

A tecnologia de bomba de diafragma quaternária de uso único da Quattroflow™ atende as necessidades do ágil mercado de fabricação de medicamentos de base biológica.

Wallace Wittkoff

Bombas de uso único assumem o papel principal



▼ Operações de fabricação de produtos biológicos ocorrem em condições extremamente estéreis e suscetíveis ao tempo. A tecnologia das bombas de diafragma quaternárias de uso único da Quattroflow® atende requisitos de contenção de produto e velocidade de chegada ao mercado que são fundamentais neste tipo de operações.

Wallace Wittkoff é diretor de mercado para produtos higiênicos do Pump Solutions Group (PSG®), Oakbrook Terrace, Illinois, EUA. Para contatos, ligue para +1 (502) 905-9169 ou mande um email para Wallace.Wittkoff@psgdoover.com. Para mais informações sobre a linha completa de bombas de diafragma quaternárias de deslocamento positivo da Quattroflow, visite www.quattroflow.com ou ligue para +49 2842 961 0. O grupo PSG consiste em várias das principais marcas de bombas do mundo, incluindo™, Almatec®, Blackmer®, EnviroGear®, Finder, Griswold™, Maag®, Mouvéx®, Neptune™, Quattroflow™, RedScrew™ e Wilden®. Mais informações sobre o Grupo PSG podem ser encontradas www.psgdoover.com.

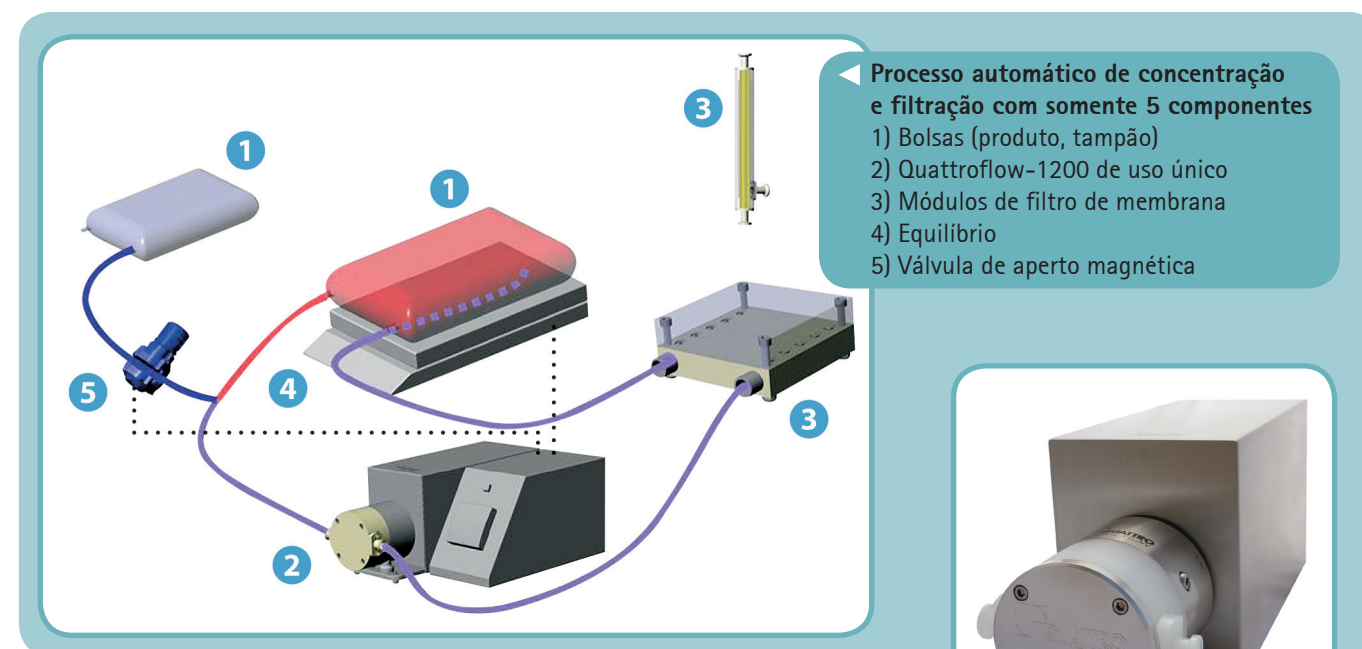
Na multibilionária indústria biofarmacêutica mundial, maior ênfase está sendo colocada no desenvolvimento e produção de medicamentos avançados biologicamente derivados (chamados aqui de produtos biológicos). Esses produtos biológicos oferecem um potencial interessante para o desenvolvimento de medicamentos de grande sucesso, que podem oferecer tratamentos ainda desconhecidos para uma grande variedade de doenças. Enquanto medicamentos farmacêuticos são derivados de processos químicos e reações mais tradicionais, medicamentos de base biológica são resultado, como o nome implica, de processos induzidos biologicamente, tais como processos de crescimento intracelulares (células de mamíferos, bactérias, vírus e afins), com posterior colheita e purificação de substâncias como proteínas, moléculas e

