

## SAF SU ÜRETİMİ (1): SU SAFLAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Gönül HAKYEMEZ(\*)

### ÖZET:

İlaç üretiminde kullanılan su, dozaj şekline göre belli bir kimyasal ve mikrobiyolojik saflık derecesine sahip olmalıdır. Bu içme suyu, çözülmüş halde organik ve inorganik maddeler yanında suspande olmuş durumda bakteri, kolloidler ve çözünmeyen bazı diğer maddeleri taşıyabilir. Bu yazı kapsamında, sudan bu safsızlıkları uzaklaştırmak için kullanılan yöntemler tartışılmış ve karşılaştırılmıştır. Ayrıca saf su üretiminde, suyun kimyasal ve mikrobiyolojik saflığını sürdürürebilmek için saflaştırıcı sistemin devamlı olarak mikrobiyolojik kontrolünün yapılması gereği de vurgulanmıştır.

### PRODUCTION OF PURE WATER(1): METHODS OF WATER TREATMENT

#### SUMMARY:

The water used in the production of various dosage forms must have a certain degree of chemical and microbiological purity. The tap water may contain impurities including dissolved organic and inorganic material and suspended solids such as bacteria, spores, colloids and other insoluble materials. In this paper, methods used to remove the impurities from water are discussed and compared. Besides it is emphasized that the microbiological control of water purifier system must be performed periodically to continue the chemical and microbiological purity of water.

### GİRİŞ:

Hastahanelerde, dializ merkezlerinde, ilaç ve özellikle serum üreten kuruluşlarda saf su üretimi, üzerinde titizlikle durulması gerekli bir husustur. Bugüne kadar bu konuda yapılmış bilimsel bir inceleme bulunmamakla birlikte, saf su üretimi yapmak durumunda olan pek çok kuruluşun

bu sorunu tam olarak çözememiş olduğu görülmektedir. En azından istenilen ve varılması mümkün olan verime ulaşamamaktadır. Bu yazının amacı, her çeşit ilacın üretiminde kullanılan en önemli bileşen olan saf suyun elde edilmesi için gerekli olan sistemlerin seçiminde; satın alınmasında, kullanılmasında ve bakımında dikkat edilmesi gereken bazı hususları vurgu-

(\*)Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı-Ankara  
Geliş Tarihi : 14.8.1984

aktır.

Bilindiği gibi su, birçok etken madde iyi bir çözücü ve taşıyıcıdır. Tadının ayışı, iritan olmaması ve farmakolo-aktivite göstermemesi bu amaçlar için ideal kılmıştır. Ancak bu değerli lidenin ilaç üretiminde kullanılabilme-ğın, dozaj şekillerine göre değişebilen ik derecelerinde kimyasal ve mikrobi-öjik saflığının sağlanması gerekmektedir.

Çünkü iyi bir çözücü olan su doğal reden, belediyelerin içme suyu tesis-nden ve dağıtım borularından, yani tiği her yerden bir takım maddeleri yesine almaktadır. Daha sonra her bi-uygun yöntemlerle sudan uzaklaştır-çalışmalarına değineceğimiz bu safsız- ar genel olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Genel olarak suda bulunan saf- sızlıklar.

Inorganik partiküller: Kum, borular ve- ya bekletme tanklarından gelen met- tal parçalar, pas, vb.

Yıyonlaşabilen maddeler: Suyun sertli-ğini oluşturan iyonlar ( $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ) ve bunların anyonları.

Mikroorganizmalar: Bakteri ve mantar- lar.

Organik bileşikler: Çürümüş bitkisel ve hayvansal artıklar, mikrobiyolojik artıklar.

