

Evento: XXI Jornada de Extensão
ODS: 9 - Indústria, Inovação e Infra-estrutura

VALIDAÇÃO DE SISTEMA DE ÁGUA PURIFICADA PARA USO FARMACÊUTICO¹

VALIDATION OF PURIFIED WATER SYSTEM FOR PHARMACEUTICAL USE

Júlia Cristina Diel², Dinalva Schein³, Carolina Smaniotto Fronza⁴, Joseane Sarmento Lazarotto⁵, Isaac dos Santos Nunes⁶

¹ Relatório de Estágio Supervisionado na Indústria do Curso de Engenharia Química

² Engenheira Química pela URI, Mestranda em Engenharia Química pela UFSM, juliadiel@hotmail.com

³ Engenheira Química pela URI, Mestranda em Engenharia Química pela UFSM, dinalvaschein@hotmail.com

⁴ Engenheira Química pela URI, Mestranda em Engenharia Química pela UFSM, carolsmaniottof@gmail.com

⁵ Engenheira Ambiental e Sanitarista pela UFSM, Mestranda em Engenharia Química pela UFSM, joseanelazarotto@hotmail.com

⁶ Engenheiro Químico pela Unipampa, Mestre em Engenharia de Processos e Tecnologias pela UCS, Professor do Departamento de Engenharias e Ciência da Computação da URI, isaac.eq@san.uri.br

INTRODUÇÃO

No Brasil, a regulamentação sanitária para a produção farmacêutica acontece por meio das normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são revisadas e promulgadas periodicamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o órgão federal responsável pela fiscalização do controle de qualidade nas indústrias brasileiras. Um dos princípios básicos das BPF é o conceito de validação, definido como o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema que interfira direta ou indiretamente na qualidade do produto final, conduza realmente aos resultados esperados. Conforme o processo de validação é conduzido, pode ser classificado de quatro formas: validação prospectiva – quando executada durante o estágio de desenvolvimento do produto; validação concorrente – quando efetuada durante a rotina de produção; validação retrospectiva – baseada em revisão histórica de dados com a intenção de fornecer evidências documentadas de que o desempenho do processo em estudo produza os resultados esperados; e revalidação – implementada para assegurar que os processos e produtos continuem cumprindo com os requisitos estabelecidos (ANVISA, 2006).

Definida a forma de condução do processo, Almeida (2007) menciona que a rastreabilidade do estudo deve ser garantida pela documentação e registro de todos os dados relevantes, tais como o planejamento, experimentação e resultados obtidos. A documentação associada à validação refere-se ao Plano Mestre de Validação (PMV), Protocolos e Relatórios de Qualificação (de Projeto, de Instalação, de Operação e de Desempenho) e ao Relatório de Validação.

O processo de produção da água para uso farmacêutico é um exemplo de sistema que deve ser validado, englobando a sua obtenção, purificação, armazenamento e distribuição, de forma a garantir com confiabilidade a qualidade da água consumida e produzida, uma vez que seu desempenho operacional pode impactar diretamente na qualidade dos produtos fabricados. O plano de validação para um sistema de água envolve principalmente as seguintes etapas: conhecer o padrão de potabilidade da fonte de alimentação; estabelecer o padrão de qualidade da água purificada produzida; definir os parâmetros críticos, níveis de alerta e de ação e a periodicidade de sanitização e de monitoramento; e determinar um plano de manutenção da validação, que inclui mecanismos para o controle de mudanças (ANVISA, 2017).

Neste contexto, o presente trabalho apresenta alguns tópicos de um modelo de “Validação de Sistema de Purificação de Água” desenvolvido no decorrer do Estágio Supervisionado em uma indústria do segmento farmacêutico, localizada no noroeste do estado do Rio Grande do Sul. O propósito

Evento: XXI Jornada de Extensão

ODS: 9 - Indústria, Inovação e Infra-estrutura

do modelo foi atestar a qualidade da água potável consumida e da água purificada produzida pelo sistema, e o objetivo do trabalho é exemplificar a validação de um processo amplamente empregado na indústria, servindo como subsídio à validação de outros sistemas.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabricação; Água potável; Água purificada.