enzimas. Essas substâncias serão usadas para criar medicamentos, vacinas ou antitoxinas. Essencialmente, as células são usadas como diminutos vasos de processo para criar novas substâncias.

O desenvolvimento de novos fármacos derivados biologicamente, no entanto, é apenas uma das oportunidades para fabricantes. Outro objetivo igualmente importante é comercializar esses produtos tão cedo quanto possível, no intervalo típico de 20 anos de uma patente. A apresentação da patente deve acontecer durante o processo de desenvolvimento do medicamento. Após o pedido da patente, muita coisa acontece, incluindo o desenvolvimento de produto, verificações de toxicidade e ensaios clínicos. Felizmente, a aprovação da Food & Drug Administration, ou FDA (autoridade farmacêutica dos EUA), também ocorre durante esse período.

Após a aprovação da FDA, os desenvolvedores precisam tomar todas as medidas necessárias para produzir adequadamente o produto em escala comercial e por em prática o plano de introdução no mercado. Se o desenvolvimento do medicamento tomar mais tempo após a aprovação da patente, poderá tomar uma grande parte do período de proteção do medicamento antes que possa ser comercializado. Em alguns casos, restam apenas aproximadamente sete anos de patente do produto quando este chega ao mercado. Cada ano em que um medicamento esteja coberto por sua patente pode valer bilhões de dólares em vendas. Sendo assim, cada dia em que o processo de desenvolvimento puder ser acelerado representa muito para o resultado líquido da empresa.

De um ponto de vista do equipamento de processo, bombas de diafragma quater-



Processo automático de concentração e filtração com somente 5 componentes

- 1) Bolsas (produto, tampão)
- 2) Quattroflow-1200 de uso único
- 3) Módulos de filtro de membrana
- 4) Equilíbrio
- 5) Válvula de aperto magnética



▲ Bombas de diafragma quaternárias Quattroflow 1200 com opções de cabeçote de plástico de uso único (à esquerda) ou de aço inoxidável para diversos usos.

nárias permanentes e de uso único, como as bombas Quattroflow™, representam uma tecnologia em crescimento que ajuda no desenvolvimento eficaz de novos medicamentos de base biológica e agiliza a chegada do produto final ao mercado. Bombas de uso único, como aquelas com câmaras descartáveis, apresentam peças úmidas substituíveis, ou seja, não é necessário nenhum procedimento de limpeza e validação durante um processo de desenvolvimento de produto que exija várias tentativas. Isso é uma grande vantagem para fabricantes de medicamentos que procuram maximizar suas operações de produção pela implementação de tecnologia de bombeamento de ponta.

"O setor biofarmacêutico está adotando itens descartáveis mais rápido do que a população em geral está tentando reciclar", disse Mark Sitcoske, que dirige a High Purity New England, Smithfield, Rhode Island, EUA, empresa especializada em tecnologia de bombas de uso único.

Essencialmente, a força motriz para o processo de criação desses produtos é promover o crescimento do material biológico em um ambiente altamente controlado e estéril, com adesão a estritos parâmetros operacionais, tais como nível correto de pH (acidez), temperatura, nível de oxigênio e alimentação de nutrientes. Qualquer desequilíbrio em um desses parâmetros pode dar origem a processos biológicos indesejados, como a formação ou o crescimento de organismos concorrentes e indesejáveis, ou fazer com que o processo

biológico pretendido não aconteça. Uma vez que o produto biológico bruto tenha sido produzido, os componentes desejados (moléculas, proteínas, etc.) podem ser purificados através de diversas técnicas. Essas técnicas incluem filtração (como fluxo tangencial/cruzado e cromatografia), separação (por centrifuga) ou certas reações químicas.

