek

2 fő típus:

- Tisztított víz (PW)
 - Víz injekcióhoz (WFI)
- Tisztítás
 - Összetevő
 - További vízminőségek kiindulási anyaga

További, speciális vízminőségek:

- Steril víz injekcióhoz
- Bakteriológias víz injekcióhoz
- Steril víz irrigáláshoz
- Steril víz inhaláláshoz

Gyógyszeripari vízminőségek

- **Tiszta gőz:**
 - Összetevők, berendezések sterilizése
 - Potenciális szennyezőforrás
 - Minőség = gyógyszeripari vizek
- **Reagens víz:**
 - Laboratóriumi analíziseknél használt
 - Minőség = tisztított víz



II. HIGIÉNIAI TERVEZÉS

II. Higiéniai tervezés

- Minden vízkezelő rendszernek alkalmaznia kell
- Ipari + kormányzati szervek által meghatározott feltételek
- **CÉL: Potenciális szennyeződések minimalizálása:**
 - Holt terek kialakulásának csökkentése
 - Süllyesztett tömítések alkalmazása
 - Sima csatlakozások
 - Széles ívű kanyarulatok
 - Ön-leeresztő szelepek
 - Könnyű tisztíthatóság
 - Belső felületek simasága

II. HIGIÉNIAI TERVEZÉS

II.1. Turbulens áramlás

II.2. Felületi kezelés

II.3. Holtágak

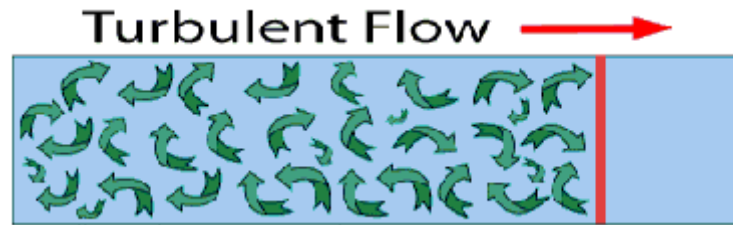
II.4. Lejtés

II.5. Áramlás szabályozás

II.6. Szerkezeti anyagok

II.7. Ellenőrzés

II.1. Turbulens áramlás



Áramlás a teljes átmérőben

Csövekben

Alkatrészekben

Berendezésekben

Súroló hatás

Szennyeződés minimalizálás

II.1. Turbulens áramlás

- Minimális áramlási sebesség: vízfogyasztás nélkül számított érték
- **CÉL: Turbulens áramlás folytonos fenntartása** (vízfogyasztás esetén is!)
- A tervezett sebesség: 1,5 m/s

II.2. Felületi kezelés

Érintett területek:

- csövek belső felszíne
- Hegesztések
- hibás illesztések
- Szelepek
- szivattyúk

Eredendően érdes felületek:

- ioncserélő gyanta
- aktivált szén
- szűrők

II.2. Felületi kezelés

Felszín simaságának meghatározása:

- inch-enkénti karcok száma
- **Grit-szám:** Mechanikai polírozó anyag finomsága szerint
 - 60 – 500 → minél magasabb, annál simább
- Ra (roughness average) érték: profilométer-felszínen lévő csúcsok magasságát méri
 - 4 – 250 microinch → minél alacsonyabb, annál simább

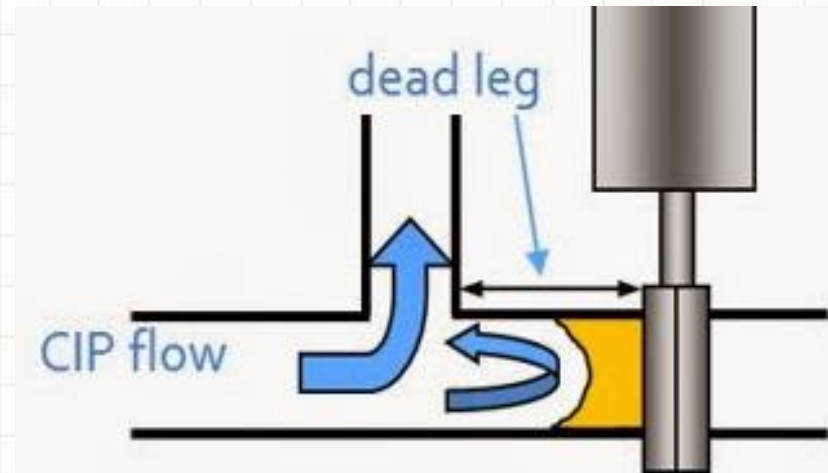
II.2. Felületi kezelés

Elektropolírozás:

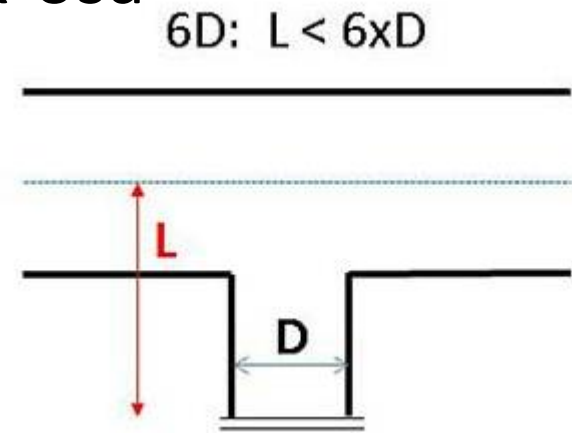
- Mechanikai kezelés után megmaradt csúcsok eltávolítása
- csövek + alkatrészek felületéről fémek egy rétegének eltávolítása – elektromos árammal
- **Eredmény:**
 - Teljes folyadékáramlás
 - Csökken a szennyeződés lehetősége
 - Növeli a tisztíthatóságot

II.3. Holtágak

- Számukat, hosszukat minimalizálni kell!
- Kialakulhatnak:
 - T-elágazásoknál
 - Szelepek
 - Műszerek csatlakozása
 - Mintavételi nyílás
 - Csaptelepek
- Elágazások a csőrendszerben: az ág hossza maximum az átmérő 6x-osa lehet!



$$\frac{L}{d} \leq 6$$

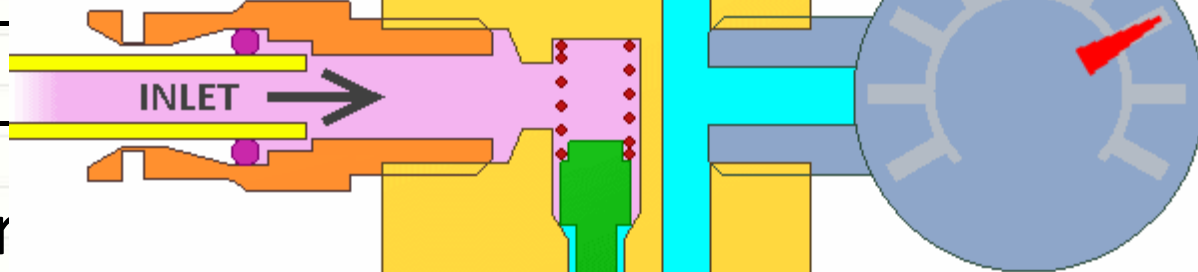


II.4. Lejtés

- Ön-elvezető rendszerek → stagnáló víz megelőzése
- Kell egy mélypont:
 - Pl. felhasználási pont, szelep
 - Rendszerleálláskor elvezeti az áramlást
 - Elválasztja a kondenzátumot a gőztől
 - Ellenáramú → min. lejtés: $1/8''$ / láb
 - Gőz irányával megegyezően → min. lejtés: $1/4''$ / láb

11.5

• V_i



• E_r

• M

**PRESSURE REGULATOR
(FLOATING POPPET STYLE)**



HIGH PRESSURE INPUT



LOW PRESSURE OUTPUT



SYSTEM PRESSURE LOSS

II.6. Szerkezeti anyagok

Követelmények:

Nem reaktív a
vízzel

Nem lúgozza
ki a vizet

Nem szennyezi
a vizet

Fertőtlenítők
el szemben
ellenálló

Alkotói nem
mosódnak ki

II.6. Szerkezeti anyagok

- Főbb anyagtypusok

Anyag	Erősség	Üzemeltetési hőmérséklet [°C]	Oldhatóság
Rozsdamentes acél	Magas	> 250	Alacsony
Polietilén	Alacsony	< 60	Közepes
Polipropilén	Alacsony	< 90	Közepes
Polivinil-klorid	Közepes	< 60	Magas
Klórozott PVC	Közepes	< 90	Magas
	Közepes	< 140	Alacsony
Teflon	Alacsony	< 250	alacsony

II.7. Ellenőrzés

- Kritikus elemek:

- Csövek
- Szelepek
- Illesztések
- Hőcserélők
- Tartályok

VIZSGÁLAT! → Hibákat ellenőrizni,
azonosítani

Belső felszínekre
és alkatrészekre
vonatkózóan is!