Yine bilindiği gibi, doğal çevreye gide- rek artan oranlarda katılan ev ve endüstri artıkları, zirai ilaçlar, vb ile de kirlenen doğal sular, belediyelere ait tesislerde bazı arıtma ve dezenfeksiyon işlemlerine tabi tutularak içme suyu haline getirilmekte- dir. İyi bir içme suyu, litrede 0.5 g dan fazla kahlntı bırakmaz. Bu miktar en fazla 1.5 g olabilir(1,2). İçme suyunda bulunan bu safsızlıklar ilaçların stabilitesini olum- suz yönde etkilediklerinden, içme suyu ilaç üretiminde kullanılmaz. Bütün farma- kopeler içme suyunun saflaştırıldıktan sonra ilaç imalinde kullanılmasını zorunlu kılar. Ayrıca farmakopeler, injektabl ilaç- larla injektabl olmayan ilaçların üretiminde kullanılan suyun kalitesi konusunda da farklı sınırlamalar getirirler. Ancak farma- kopelerin bu konuda koyduğu limitler, sağlanması gereken en alt limitlerdir. Bu- gün gelişmiş ülkelerde ilaç üretiminde kul- lanılan saf su için, farmakopelerdeki stan- dartzasyona oranla daha kesin ve daha düşük limitler istenmekte veya önerilmek- tedir. Pek çok ülke araştırmacıları tarafın- dan bu konuda ölçüt olarak alınan ASTM (American Society for Testing and Mate- rials) standartlarına göre, ilaç üretiminde kullanılması istenilen su (Tip II) en azın- dan  $1 M \Omega \cdot cm^{-1}$  ( $25^{\circ}C$ ) direnç gösterme- lidir (Tablo 2) (3). Bu kalitede suyu ürete- bilmek için ise, tek bir saflaştırma yönte- mi, suda mevcut safsızlıkların her çeşidini ekonomik bir şekilde uzaklaştırmaya ye- terli olmamaktadır. Bu nedenle suyun saf- laştırılmasında birden fazla yöntem bira- rada kullanılmaktadır.

Buharlaştırma sonucu en fazla artık miktarı (mg/lit)	0.1
$25^{\circ}C$ 'de en yüksek iletkenlik ( $\mu s \cdot cm^{-1}$ )	1.0
$25^{\circ}C$ 'de en düşük elektriksel direnç ( $M \Omega \cdot cm$ )	1.0
$25^{\circ}C$ 'de pH limitleri	6.6—7.2
$CrMnO_4$ ün rengini giderme süresi (dakika)	60.0
Partikül sayısı/ml	1000.0
Maksimum partikül çapı ( $\mu m$ )	0.5
Bakteri/ml	0.3
Çözünmüş gazlar (mg/lit)	2000.0
Ağır metaller (mg/lit)	0.01
Çözünmüş organik maddeler (mg/lit)	1.0

Tablo 2. Farmasötik kalitede su üretimi için ASTM standartları(3).

Amerikan Farmakopesi'ne göre injeksiyonluk su, içme suyunun ya distilasyon ya da ters osmos yöntemi ile arıtılmasıyla hazırlanır. Aynı farmakope diğer ilaç şekillerinin üretiminde kullanılan suyun ise distilasyon, iyon değiştirme, ters osmos veya diğer uygun yöntemlerle içme suyundan hazırlanabileceğini belirtir(4).

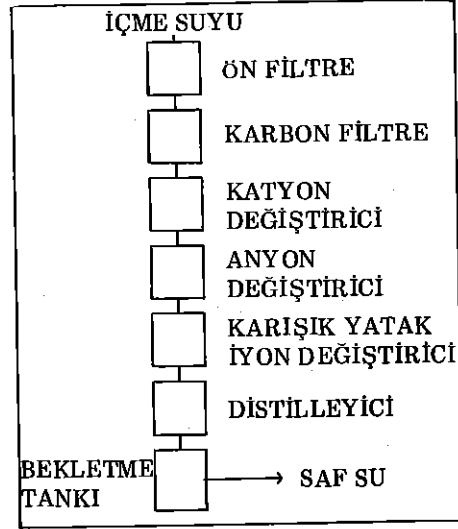
### SAFLAŞTIRMA YÖNTEMLERİNİN SEÇİMİ:

İlaç üretiminde kullanılacak olan suyun saflaştırılması için uygun yöntemlerin seçiminde gözönünde bulundurulması gereken hususlar şunlardır:

1. Üretilmek istenilen suyun kullanılması amacıyla (injeksiyonluk veya diğer ilaç şekillerinin hazırlanması için) göre saflık derecesi (kimyasal ve mikrobiyolojik),
2. Günlük üretilecek saf su miktarı,
3. Saflaştırılacak olan suyun taşıdığı safsızlıkların cinsi ve sudaki konsantrasyonları,
4. Saflaştırma ünitelerinin ilk maloluş fiyatı ve kullanım sırasındaki çalışma ve bakım maliyeti.
5. Saflaştırma ünitelerinin bakım güçlükleri,
6. Sistemin kuruluş alanı.

Özel durumlara göre bu ölçütler gözönünde bulundurularak seçilen saflaştırma yöntemleri, yine özel duruma göre sıralamaya tabi tutulur. Yani saflaştırılacak olan su bu ünitelerden sırayla geçirilirken her bir saflaştırıcı ünite de bir veya birkaç çeşit kirliliğini bırakacak ve sistemin sonunda istenilen saflık derecesinde alınabilecektir. Üretilen saf suyun hemen kullanılmadığı durumlarda, kullanılmaya kadar bekletilmesi için uygun kapasitede bir

bekletme tankı sistemin sonuna yerleştirilir. Şekil 1'de ön filtre, karbon filtre, deiyonize edici ve distilasyon ünitelerinden oluşan bir saflaştırıcı sisteme ait bir şema verilmektedir.



Şekil 1. Saflaştırıcı Sistem.

Amaçlanan kalitede suyu elde etmede kullanılacak olan saflaştırma cihazlarının seçimi için;

1. Saflaştırılacak olan suyun tam bir analizinin yapılması ve
2. Her türlü saflaştırma tekniğinin özelliklerinin, çalışma mekanizmalarının bilinmesi gereklidir.

### SAF SU ELDE ETME YÖNTEMLERİ:

Saf su elde etme yöntemlerinin her birinin, Tablo 1'de verilmiş olan safsızlıkların hangilerini sudan uzaklaştırmaya muktedir olabildikleri Tablo 3'te gösterilmektedir.

	Tuzlar	Kolloidler	Partiküller	Bakteriler	Pirojenler
Distilasyon	+	+	+	+	+
Deiyonizasyon	+	-	-	-	-
Mikroporöz filtrasyon	-	-	+	+	-
Ultrafiltrasyon	-	+	+	+	+
Ters osmos	+	+	+	+	+

Tablo 3. Çeşitli saflaştırıcı yöntemlerin sudan uzaklaştırılabilecek safsızlıklar.

ıyın bileşenlerine göre düşünülebile-  
bu yöntemlerin çalışma ilkeleri, avan-  
e dezavantajları aşağıda kısaca özet-  
miştir. Tablo 4'te ise bu yöntemlerin  
ma maliyetleri karşılaştırılmaktadır.

o 4. Çeşitli su saflaştırma yöntemle-  
rine ait birim maliyet fiyatları  
(Rakamlar 1980 yılına ait çeşit-  
li firma kataloglarından alınmış-  
tır).

temin adı	1 ton saf su üretimi için gerekli harcama (ABD doları olarak
ilasyon	5.0-10.0
değiştirme	0.1- 5.0
roporoz filtrasyon	5.0-16.0
afiltrasyon	0.3- 0.5
osmos	1.0- 2.0

**Distilasyon:** Suyun buharlaştırılma ve  
edilen buharın yoğunlaştırılma pro-  
lir. Distilleyiciler, suda çözünmüş saf-  
kları su buhar durumunda iken ayır-  
esasına dayanan evaporatörlerdir. Çok  
evaporatörler veya termokompres-  
(vakum altında buharlaştırma) sistem-  
bu amaç için kullanılmaktadır(3,5).  
ilasyon ile her çeşit safsızlığı sudan  
daştırabilmek mümkündür. Ancak dis-  
yon cihazı gerekli düzeneklere (sıçra-  
ile buhara geçebilecek kirlilikleri tutu-  
liyafram, demister, labirent yol, vb.)  
p değilse, bazı safsızlıklar distilata ge-  
lir. Distilleyicilerin alım maliyetleri  
yüksek olduğu gibi, enerji harcamala-  
ı fazladır.