O ponto crítico nessas técnicas de extração de componente é que produtos biológicos são extremamente suscetíveis a alterações ou danos causados por influências externas, como cisalhamento, mudanças de temperatura e de luz. Isso significa que o processo de extração a que esses componentes são submetidos requer um tipo de bomba confiável para proporcionar as seguintes características operacionais desejadas:

- Alta pureza e esterilidade
- Volume e área de superfície de exposição muito baixos; 15 ml/73,5 cm² na menor bomba
- Baixos níveis de lixiviação e extração
- Sem escamação mecânica/dispersão de materiais de contato
- Vazão controlada/constante, conforme necessária
- Baixo nível de cisalhamento, patinagem e efeitos colaterais
- Baixa pulsação
- Autoaspiração e elevação por aspiração negativa
- Pressão controlada
- Sem adição de calor
- Alta eficiência volumétrica

Este documento mostra como um tipo de tecnologia bomba de diafragma quaternária com deslocamento positivo se tornou uma das bombas preferidas para aplicações críticas de tratamento biológico.

► O desafio

A coleta e purificação de materiais biológicos é feita por processos de separação e filtração. Geralmente, há três processos de purificação (que também podem ser usado em combinação), como segue:

► **Filtração de vazão tangencial**, ou TFF (Tangential Flow Filtration), também conhecida como filtração de vazão transversal. Para esse processo, o fluxo de alimentação biológica flui horizontalmente com pressão positiva através da membrana do filtro. Conforme passa pela membrana, a porção do fluxo de alimentação que é menor do que o tamanho de poro da membrana passa através da membrana. Isto é diferente do que é conhecido como vazão normal (NFF), ou filtração de "ponto morto", em que a alimentação passa inteiramente através da membrana de filtro, sendo o tamanho dos poros que determinará qual porção da alimentação



passará e qual porção permanecerá presa à membrana do filtro. Uma vazão TFF é diferente de uma vazão NFF em aplicações biológicas, pois o movimento tangencial do fluido através da membrana faz com que as partículas presas sejam "raspadas", semelhante a passar a mão em um pedaço de lixa. Esse modo de operação significa que um processo TFF pode operar continuamente com cargas relativamente elevadas de sólidos sem contaminação do filtro, que também é conhecida como cegamento do filtro. A bomba de diafragma quaternária Quattroflow permite um bom controle constante de vazão, que é essencial para obtenção de um filtrado ideal (produto desejado) nos filtros TFF.

► **Colunas de cromatografia** – uma coluna de cromatografia típica é um tubo de vidro, aço ou plástico, cheio de resinas comprimidas em um determinado formato, através da qual passa um fluxo de alimentação de produto para capturar ou purificar o fluxo de alimentação. Essas colunas de cromatografia podem conter meios de filtração que precisem de um tratamento cuidadoso. Uma resina, por exemplo, pode custar até US\$ 10 mil por onça, tornando extremamente importante uma alimentação adequada da resina. Nessa aplicação, uma bomba de diafragma quaternária Quattroflow pode ser usada para inserir a resina na coluna cromatográfica e, em seguida, bombear o material biológico pela coluna. Ambas as operações são críticas e precisam de vazão e pressão altas e constantes.

• **Centrífugas** – Uma centrífuga é, na verdade, um separador e não um filtro,

consistindo em um recipiente elaborado e que pode ser alimentado com uma substância biológica e girado em torno de um eixo central, a fim de separar os materiais de acordo com suas diferentes gravidades e seus pesos específicos, ou separar partículas que estão suspensas no líquido. O produto biológico visado pode ser a substância com gravidade específica alta, intermediária ou

baixa que é empurrada pelo giro para fora da centrífuga. Como centrífugas giram em alta velocidade, uma taxa de alimentação constante apropriada é essencial, a fim de minimizar vibrações potencialmente graves que possam danificar o equipamento.

Em todos os três processos usados para purificação do fluxo de alimentação do produto visado, os requisitos de bomba são exatos: vazão constante e de baixa patinação, baixo cisalhamento e baixa pulsação. Qualquer desvio desses requisitos pode resultar em efeitos deletérios para a substância a ser tratada, bem como em danos aos meios usados no filtro (membranas para TFF e resinas para colunas de cromatografia), que são caros. Vazões e taxas de transferência inadequadas também podem produzir uma operação desequilibrada, danificando a centrífuga.