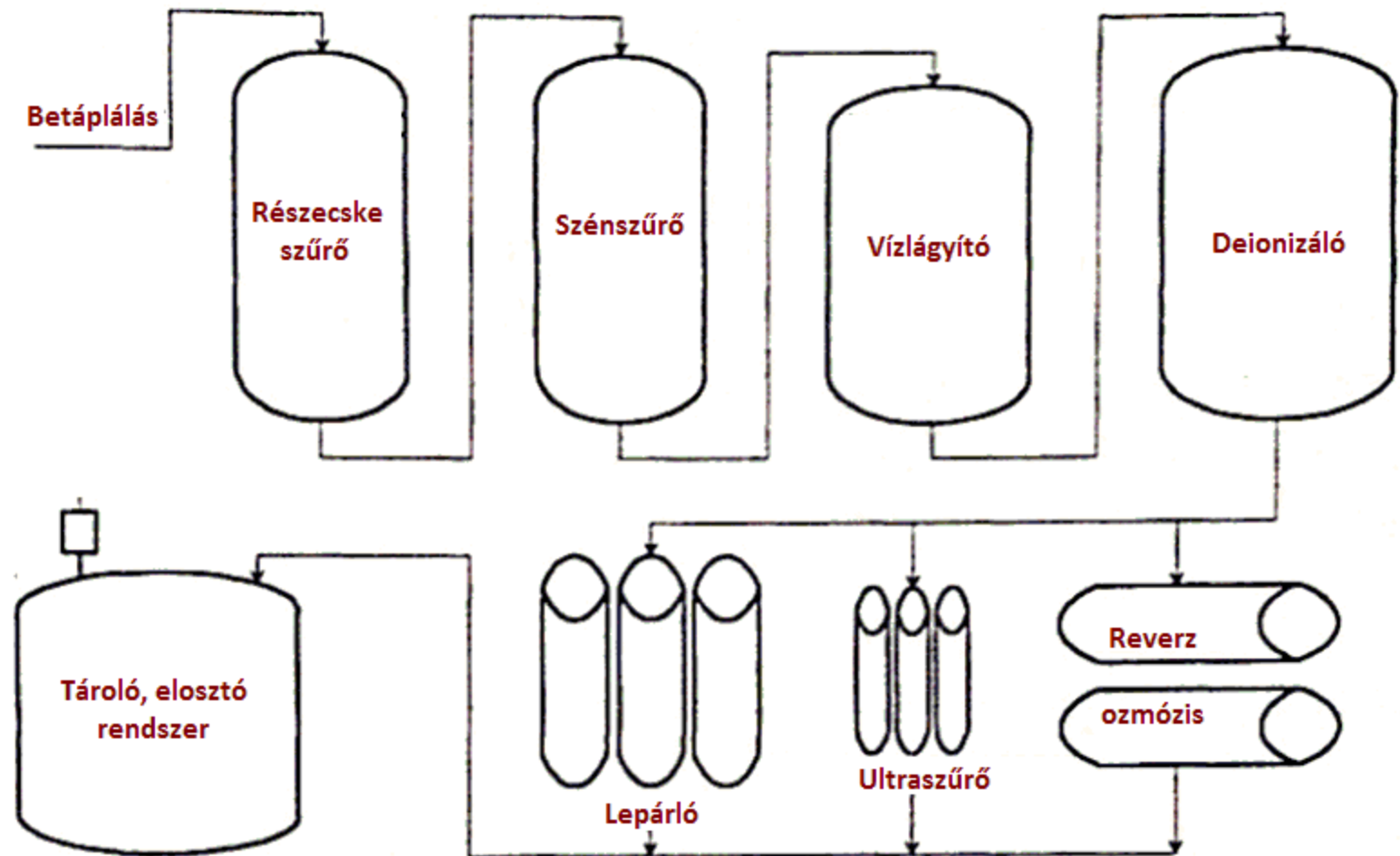
- Használat előtt! (már a szereléskor)
- Ellenőrizni kell!
- Dokumentálni kell!



III. VÍZKEZELŐ RENDSZER

Vízkezelő rendszer tervezése

- Figyelembe kell venni minden olyan pontot, ami hatással lehet a víz minőségére



Rendszer mérete

- Figyelembe kell venni:
 - A folyamat/létesítmény követelményeit
 - A víz minőségét, és -mennyiségét
 - Az átlagos-, és pillanatnyi szükségleteket
 - A tápvíz minőségét
 - A kezelőeszközök működési paramétereit
- A vízfelhasználás célja jelentősen meghatározza a rendszer és egységeinek méretét!

Rendszer mérete

- A vízkezelő rendszer működési módjai →
 - A visszamosás időtartama és gyakorisága
 - Deionizáló regenerációjának időtartama és gyakorisága
 - Berendezések fertőtlenítésének időtartama és gyakorisága
 - A vízfogyasztás mennyisége
- Meghatározzák a rendszer méretét!

Rendszer mérete

TÚLMÉRETEZÉS:

Csökkenő hatékonyság

Lassú áramlás

Nem fertőtleníthető

Nem karbantartható

Tároló tartályok

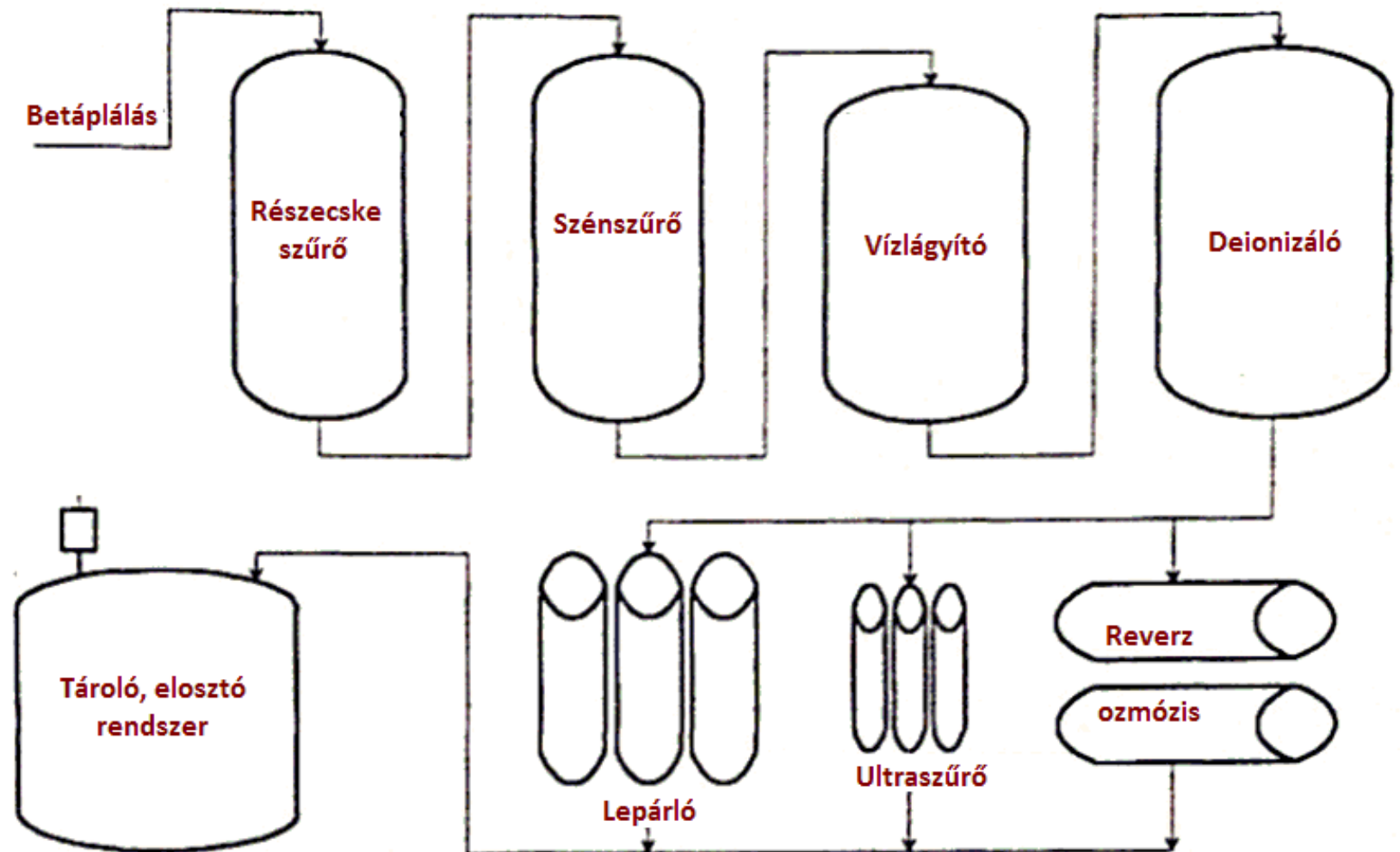
- **Felhasználási területek:**

- Vegyszerek tárolása
- Reakciók elkülönült terekben
- Áramlás fenntartása
- Betáplálási tartály