Keywords: Good Manufacturing Practices; Potable water; Purified water.

METODOLOGIA

A validação do sistema foi conduzida de forma concorrente, durante a rotina de produção da empresa de realização do estágio, no setor de Controle de Qualidade. No modelo são fornecidas informações básicas atreladas a validação, como o objetivo do estudo, a descrição do sistema de purificação, o Plano Mestre de Validação contendo os pontos de monitoramento, os parâmetros de avaliação e os critérios de aceitação da água consumida e produzida, o cronograma organizacional de amostragem e de realização das atividades da validação, e as medidas corretivas. O registro dos dados foi efetuado em documentação dentro das normas da empresa considerando a última versão elaborada pela Garantia da Qualidade para inserção no sistema da ISO 9001:2015.

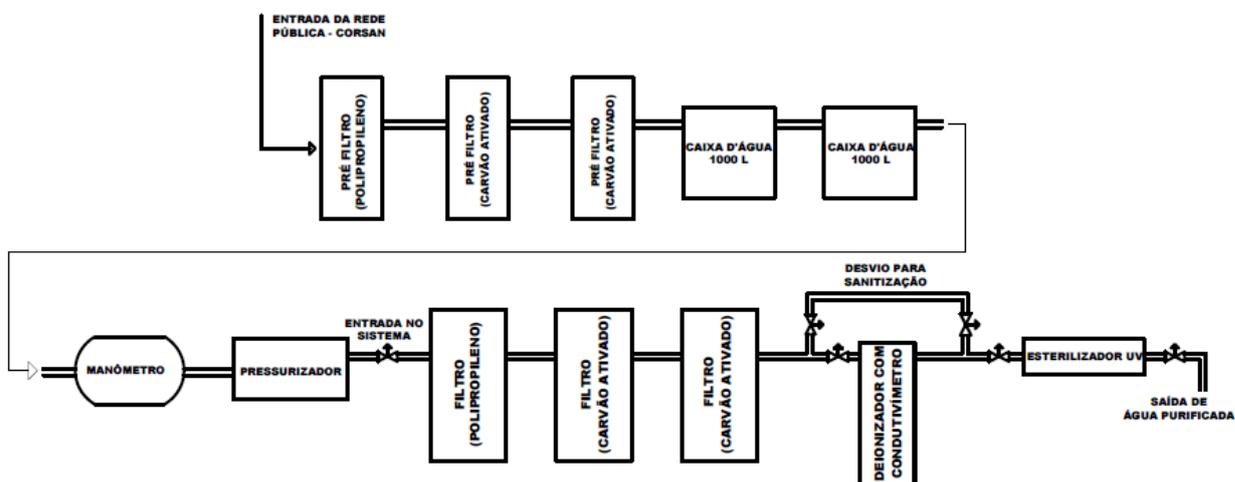
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Objetivo: A Validação do Sistema de Purificação de Água objetivou assegurar que a água fornecida pelo sistema localizado na empresa atenda as especificações físico-químicas e microbiológicas de água para uso farmacêutico, considerando o padrão de potabilidade proposto pela PRC n° 5 de 28 de setembro de 2017 para a água potável de alimentação, e os parâmetros da Farmacopeia Brasileira 5ª edição para a água purificada produzida pelo sistema.