**yon değiştirme:** Suda varolan iyonlar,  
veya karışık yataklarda anyon ve kat-  
değiştirici sentetik reçine içeren ko-  
ardan geçirilerek sudan uzaklaştırılır.  
ak bu yöntem noniyonik kirlilikleri  
klaştırılmaz. Bir süre kullanıldıktan son-  
apasiteleri dolan reçineler daima deji-  
e edilerek kullanılabildiklerinden, de-  
ize suyun maliyeti çok düşüktür. Bu

nedenle ülkemizde de çok yaygın olarak  
kullanılan bu yöntemin en önemli dezav-  
vantajı, eğer gereği gibi kullanılmazsa,  
mikroorganizmalar için uygun ortam oluş-  
turması ve elde edilen kimyasal olarak saf  
suyun mikrobiyolojik yönden çok kirlili-  
olabilmesidir(6,7,8).

**Mikroporoz filtrasyon:** 0.22-0.45  $\mu$ m  
genişlikte porlara sahip membran filtrele-  
den su geçirilirken, membranın por çapın-  
dan daha büyük partiküller tutulur. Daha  
küçük partiküller membranın ağısı doku-  
sunda kısmen tutulabilirse de, bir kısmı  
saflaştırılan suya geçebilir. Porları tıkanan  
membranlar atılarak yerine yenisi takılır.  
Bu, maliyeti arttıran bir faktördür. Filtre-  
ler suda bulunan iyonları, pirojenleri ve  
membranın por çapından küçük kolloidler  
uzaklaştırılmaz. Bu filtreler su saflaştırma  
sistemlerinde, partiküler safsızlıkları su-  
dan uzaklaştırmada, iyon değiştirici üni-  
telerden sonra reçine kınklarını tutmak  
için veya bekletme tanklarındaki hava bo-  
rularında filtre olarak, vb. kullanılırlar.

Ancak yersiz kullanıldıklarında, bazı mik-  
robiyal problemler yaratabilirler(9).

**Ultra filtrasyon:** 1-5 nm por çaplarına  
sahip membranlardan basınçla su geçirile-  
rek, sudaki kolloidler ve suspande olmuş  
partiküller (10.000 molekül ağırlığına ka-  
dar), bakteri ve hatta pirojenik maddeler  
tutulur. Fakat sudaki iyonlar su molekül-  
leriyle birlikte membrandan geçerler.  
Yöntem az bir enerji harcaması gerektirdi-  
ği gibi, membranların rejenerasyonu da  
mümkündür. Özellikle ters osmos ünitele-  
rinden önce kullanılarak, ters osmos üni-  
tesindeki membranın daha uzun süre kul-  
lanılabilmesini sağlarlar(9,10).

**Ters osmos:** Su, ultrafiltrelerden daha  
küçük porlara sahip (0.1-0.8 nm) memb-  
ranlardan basınç altında geçirilerek saflaş-  
tırılır. Ancak bu işlem ultrafiltrasyondan  
farklı olarak, salt bir mekanik saflaştırma  
yöntemi değildir. Sudaki iyonları uzaklaş-  
tırmada daha özel bir çalışma ilkesine sa-  
hiptir. Bu ünite kullanılarak selülozasetat  
gibi polimerik yapıdaki membran, suya il-