- **CÉL: víz szennyeződésének megakadályozása**

- **Környezetből** → zárt edények mikroszűrős szellőzőnyílásokkal
- **Rendszerből** → holttereket kialakító kapcsolódások, tömítések, szigetelések, szivárgás az edény falán

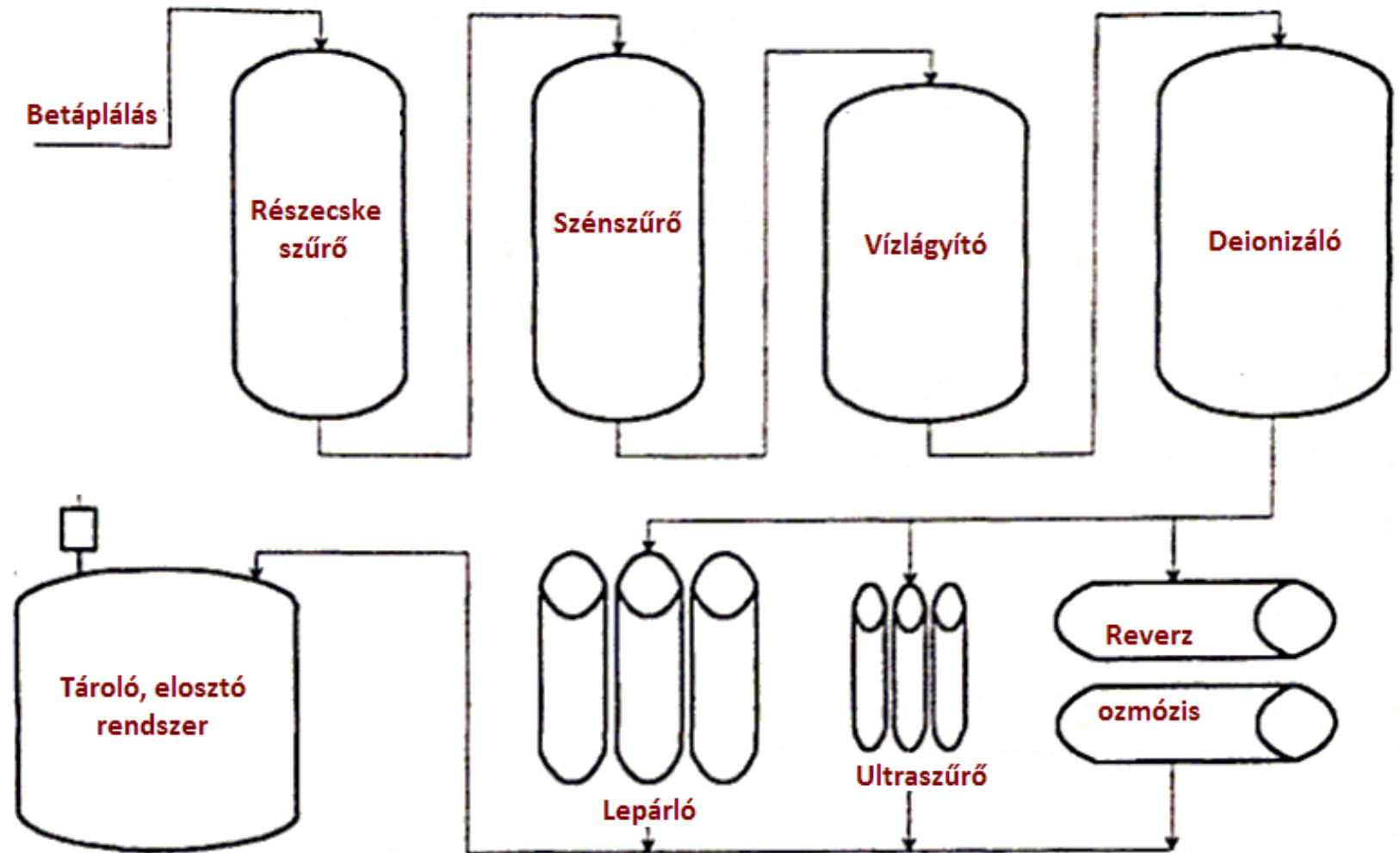
Részecske szűrő



Multimédia szűrők

- Homokkal/kvarccal borított oszlopok
- Tápvízből iszap + nagyobb részecskék eltávolítása
- Stagnálás megakadályozása
- Rendszeres visszamosás → megkötött anyagok eltávolítása
- Rendszeres fertőtlenítés:
 - Forró víz
 - Gőz
 - Kemikáliák
- Megfelelő belső felszínek