Descrição do sistema: O Sistema de Purificação de Água a ser validado situa-se instalado no Prédio 3 da empresa. A água de alimentação do sistema é potável, proveniente do tratamento de cloração da rede pública Corsan, e passa inicialmente por um estágio de pré-tratamento composto por três meios filtrantes, trocados quinzenalmente por colaborador treinado. Em seguida, a água passa por dois reservatórios de armazenamento, localizados no Prédio 4, e antes de entrar no sistema, tem sua pressão controlada por um pressurizador. A limpeza dos reservatórios é realizada semestralmente por empresa especializada. Entrando no sistema, a água potável passa por um estágio de tratamento por filtração, composto por três meios filtrantes, cuja troca é realizada mensalmente, em conjunto ao procedimento de manutenção e sanitização do sistema por colaborador treinado. Após a etapa de filtração, o sistema conta com um tanque deionizador, que objetiva a retirada dos íons para produção da água purificada, promovendo a redução da condutividade, considerando-se o limite de aceitação permitido para a água de uso farmacêutico. A troca das resinas do deionizador é efetuada sempre que o mesmo indicar a saturação. Posterior ao deionizador, o sistema possui um esterilizador com radiação UV que promove a desinfecção da água para reduzir a carga de contaminantes. A troca da lâmpada é efetuada anualmente por colaborador treinado, de forma a garantir que não ocorra a contaminação da água utilizada nos processos de produção. A Figura 1 apresenta os componentes do sistema.

Evento: XXI Jornada de Extensão
ODS: 9 - Indústria, Inovação e Infra-estrutura

Figura 1. Desenho esquemático do Sistema de Purificação de Água.



Plano Mestre de Validação (PMV): Compreendeu três fases da validação com a coleta de dados prolongada. Objetivando garantir a confiabilidade do sistema, para o plano de amostragem foram definidos três pontos críticos e representativos para realização do monitoramento da qualidade da água: entrada d'água (ponto P1, localizado no Prédio 1, sendo água de poço artesiano), entrada d'água que alimenta o sistema (ponto P3, localizado na Caixa d'água 1, sendo água da Corsan), e final do sistema de purificação (ponto Sistema, sendo água purificada).

Os parâmetros necessários para avaliação e os critérios de aceitação para o padrão de potabilidade da água e para a água purificada de uso farmacêutico estão apresentados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Parâmetros de avaliação e critérios de aceitação para água potável.

| Análises Físico-Químicas | Especificação |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Aspecto | Límpido, incolor, inodoro e insípido. |
| Odor | Não objetável. |
| Gosto | Não objetável. |
| pH | 6,0 – 9,5 |
| Cloro Residual Livre | 0,2 – 2,0 mg/L |
| Cor | < 15 uH |
| Turbidez | < 5 uT |
| Análises Microbiológicas | Especificação |
| Mesófilos Totais (Bactérias e Fungos) | Max. 10 ² UFC/mL |
| <i>Escherichia Coli</i> | Ausência em 100 mL |
| Coliformes Totais | Ausência em 100 mL |
| Coliformes Termotolerantes | Ausência em 100 mL |

Evento: XXI Jornada de Extensão
ODS: 9 - Indústria, Inovação e Infra-estrutura

Tabela 2. Parâmetros de avaliação e critérios de aceitação para água purificada.

| Análises Físico-Químicas | Especificação |
|---------------------------------------|--|
| Aspecto | Límpido, incolor, inodoro e insípido. |
| Condutividade | $\leq 1,3 \mu\text{S/cm}$ |
| Substâncias Oxidáveis | Não perder a coloração rosa ao ferver com KMnO_4 e H_2SO_4 . |
| Acidez ou Alcalinidade | Solução amarela toma-se vermelha com a adição de NaOH ; vermelha toma-se amarela com a adição de HCl . |
| Análises Microbiológicas | Especificação |
| Mesófilos Totais (Bactérias e Fungos) | Max. 10^2 UFC/mL |
| <i>Escherichia Coli</i> | Ausência em 100 mL |
| <i>Pseudomonas</i> | Ausência em 100 mL |

O Quadro 1 apresenta o cronograma de análise e amostragem.