gisinin fazla olması nedeniyle su moleküllerini çeker; fakat sudaki iyonları iter. Ya n geçirgen bir membrandan normal koşullarda beklenen osmos olayı, membran üzerine kirli su yönünden uygulanan basınç sonucu durdurulur ve su moleküllerinin membrandan geçişi zorlanmış koşullarda kirli sudan saf su yönüne yönlendirilir. Bu arada 200 molekül ağırlığından büyük olan safsızlıklar da porlardan geçemedikleri için sudan uzaklaşırlar. Bu yöntemde membranların zaman zaman değiştirilmesi gerekir. Cihazın maliyeti düşük olmamakla birlikte, distilleyicilere oranla ucuz olmaları ve USP XX'nin enjeksiyonluk suyun distilasyondan başka ters osmos ile de hazırlanabileceğini kabul etmesi, yöntemin kullanımının giderek yaygınlaşmasına neden olmuştur(9,11).

Hem saflaştırılacak ve hem de üretilcek suyun kalitesine göre, bu yöntemlerden iki veya daha fazlası seçilir ve bu üniteler özel duruma göre bir sıralamaya tabi tutulur. Ünitelerin seçimi kadar, bunların saflaştırıcı sistemdeki yerlerini doğru olarak alması da önemlidir.

Bu temel yöntemlere ilaveten, çalışma maliyetini arttırmakla birlikte üretilen saf suyun kalitesini yükseltmesi bakımından bu tür saflaştırıcı sistemlerin bazı noktalarına bazı ilaveler de yapılabilmektedir(9, 10,11,12,13,15). Bunlar;

1. Ultraviyole lambaları,
2. Sistemin çalışmadığı zamanlarda, mikroorganizmal faaliyeti sınırlamak için, devamlı dolaşımı temin eden borulama sistemleri ve pompalar,
3. Tamamen kapalı bir sistem olmasına rağmen, özellikle bekletme tanklarında ve rejenerasyon ünitelerinde gerekli olan hava borularına takılan hava filtreleri,
4. Bakteri ve pirojenik maddeleri sudan absorblama kabiliyetine sahip bazı büyük porlu (macroreticular) anyonik reçinelerdir.

## SAFLAŞTIRICI SİSTEMİN KONTROLÜ:

Üretilen saf suyun istenilen niteliğini sürekli olarak sağlayabilmek, sistemin üni-

telerinin her birinin ve ayrıca bekletme tanklarının doğru ve düzenli bakımıyla mümkün olur. Özellikle sistem ilk kurulduğunda, her bir saflaştırıcı ünitenin sık sık kontrolü gerekir. Sistemin başlangıçta saptanan belli noktalarından özel yöntemlerle ve belli aralıklarla alınan su örneklerinin, özellikle mikrobiyolojik kontrolü yapılmalıdır. Düzenli ve devamlı olarak yapılan bu kontroller için, sistemin bir su test planı (water test plan) olması gerekir(14). Böyle bir kontrol planı şu hususları kapsar:

— Sistemin bir şeması yapılmalı ve şema üzerinde kontrol için numune alma yerleri işaretlenmeli,

— Kontrol için numune alma sıklığı ve numune hacimleri (üretilen farklı tipteki sular için, farklı numune alma yerleri için kontrol sıklığı ve numune hacimleri değişik) tesbit edilmeli,

— Numune alma kuralları net olarak saptanmalı ve yazılmalı,

— Mikrobiyal sayımlar için, muhtemel mikroorganizma cinslerine göre özel limitler saptanmalı.

Su saflaştırma sistemi kurulduktan sonra, sistemin genel durumunu saptayabilmek için ilk kontroller daha sık olmalıdır. İlk kontroller sırasında seçilen noktalardan alınan numunelerin ölçümü sonucu, bazı noktalarda sabit değerlerin sürekli elde edilmesi halinde, bu noktalardaki analizler seyrekleştirilir. Keza ilk kontroller sırasında bazı noktalarda arka arkaya alınan yüksek değerler, sistemin o bölgede düzeltilmesi gereken bazı kuruluş hatalarının olduğunu gösterir. Bu durumlarda o bölgede mikroorganizmaların yerleşebileceği girintili çıkıntılı kısımların, bağlantı yerlerinin, muslukların, filtrelerin, vb. olup olmadığına bakılır. Eğer varsa, daha düz yüzeyli tipleri ile değiştirilir.