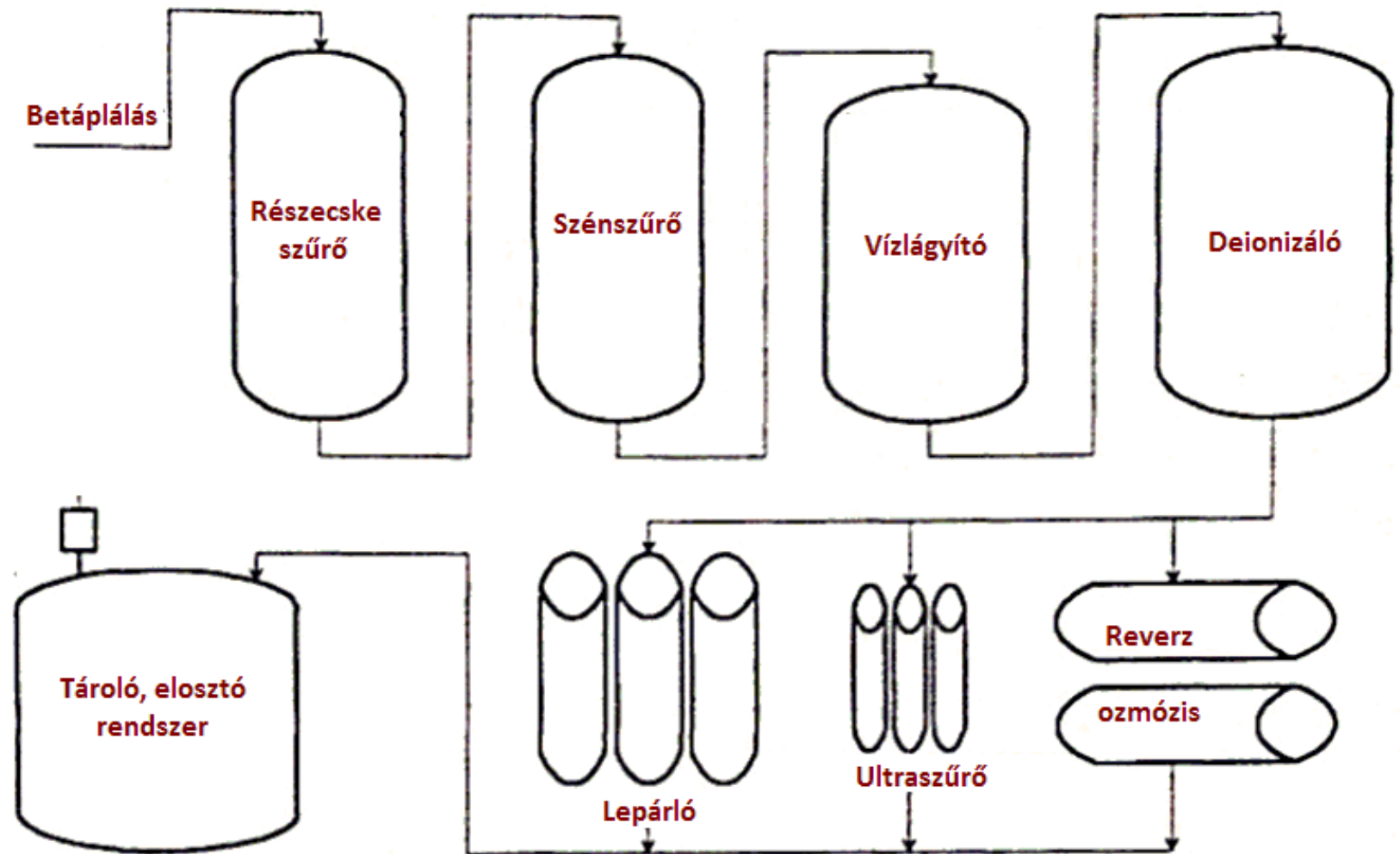
Szén-ágyak



Szén-ágyak

- Feladat:
 - tápvíz klórmentesítése
 - Kis molekulatömegű szerves vegy.-ek eltávolítása
- Óvintézkedések: u.a. (recirkuláció, fertőtlenítés, visszamosás)
- Baktériumok elszaporodásának megakadályozása
- Fertőtlenítés: forró víz/gőz segítségével
 - A tápvíz betáplálásának irányával megegyezően
 - Visszamosás előtt

Vízlágyítók

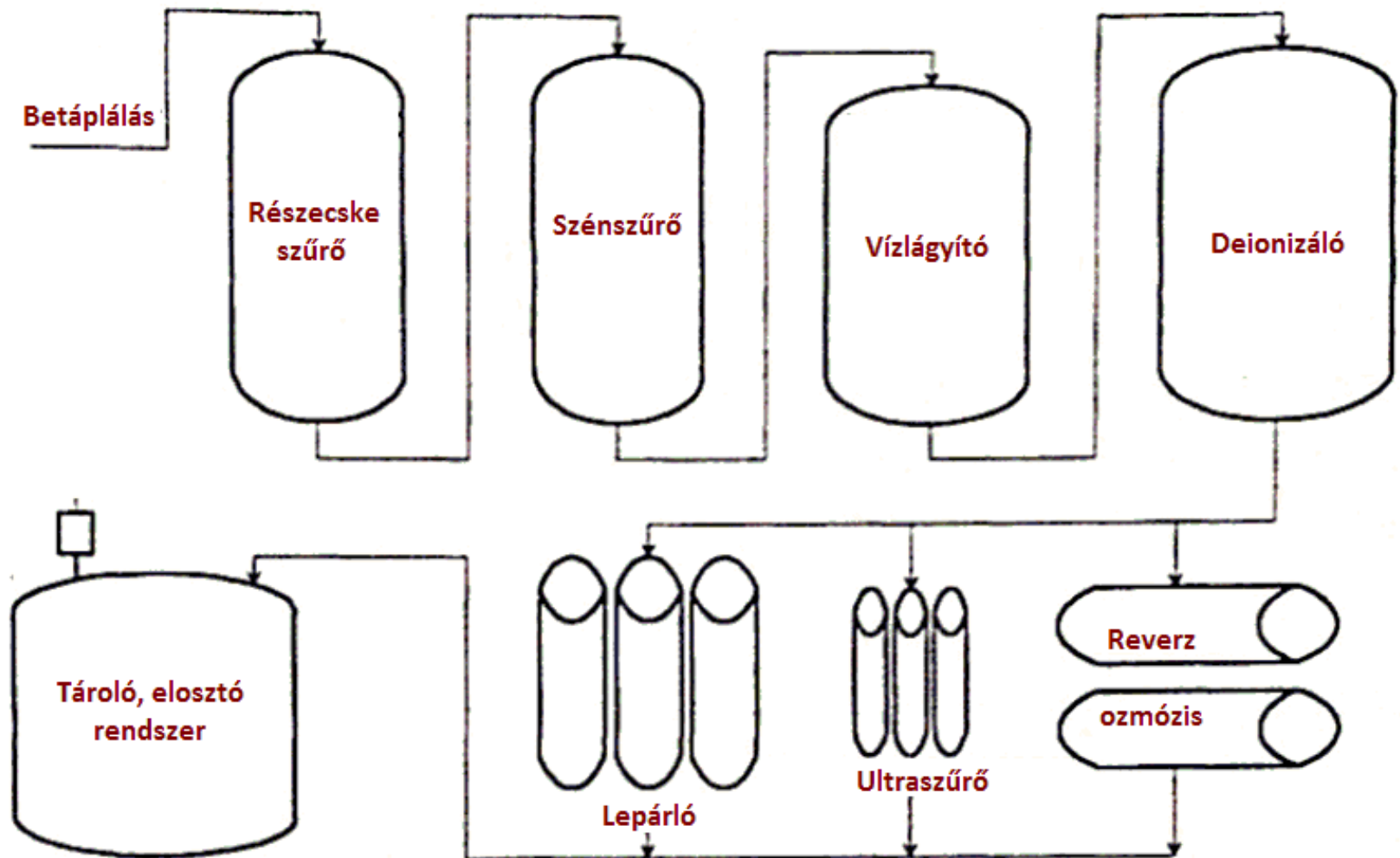


Vízlágyítók

- Vízkeménység csökkentése: Ca^{2+} és $\text{Mg}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$
- Regeneráció sóoldattal (visszamosás)
- Rendszeres tisztítás, ellenőrzés:
 - Összekötő csövek
 - Tartályok
 - Sóoldat
- Folyamatos recirkuláltatás

→ Szennyeződés minimalizálása

Deionizálók



Deionizálók

- Szervetlen sók megkötése → alacsony konduktivitású víz
- Szintetikus gyantagyöngyök
 - Anionos
 - Kationos
- Átengedi
 - A szerves sókat
 - Endotoxinokat
 - Mikroorganizmusokat
- Típus
 - Kétágyas egység – Jobb deionizáló kapacitás
 - Kevert ágyas – Jobb minőségű alacsony konduktivitású víz

Deionizálók

- Regenerálás és fertőtlenítés
 - Erős savak és lúgok
 - Minden felszínen
 - Kevert rendszerben erős lúg bejuttatása → fertőtlenítés
- Figyelni kell tervezéskor
 - Méret – üzemidő
 - Víz folyamatos keringetése
- Hátrány
 - Erős vegyszerek
 - Veszélyes hulladék
 - Munkaigényes