Quadro 1. Cronograma de análise e amostragem.

| Fase | Ponto de amostragem | Período e frequência de análise | Parâmetros de análise |
|------|---------------------|--|-----------------------------|
| 1 | P1 | 17/09/18 – 21/09/18 4 dias | Água de poço artesiano |
| | P3 | 24/09/18 – 28/09/18 5 dias | Água da rede pública Corsan |
| | Sistema | 01/10/18 – 05/10/18 5 dias 08/10/18 – 12/10/18 4 dias | Água purificada |
| 2 | P1 | 15/10/18 – 19/10/18 5 dias | Água de poço artesiano |
| | P3 | 22/10/18 – 26/10/18 5 dias | Água da rede pública Corsan |
| | Sistema | 29/10/18 – 02/11/18 4 dias 05/11/18 – 09/11/18 5 dias | Água purificada |
| 3 | P1 | 1 ano (iniciando em 03/12/18): Mensalmente após a limpeza e sanitização do sistema de purificação | Água de poço artesiano |
| | P3 | | Água da rede pública Corsan |
| | Sistema | | Água purificada |

Para a Fase 1 da validação, realizaram-se os ensaios físico-químicos e microbiológicos propostos para monitoramento intensivo dos pontos de amostragem durante 4 semanas consecutivas. No decorrer desta fase, realizaram-se testes físico-químicos e microbiológicos diariamente, de acordo com o plano de amostragem; foram desenvolvidos procedimentos de limpeza, manutenção e sanitização conforme previsto ou visando solucionar problemas; refinaram-se os Métodos Gerais de Análise (MGA) conforme necessário. Concluída satisfatoriamente a Fase 1, avançou-se para a Fase 2, na qual o sistema de amostragem foi idêntico ao da fase inicial, analisando-se os mesmos pontos de amostragem quanto aos mesmos parâmetros, compreendendo um período de testes de 4 semanas consecutivas, de forma a demonstrar que a água consumida e produzida está sob controle. Resultados fora das especificações foram encontrados tanto na Fase 1 como na Fase 2, sendo devidamente investigados e registradas medidas corretivas. Durante o período da validação, realizou-se a manutenção e sanitização do sistema com troca dos filtros e pré-filtros, a troca do deionizador e da lâmpada UV, aumento da cloração do poço e limpeza das caixas d'água. Com base nos registros

Evento: XXI Jornada de Extensão

ODS: 9 - Indústria, Inovação e Infra-estrutura

destas medidas, as Fases 1 e 2 foram concluídas satisfatoriamente, o que liberou a Fase 3 para ser desenvolvida, juntamente com a elaboração das etapas de qualificação para completar o modelo de validação. A Fase 3 da validação deve ser executada por no mínimo 1 ano após a conclusão satisfatória da Fase 2, objetivando demonstrar que o sistema está sob controle durante um longo período de tempo, de forma a garantir que as variações sazonais sejam avaliadas. Para esta fase, o local de coleta e a frequência de análises podem ser reduzidos ao padrão de rotina normal adotados pela empresa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão das legislações aplicadas na indústria farmacêutica e o esclarecimento dos conceitos relacionados a validação são fundamentais para uma procedimento de validação bem sucedido. O modelo de "Validação de Sistema de Purificação de Água" abordou os principais aspectos a serem apresentados, como o objetivo, a descrição detalhada do sistema, os pontos de avaliação e os critérios de aceitação, o cronograma de análise e amostragem e as medidas corretivas tomadas ao longo do processo. Conforme exposto, durante o período de realização do Estágio Supervisionado foram conduzidas as Fases 1 e 2 do cronograma, liberando o desenvolvimento da Fase 3 no padrão de rotina da empresa, objetivando garantir que o sistema se mantenha constantemente produzindo água dentro das especificações, independentemente da variação sazonal sobre a água de alimentação e sobre o sistema de tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) e a empresa de realização do Estágio Supervisionado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta Pública nº 312, de 20 de fevereiro de 2017:** Proposta de capítulo "Água para uso farmacêutico" da Farmacopeia Brasileira. Brasília, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira.** 5 ed. 545 p. Brasília: Fiocruz, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guias relacionados à garantia de qualidade.** Brasília, 2006.

ALMEIDA, L. A. M.. **Validação de processos:** Aspectos teóricos e proposição de protocolo para sistema de purificação de água. Trabalho de Conclusão de Estágio (Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017:** Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília, 2017.

Parecer CEUA: 3.104.922/2019