Rutin kontroller sırasında saptanan, kabul edilen limitlerin üzerindeki test sonuçları ise, suyun saflık derecesinde bir sapmanın kanıtıdır ve sapmanın meydana geldiği noktalara göre sistemin bu bölgesinin veya tamarının sanitizasyonu veya rejenerasyonu gerekebilir. Ancak;

Suyun saflık derecesi arttırılmak is-  
ğinde,

Su üretimi azaldığında,

Bakteriyel üreme için daha uygun  
ğeri ve çevre sıcaklığında,  
Saflaştırma tesisatı komplikeleştik-  
kontrollar daha da sıklaştırılmalıdır.

tem kontrolu ayrıca bir grafik ile ta-  
lılmeli ve böylelikle suyun kalitesin-  
maya neden olan kısımlardaki hata-  
zeltilmeli ve sistemin hangi periyot-  
rejenera ve sanitize edilmesi gerekti-  
saptanmalıdır. Bu suretle bakım ile  
hatalı uygulamalar da kontrollar sıra-  
ortaya çıkmış olur.

ı saflaştırmada istenilen verime ula-  
nek için, sistemin tasarımı ve iyi  
rolu kadar günlük bakımı da önemli-  
Sistemi oluşturan saflaştırıcı ünitele-  
ullanılmasında ve günlük bakımında  
at edilmesi gereken bu önemli husus-  
se bir başka yazı kapsamına bırakıl-  
ır.

#### YAKLAR:

air, G.M., Geyer, J.C., Okun, D.A.:  
lements of Water Supply and Waste-  
ater Disposal, 2nd ed., John Wiley  
Sons, Inc., New York, s. 280 (1981).

eskin, H.: Besin Kimyası. Fatih Ya-  
nevi Matbaası, İstanbul, Cilt I, s. 388  
1981).

loiss, J.: A New System for Generat-  
ng Extremely Pure Water. Pharmaceu-  
ical Technology, 4 (1) 83-69 (1980).

United States Pharmacopeia, 20th Rev.,  
Easton, PA. MacPublishing Co., (1980)

üven, K.C., Sel, İ.: İlaç Endüstrisi

Teknolojisi. Vol. III-IV, Fatih Yayıne-  
vi Matbaası, s. 94 (1981).

6. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemi-  
cal Technology, 2 nd ed., Vol III, s.  
871, Interscience Publishers, New  
York (1967).
7. Brown, R.A.: Ion Exchange and its In-  
dustrial Uses. International Labmate,  
Feb. 1980.
8. Ion Exchange Resins, BDH Chemicals  
Ltd. Poole, England. 5th ed. (Rev.  
1977) Product no: 57020 3F
9. Chapman, K.G., et al.: Protection of  
Water Treatment Systems, Part Iib:  
Potential Solutions., Pharm. Technol.  
8 (10) 38-48 (1983).
10. Chapman, K.G., et al.: Protection of  
Water Treatment Systems, Part Iia:  
Potential Solutions., Pharm. Technol.,  
7 (9) 86-92 (1983)
11. Spatz, D.D.: Methods of Water Purifi-  
cation. American Association of Neph-  
rology Nurses and Technicians at  
the ASALO AANNT Joint Conference.  
Seattle, Washington, April, 1972 (Rev.  
1974).
12. Couture, S.D., Capaccio, R.S.: High  
Purity Process Water Treatment for a  
Microelectronic Device Fabrication Fa-  
cility. Microcontamination, 2 (2) 45-  
48 (1984)
13. Scruton, S.H.: Upgrading Water Purity  
for Manufacturing Nonsteril Pharma-  
ceutical Products. Pharm. Technol.,  
4 (7) 39-42 (1980)
14. Bickel, H., Meyer, K.H.: Microbiologic-  
al Testing of Water within the Scope  
of in Process-Control. Drug Made in  
Germany, 25, 112-120 (1982).