Folyamatos deionizáció

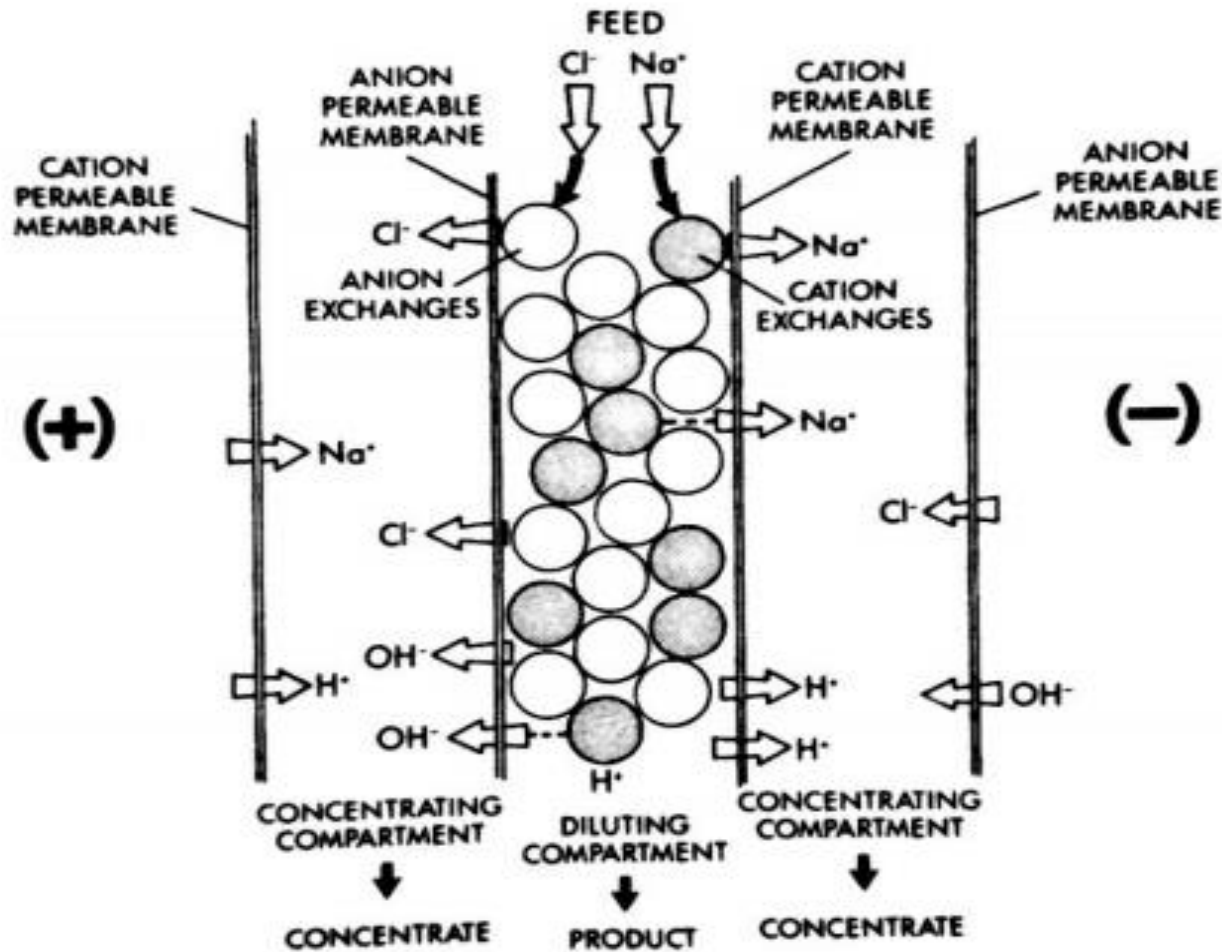
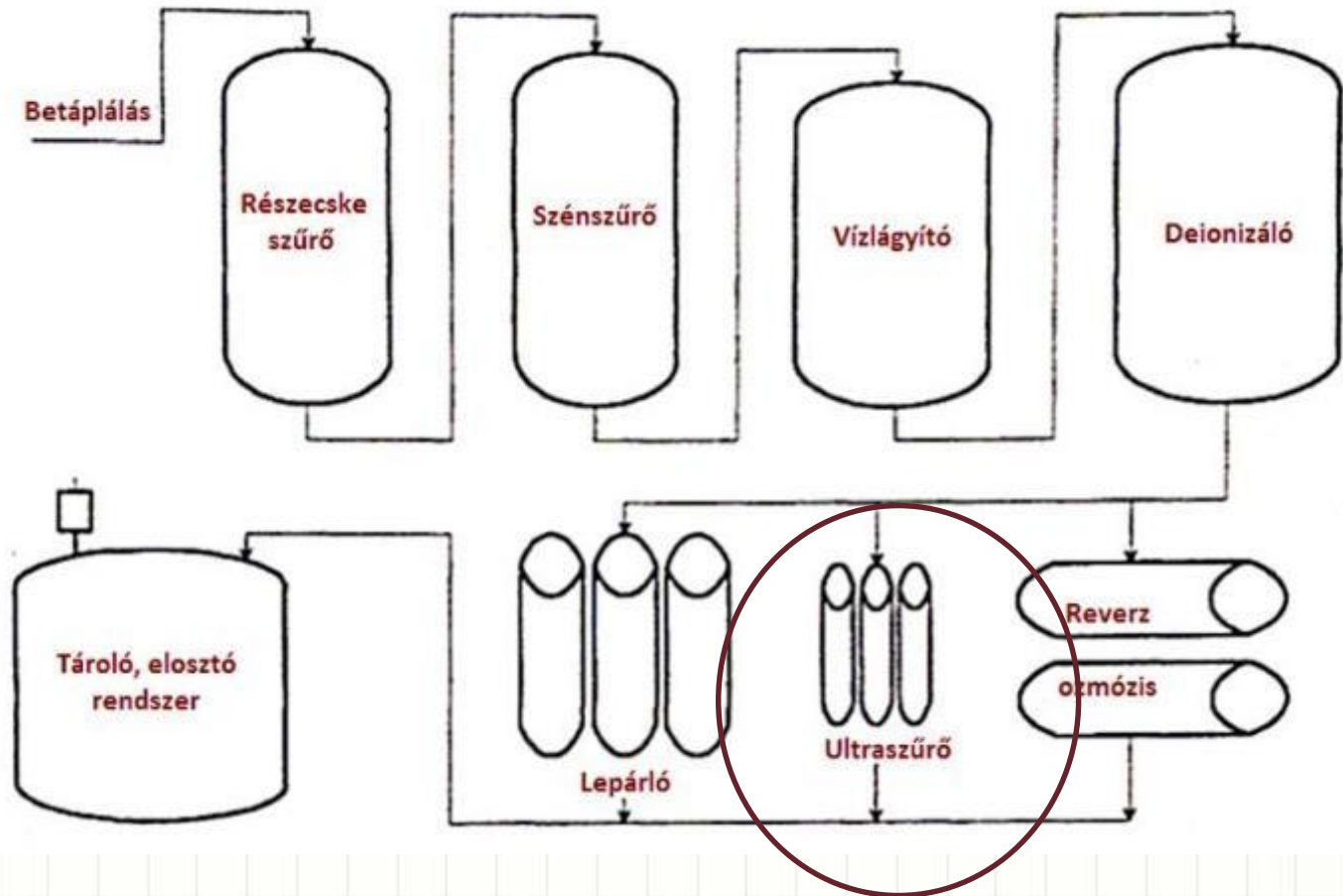


Figure 14.4 IONPURE™ Continuous Deionization Process. Ions are attracted by direct current to cross selectively permeable membranes, and are continuously discharged.

Membránszűrők

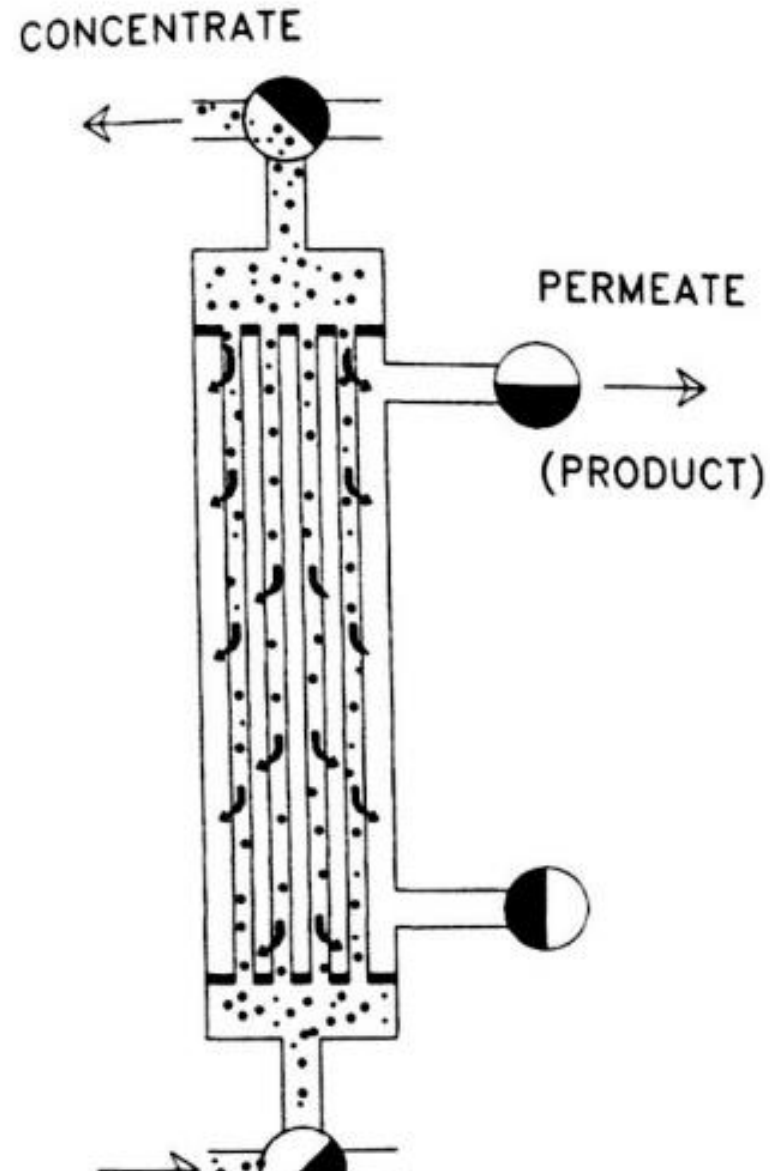
- Megelőzi a szennyeződést, csapdába ejti a mikrobákat
- Tervezéskor figyelni kell
 - Méret, anyag, kioldódó részecskék, porozitás, stabilitás a fertőtlenítés alatt
 - Steril tartályokon szárazon kell tartani
- Rendszeres ellenőrzés és karbantartás
- Naponta sterilizálás
 - in-line – egész folyamat melegítik és helyben gőzölik
 - off-line – nem helyben, megfelelő aszeptikus technikával kezelik, majd visszatelepítik