Ao longo dos anos, vários tipos de tecnologias de bomba foram empregadas/testadas para esses processos e muito embora sejam mais apropriadas para certas aplicações, foram achadas inadequadas para os processos de purificação descritos acima:

► **Bombas peristálticas (mangueira)** – Essas bombas produzem pulsação, têm vazão restrita e limitada capacidade de lidar com pressão. Por exemplo, não conseguem produzir com segurança pressões de descarga mais elevadas (por exemplo, 60 psi), necessárias em algumas aplicações que lidam com produtos biológicos. Também são conhecidas por liberar uma pequena quantidade de material de mangueira, em um processo conhecido como "escamação", no produto bombeado, o

que pode comprometer sua pureza. Se o material da mangueira dispersado for capturado pelo filtro, poderá cegar o filtro, fazendo com que sua operação não seja tão eficaz quanto deveria ser e causando contaminação.

► **Bombas de lóbulo** – Primeiro, não há opções estabelecidas de bombas de lóbulo de uso único. Além disso, uma vez que fluidos biológicos ficam contidos em soluções aquosas de baixa viscosidade, bombas de lóbulos não são uma boa opção, devido ao excesso de patinação durante sua operação. A patinação pode variar entre 10% e 100%, dependendo da contrapressão do sistema. Essa patinação também causará maior dano por cisalhamento e maior consumo de energia e, se acontecer em um circuito de recirculação de longa duração, como em um sistema de filtração TFF, pode haver um perceptível aquecimento adicional do produto. Bombas de lóbulo apresentam, ainda, vedações mecânicas, que produzem um vazamento controlado que não proporciona uma contenção total do produto, a menos que sejam usadas vedações especiais e barreiras de vedação. A esterilidade exigida pelo tratamento de fluidos biológicos significa que não pode haver introdução de contaminantes no processo de purificação e isso é algo que bombas com vedações mecânicas não podem assegurar de maneira confiável, a menos que precauções específicas sejam tomadas. Essas vedações especiais podem ser caras de comprar, validar e manter.

► **Bombas centrífugas** – Essas bombas não são de deslocamento positivo, resultando em baixo controle de vazão quando as condições de descarga mudam. Além disso, poderá haver um elevado nível de cisalhamento e acúmulo de calor, por causa da relativa ineficiência em comparação com as bombas de deslocamento positivo. Outra preocupação é o fato de algumas delas serem magneticamente acionadas, ou seja, em vez de vedações mecânicas, as bombas são acopladas e acionadas por uma combinação de motor e ímã. Para aplicações de uso único, o descarte de ímãs embutidos em outros materiais pode ser um problema.

► **Bombas de pistão** – Como as bombas de lobo, não há opções consagradas de uso único. Embora algumas bombas de pistão possam dosar sem necessidade de realimentação, essas bombas são geralmente complexas, gerando condições adversas de

custo, pulsação e aspiração que devem ser controladas.

► Necessidade de bombas de uso único

Uma das principais tendências de fabricação que pode reduzir o custo de desenvolvimento e reduzir o tempo de chegada ao mercado é a adoção de tecnologias de uso único. Em certos casos, linhas de processamento permanentes de aço inoxidável são muito caras de instalar, não apresentam flexibilidade no desenvolvimento do produto biológico e têm necessidades complexas e demoradas de limpeza e validação.

Sendo assim, para economizar muita despesa e tempo, basta iniciar cada processo de ensaio com um conjunto novo e estéril de componentes de equipamento de processo de uso único. Esses componentes podem consistir em bolsas em vez de recipientes de aço inoxidável, agitadores especiais em vez de agitadores com eixo de aço inoxidável, além de mangueiras, acoplamentos e válvulas descartáveis, em vez

de os seus equivalentes de aço inoxidável, e sistemas de filtração, muitos deles de uso único por sua própria natureza. Antes da Quattroflow, as opções de bomba de deslocamento positivo de baixa pulsação e uso único não eram apropriados para muitos processos biológicos de produção necessários.