Ultraszűrő

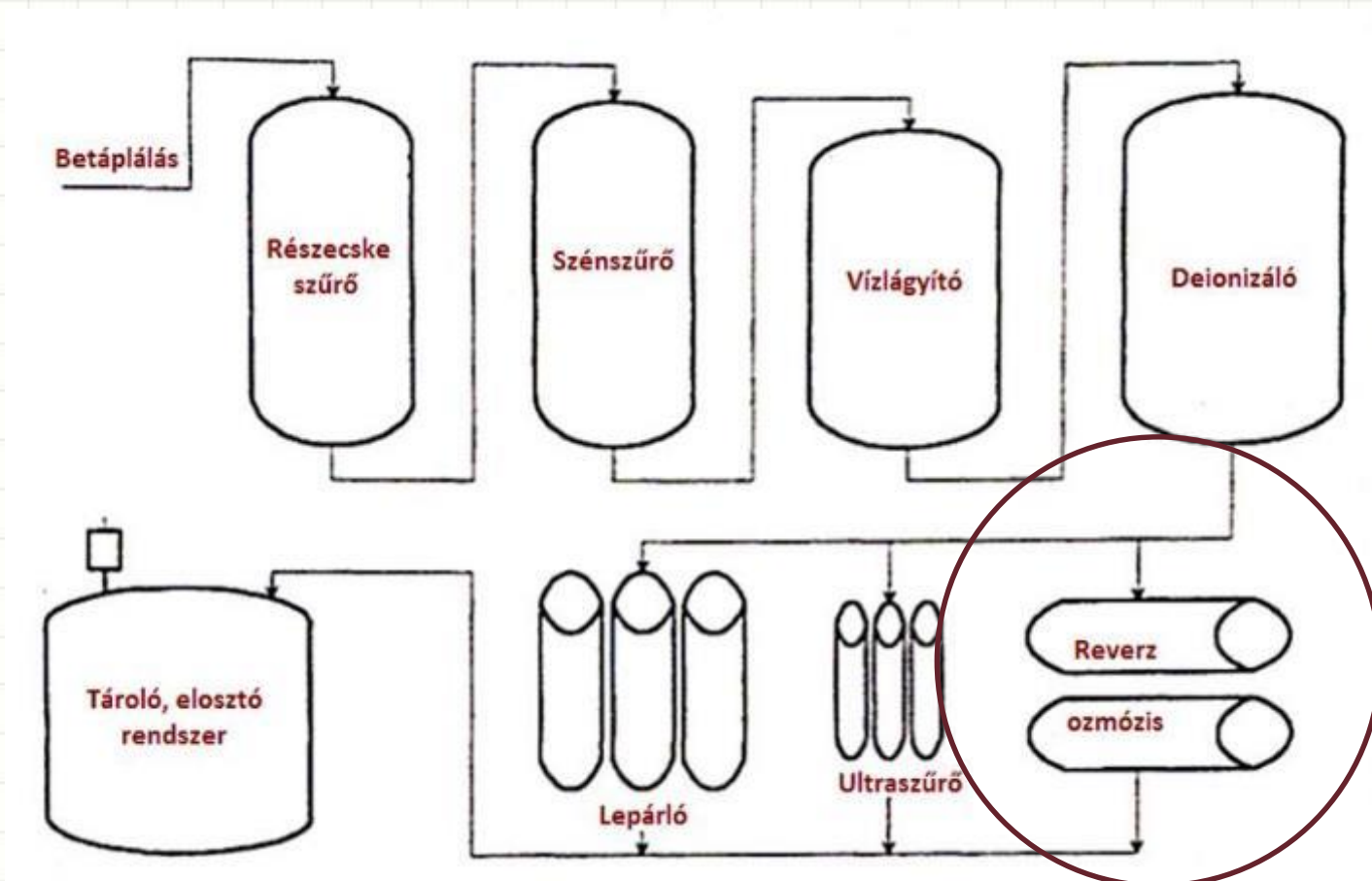


Ultraszűrők és nanoszűrők

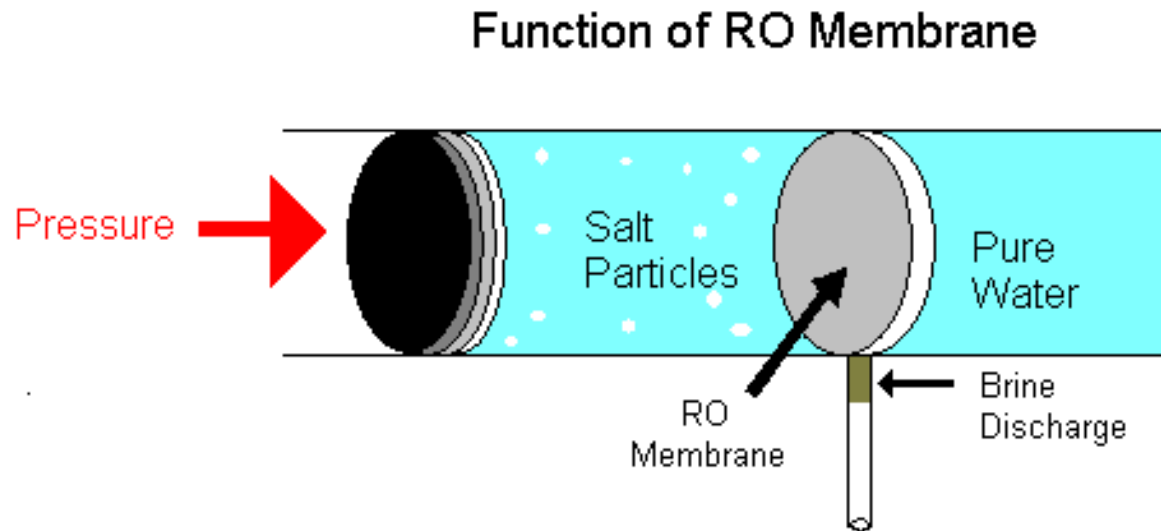
- Kolloidok, mikrobák, mikrotoxinok, szerves szén kiszűrése
- Nyomáskülönbség a hajtóerő
- Visszamosás szükséges



Reverz ozmózis

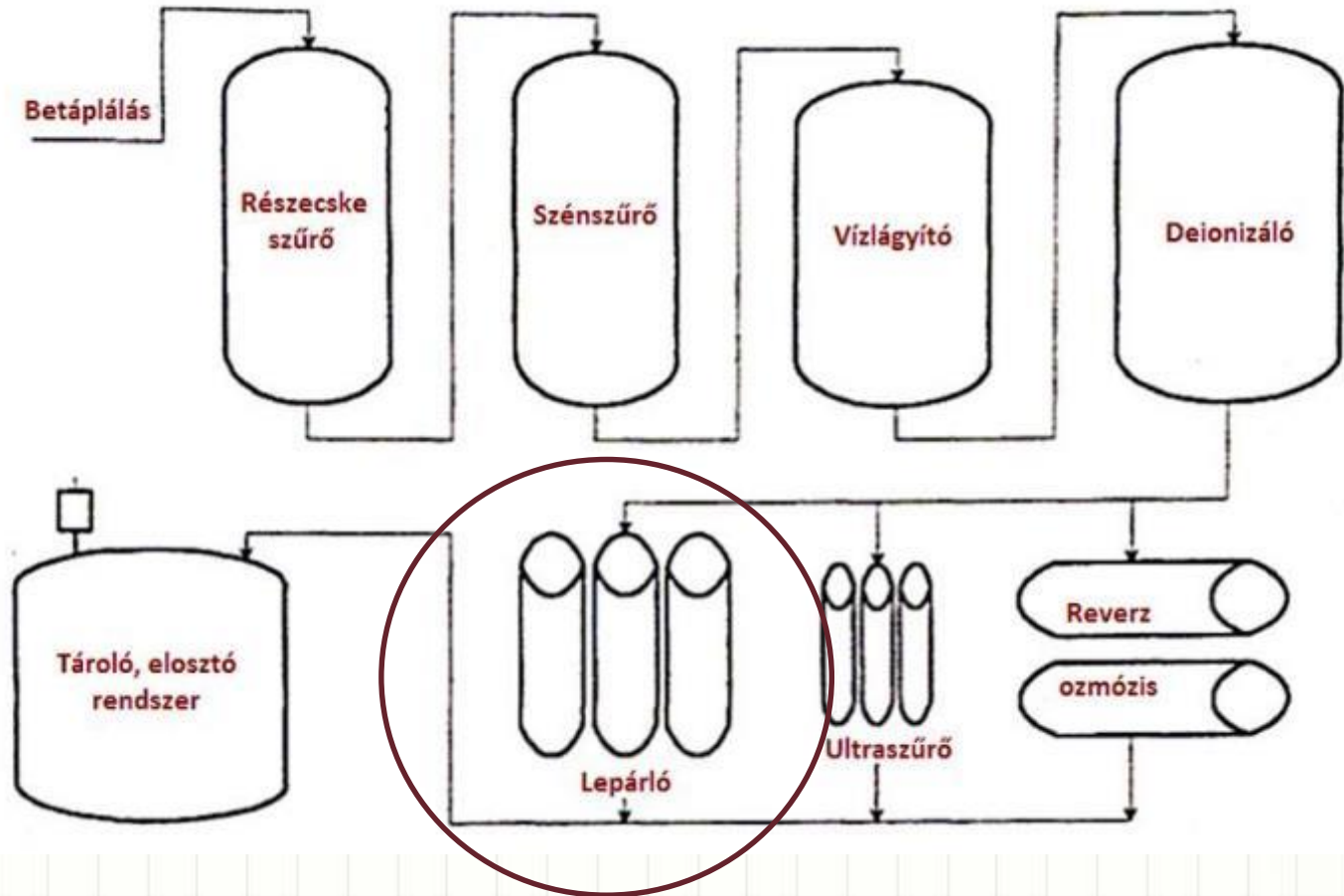


Reverz ozmózis



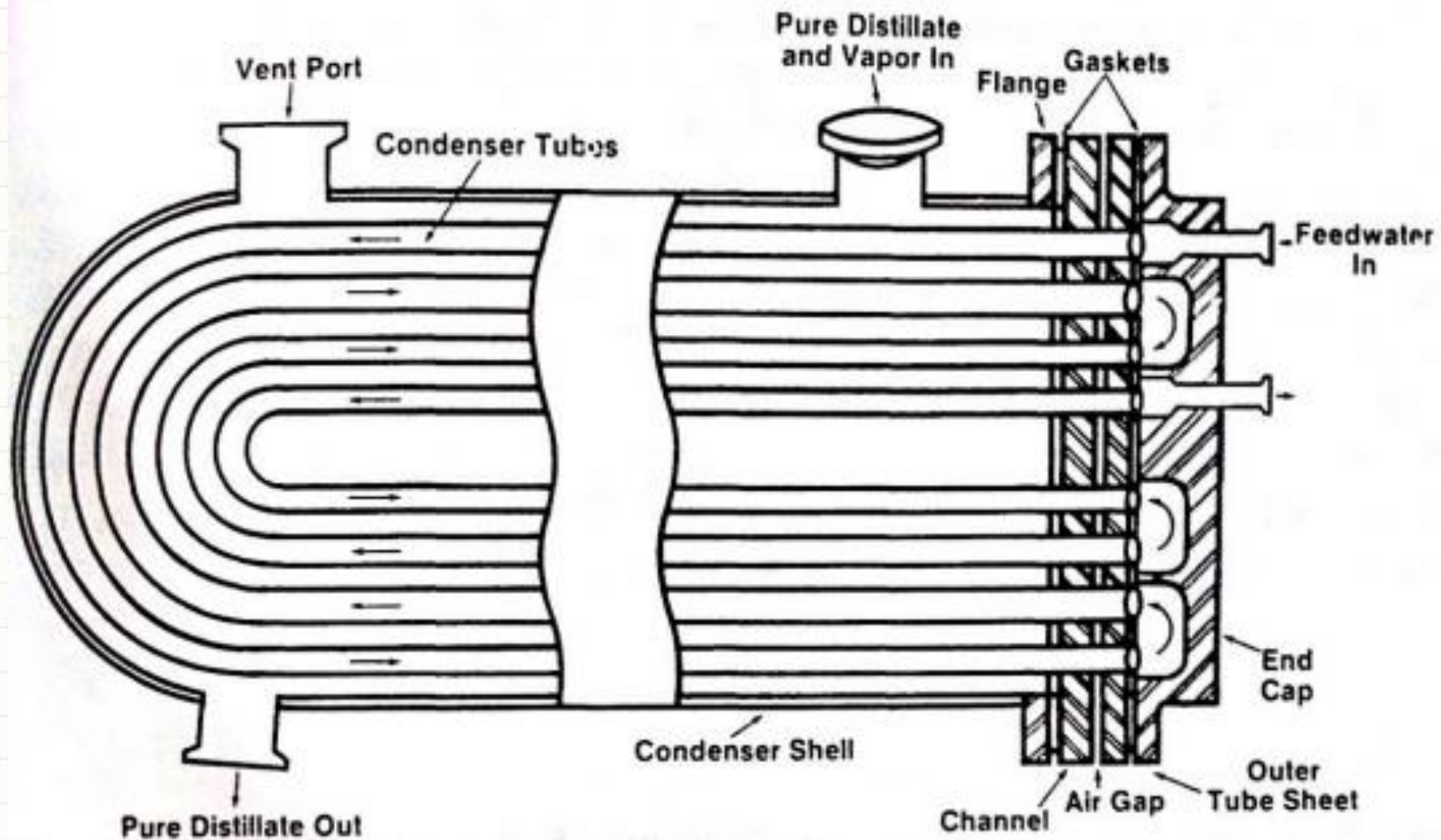
- Törékeny
- Sorba is köthetik → megbízhatóbb

Lepárló berendezés



Desztilláció

- WFI előállítás
- Evaporáció során hátramaradnak a különböző szennyeződések
- Típusai
 - Egyszeres hatékonyságú – gyors
 - Többszörös hatékonyságú – gyors
 - Gőznyomásos lepárló – lassú
- Ellenőrzés és monitorozás
 - TDS szintje max. 1ppm
 - Endotoxin szint max. 250 egység/ml



- Szellőztető szűrő → vákuum nem alakul ki hűlés során

The background features a light gray grid pattern. A prominent blue wavy line curves across the top and right side of the slide. On the left side, there is a vertical blue bar with a circular graphic element. The text is centered horizontally in the middle of the slide.

IV. VÍZELOSZTÓ RENDSZER

IV.1. Vízelosztó hurok

IV.2. Tároló tartályok

IV.3. Hőcserélők

IV.4. Szivattyúk

IV.5. Szelepek

IV.6. Passziváció

IV.7. Fertőtlenítés

IV.1. Vízelosztó hurok

- Elrendezés
 - Egy hurkos – egymás utáni felhasználó helyek
 - Több alhurkos központi hurok – párhuzamos felhasználói helyek
- Mikrobiális szennyeződés megakadályozása
 - Kiegyensúlyozott vízáramlás
 - Ne legyenek holt terek
 - A fertőtlenítési eljárás egyenletes

IV.2. Tároló tartályok

- Tartalékvíz
 - Pufferelik az átlagfogyasztás és a hirtelen vízfogyasztás különbségét
 - Lehetővé teszik a rendszer időleges leállítását
- Vízhőmérséklet megőrzése → általános higiéniai szabályok betartása
 - Sima felszínek, ne legyenek holtágak, higiéniai szűrő stb.