"Muitos dos principais projetistas de sistemas de purificação do mundo preferem as bombas Quattroflow e há uma razão para isso", disse Jeff Blease, presidente da Triangle Process Equipment, Wilson, Carolina do Norte, EUA, uma empresa pioneira no uso da tecnologia de bombas de diafragma quaternárias nas Américas.

"A bomba Quattroflow oferece o baixo cisalhamento de uma bomba peristáltica juntamente com os recursos de baixa pulsação e alta pressão dos lóbulos rotativos, sem os perigos e desvantagens inerentes a essas tecnologias, como ruptura de mangueiras, aumento excessivo da temperatura, ou resíduos de borracha e metal contaminando o processo por causa de condições inesperadas".

► A solução

Para um número cada vez maior de usuários, a solução para os rigorosos requisitos de bombeamento de uso único do processo de filtração de produtos biológicos pode ser encontrada na tecnologia de bomba de diafragma quaternária de deslocamento positivo, desenvolvido pela empresa alemã Quattroflow™, que também introduziu no mercado a configuração de uso único para aplicações que lidam com produto essenciais nos setores farmacêutico e de biotecnologia. Em janeiro de 2012, a Quattroflow foi comprada pelo Pump Solutions Group (PSG®), um conglomerado de vários dos principais fabricantes de bombas do mundo, com operação interna na plataforma de negócios Dover Energy™, da Dover Corporation. O grupo PSG integrou a fabricação de bombas Quattroflow às operações de sua subsidiária Almatec®, com sede em Kamp-Lintfort, Alemanha.

A principal vantagem das bombas Quattroflow usadas em aplicações que lidam com produtos biológicos é sua forma



A **Quattroflow™**, bomba de deslocamento positivo de diafragma quádruplo (quatro pistões), oferece alta pureza, isolamento e ampla regulagem de vazão, sendo perfeita para aplicações na produção farmacêutica e biológica.

- A bomba suporta aumentos de produção sem danificar o fluido bombeado
- Disponível nas versões de cabeçote descartável e multiuso
- Preserva produtos biológicos sensíveis ao cisalhamento
- Vazões constantes de 1 l/h até 20.000 l/h

CONTATO NO BRASIL:
TETRALON - Fone: (11) 4081 7000 - www.tetralon.com.br



QUATTROFLOW™
Fluid Systems
Part of Pump Solutions Group
A DOVER COMPANY

Matriz:
Carl-Friedrich-Gauß-Str. 5
47475 Kamp-Lintfort, Germany
O: +49/2842/961-0
www.quattroflow.com



única de operação: os diafragmas quaternários são impulsionados um após outro por uma placa conectora, que se move para trás e para frente para fora de sua posição central, em um traçado gerado por um eixo excêntrico, com comprimento do curso determinado pelo ângulo de excentricidade. Em outras palavras, a tecnologia Quattroflow foi modelada com base no funcionamento do coração humano, que é extremamente capaz de bombear o sangue humano, um dos produtos mais sensíveis ao cisalhamento que existem, com as suas quatro câmaras de bombeamento e válvulas de retenção que mantêm a vazão do produto avançando continuamente.

As câmaras da bomba Quattroflow não contêm partes rotativas que possam estar sujeitas a atrito, o que significa que não há acúmulo de calor operacional que possa comprometer o produto.

Esse modo de operação também significa que as bombas podem funcionar em seco, são autoaspirantes e produzem pouco ou nenhum cisalhamento por causa da baixa patinagem. Além disso, oferecem baixa pulsação e operação sem vazamentos, com grande capacidade de elevação por aspiração seca/úmida. Essas bombas permitem vazões constantes de 1 l/h (0,0047 gpm) a 20.000 l/h (88 gpm), com algumas das maiores capacidades de incremento/decremento do setor.

A capacidade e o intervalo de decremento da bomba Quattroflow são únicos no setor biofarmacêutico. Conforme os produtos biológicos passam do desenvolvimento para os ensaios clínicos e, em seguida, para a comercialização, uma progressão adequada é essencial. Essa mesma tecnologia de bomba em um laboratório precisa lidar com vazões de até 1 l/h (0,0047 gpm), bem como vazões de produção comercial de 20.000 l/hora (88 gpm) ou mais. Essa capacidade de progressão garante que a operação da bomba não prejudique sua capacidade de produção ou vazão.