IV.3. Hőcserélők

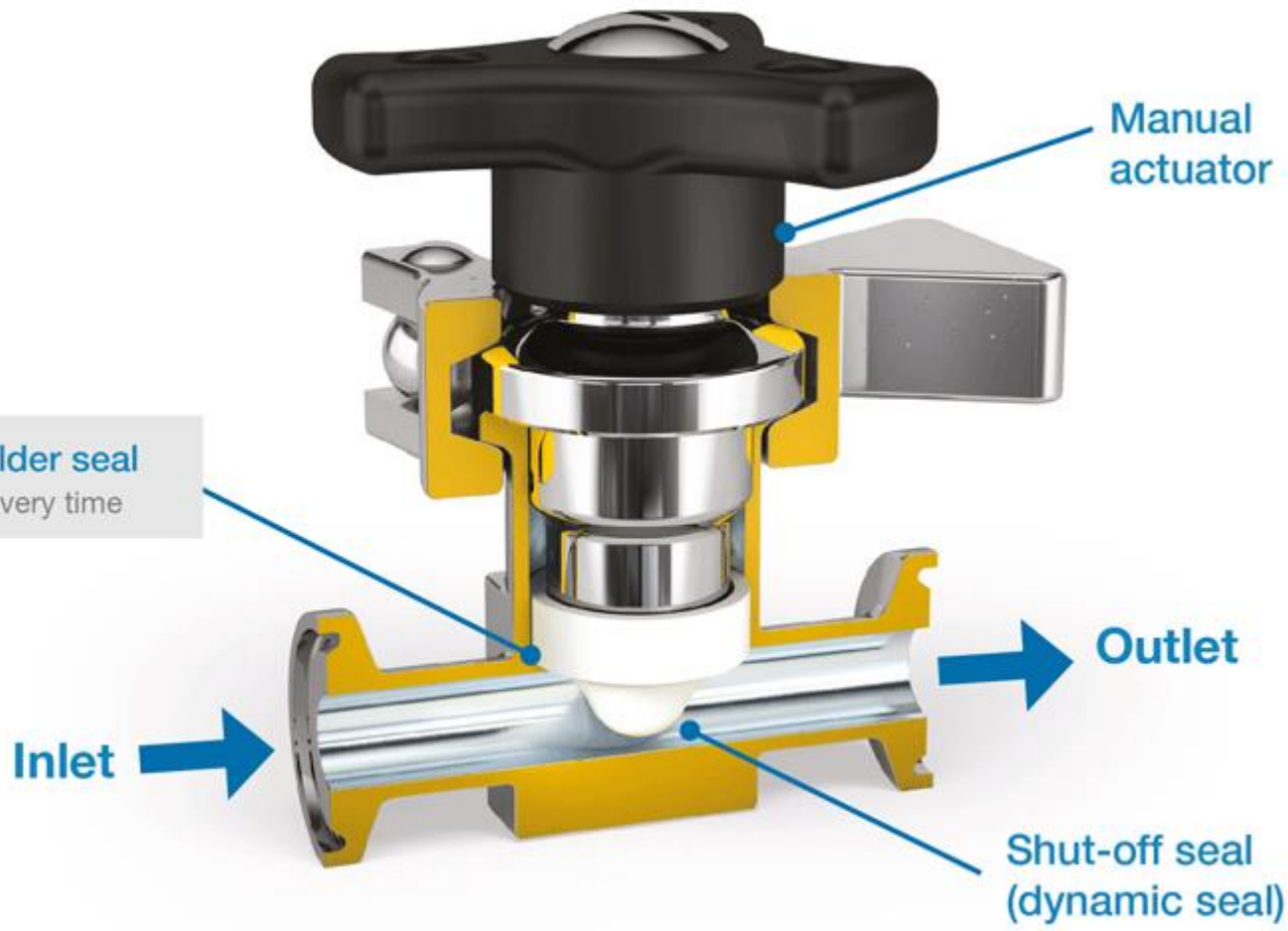
- Hőmérséklet fenntartása a rendszerben
- Periodikus fertőtlenítő eljárás
- Az elosztó csőrendszerben vagy a felhasználás helyén
- Keresztszennyezés
 - Szivárgás
 - Nagyobb víznyomás kell a termék oldalon
 - Folyamatos monitorozás
 - Dupla csövű vagy dupla falú hőcserélő

IV.4. Szivattyúk

- Higiéniai követelmények
 - Tengelytömítést ne kelljen olajozni → hűtővizes duplatömítés
- Fel lehet szerelni gőzfejlesztővel → sterilizál

IV.5. Szelepek

Patented radial shoulder seal
Simple, uniform sealing, every time



IV.6. Passziváció

- Olajok, oldószerek, szabad vas eltávolítása a felszínről
- Erősen bázikus vegyületet keringetne a rendszerben, tiszta vízzel átmosás
- Salétromsav/citromsav/ szerves kelátképző keringetése, tiszta vízzel átmosás

IV.6. Rouge - rozsdaréteg

- Nem kezelt felületeken: desztilláló oszlop, tartályok elosztó rendszer elemei
- Elsősorban vas(III)-oxid, de tartalmazhat vasat, krómot, nikkelt
- Tisztítása:
 - Porszerű, könnyen letörölhető
 - Rendszerből H_3PO_4 /oxálsav : H_2O (1:10) oldattal mossák (72-82 °C), vízzel átmosás
- Érdeemes inkább megelőzni

IV.7. Fertőtlenítés

- Szennyeződés minimalizálása
- Mikroba szaporodás korlátozása
- Hő, UV, O₃, vegyszerek

Hő

- Hőmérséklet függ
 - Mikroorganizmustól
 - Fertőtlenítés vagy sterilizálás
- Pszichrofil – nem szap. $> 50^{\circ}\text{C}$
- Patogének – nem szap $>60^{\circ}\text{C}$
- indikátor fajok – elpusztul $55-60^{\circ}\text{C}$
- Thermofil – nem szap. $> 73^{\circ}\text{C}$
- Legtöbb vegetatív – elpusztul 60°C (30p)

- 80°C víz tehát már jól kontrollálja a mikrobiális fertőzéseket

UV - sugárzás

- Nem zavaros vízben csökkenti a mikrobiális szennyeződést
- 200-290 nm (256 nm)
- DNS károsító hatás
- $30\text{mWs/cm}^2 \rightarrow 99\%$ -os csökkenés
- Egy vagy többcsöves rendszer
 - Intenzitásmérő, ellenőrző ablak
- intenzitás függ
 - A kvarccső méretétől és átlátszóságától
 - A folyadék sebességétől
 - Kis részecskék számától
- A lámpákat tisztítani és monitorozni kell

Ózon

- vízben 30 perc a felezési idő
- 0,2 - 0,5 mg/l 20 perces kezelés 99,99%-ot pusztít
- Erős oxidálószer → károsítja a rendszert
 - Forrasztásokat, tömítéseket, műszereket, csöveket ellenőrizni kell
- nehézkes használni
 - nehéz előállítani
 - Szállítás nem biztonságos
 - nem mindig kompatibilis a rendszerrel
 - nehéz egyenletesen eloszlatni a vízben
 - Nehéz elkerülni a gáz felszabadulását a vízből
- a koncentrációja erősen csökken a víz keringésével
- UV fénnel O_2 -né alakul
 - Validálni kell az ózon eltüntetésének műveletét

Vegyszeres tisztítás

- Nem hőálló eszközök sterilizálása
 - Ismerni kell a mikroorganizmust
- Elsősorban oxidálószeresek
 - Cl_2 , NaClO , ClO_2 , I_2 , jodofórok, H_2O_2 , O_3 , perecetsav
 - kvaterner ammónium vegyületek, formalin



V. VALIDÁLÁS

Gyógyszeripari vízkezelés validálása

- FDA (Food and Drug Administration) cGMP alapján
 - rendszer és funkció meghatározása
 - működési paraméterek létrehozása
 - telepítés minősítése (IQ)
 - funkciók ellenőrzése
 - Működés (OQ) és teljesítmény (PQ) minősítése
 - A rendszer szabályozhatóságának ellenőrzése

Csapat

- a csapat felelős, hogy validálás a felsorolt törvényszerűségek együttműködésével történjen:
 - tervezésben, kivitelezésben, elindításban, működtetésben, támogatásban és használatában

Kritériumok

- meghatározni a teljesítménybeli és funkcionális szükségletét a rendszernek
- a vízkezelő rendszer vizsgálata:
 - Alkotóelemek, alrendszerek és a rendszer várható teljesítménye
 - Amelyek szignifikánsan hatnak a rendszer működésére, további felülvizsgálatokban vesznek részt
 - Az alrendszerek egymásra gyakorolt hatását is értékelni kell

Protokollok

- a validálást protokollok formájában dokumentálják és teszik hivatalossá
- fő részei
 - az telepítési minősítés (IQ)
 - a működtetési minősítés (OQ)
 - teljesítmény minősítése (PQ)
 - összegző jelentés



KÖSZÖNJÜK A FIGYELMET!

KÉRDÉSEK

1. Miben vannak rögzítve a gyógyszeripari vizek kritériumai?
2. Mi a grit-szám és az Ra érték?
3. Mik az elemei a vízkezelő rendszernek?
4. Milyen fertőtlenítési eljárásokat ismersz?
5. Mik a validálási protokollok, mit tartalmaznak?