As bombas Quattroflow também são versáteis o suficiente para serem equipadas com motores à prova de explosão, motores DCA ou motores a ar, ou seja, as bombas Quattroflow podem ser acionadas como qualquer outra bomba.

Devido à baixa patinagem nessa tecnologia de bomba, além da alta capacidade de decremento, essa bomba também se beneficia das novas gerações de acio-

namentos de vetor para aplicações de precisão.

O elemento essencial das bombas Quattroflow que ajuda em uma chegada mais rápida ao mercado é o compartilhamento de configurações de uso único. Basicamente, uma bomba de uso único permite que fabricantes de produtos biofarmacêuticos otimizem os custos de limpeza e validação de suas bombas. O resultado é não somente um processo de fabricação mais rápido, mas um processo que proporciona níveis ideais de esterilidade e pureza do produto, sem a possibilidade de contaminação entre lotes ou produtos.

Outras vantagens do emprego das bombas Quattroflow de uso único são:

- Podem ser usadas em campanha de um só produto, ou em campanha de produção, de um ou dois dias a vários meses e possivelmente abrangendo diversos lotes.

- No final da campanha de produção, a bomba é removida e a câmara da bomba, que entrou em contato com os fluidos, é descartada.

- Também pode ser usada por um determinado período antes que as partes úmidas sejam substituídas, o que elimina custos elevados de manutenção.

- A bomba apresenta uma câmara de plástico removível e descartável, contendo os diafragmas.

- Se for preciso usar uma bomba de aço inoxidável, a câmara plástica de bombeamento pode ser substituída por uma de aço inoxidável.

- Se houver uma falha na bomba, a câmara antiga pode ser retirada e substituída por uma nova em cinco minutos, eliminando o tempo de inatividade excessivo.

- Custos menores de equipamento, limpeza e validação.

- Empregadas quando procedimentos de limpeza no local, ou CIP (Cleaning In Place), ou de esterilização a vapor não forem práticos ou possíveis. Isso representa uma significativa simplificação e redução de custos para o processo global, já que não existem produtos químicos de limpeza, nem soluções de água contaminadas, que precisem ser tratados e eliminados. O custo do tratamento e descarte apropriado de fluidos de limpeza pode ser, em si, motivo para a busca de alternativas de uso único.

Bombas de uso único feitas de materiais que atendem a norma FDA/USP classe VI também apresentam um custo mais baixo em comparação com suas semelhantes de

aço inoxidável. Além disso, por exemplo, considerando que um lote de 500 litros de produtos biológicos vale no mercado US\$ 5 milhões ou mais, além da necessidade de oferecer o produto ao público comprador o mais depressa possível, pagar US\$ 500 adicionais ou mais por uma bomba com cabeçote substituível é, essencialmente, um custo atraente para os negócios. O custo total do uso de uma bomba de uso único é menor, já que o custo para substituir o cabeçote é mínimo se comparado ao custo de validação da limpeza (que pode chegar a dezenas de milhares/milhões de dólares), além do custo total de instalar uma linha de processo permanente de aço inoxidável. Uma noção comum no setor é a de que o custo da papelada por trás do equipamento utilizado é maior do que o do próprio equipamento. Ao usar uma variação de uso único padronizada e documentada, a Quattroflow reduz a papelada e o custo.

Nos casos em que o custo total de uma linha de processo permanente de aço inoxidável seja mais atraente, o cabeçote da bomba Quattroflow pode ser convertido em um cabeçote de aço inoxidável, com a mesma operação de vazão controlada, baixo cisalhamento, baixa patinagem e alta pureza, além da maior e desejável capacidade de limpeza.

► Conclusão

Avanços na capacidade de produzir e usar medicamentos biologicamente derivados criaram uma excelente oportunidade para os fabricantes no mercado de biofarmacêuticos. No entanto, embora essa tendência continuada esteja repleta de possibilidades, estas somente serão realidade se os processos de desenvolvimento e fabricação dos produtos forem otimizados, tanto no que diz respeito à agilidade da chegada ao mercado quanto aos requisitos de uma produção sem contaminantes. A Quattroflow identificou os desafios nesse processo e respondeu com uma bomba de diafragma quaternária de deslocamento positivo e uso único, que enfrenta os desafios e permite que fabricantes de produtos biofarmacêuticos tenham a confiança de satisfazer muitas de suas necessidades mais cruciais em termos de fabricação e manuseio de produtos biológicos.