

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

**VALIDAÇÃO DE PROCESSOS: Aspectos teóricos e proposição de
protocolo para sistema de purificação de água**

Leonel Augusto Morais Almeida

Porto Alegre, novembro de 2007.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

**VALIDAÇÃO DE PROCESSOS: Aspectos teóricos e proposição de
protocolo para sistema de purificação de água**

Leonel Augusto Morais Almeida

Trabalho de Conclusão
da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Orientadora: Prof^ª Dra. Leticia Sherer Koester
Co-orientador: Prof. Dr. Helder Ferreira Teixeira

Porto Alegre, novembro de 2007.

Agradecimentos

Agradeço à Faculdade de Farmácia da UFRGS pela prontidão, auxílio e apoio na elaboração deste trabalho na pessoa do Professor Dr. José Ângelo; à Professora Dra. Letícia Koester pela sua dedicação, compreensão, prontidão, ajuda, alegria e carinho durante a elaboração deste trabalho, sendo uma pessoa que levo como um exemplo de organização, dedicação e amor ao seu trabalho; ao Professor Dr. Helder Teixeira pelos seus encaminhamentos e esclarecimentos; a minha querida Cris que sempre esteve ao meu lado durante esta caminhada sendo uma companheira, amiga e uma luz em meu caminho; aos queridos amigos Letícia e Geancarlo pela ajuda, companheirismo e carinho durante esta caminhada; à Nicolle, Larissa e Fernando pelos maravilhosos estudos que fizemos juntos, a todos meus colegas de faculdade; aos amigos da Dose Certa pela ajuda. Agradeço por fim a minha família pela sua ajuda durante a faculdade e por sua compreensão e apoio ao realizar minhas escolhas.

Sumário

| | |
|--|----|
| Resumo | v |
| 1. Introdução | 6 |
| 2. Referencial teórico | |
| 2.1. Conceito e aspectos regulatórios | 7 |
| 2.2. Tipos de validação | 8 |
| 2.3. Por que validar? | 10 |
| 2.4. Validação <i>versus</i> qualificação | 11 |
| 2.5. Estágios da validação | 12 |
| 2.6. Processos sujeitos à validação | 13 |
| 2.7. Dificuldades freqüentemente encontradas durante a validação | 15 |
| 3. Proposição de um protocolo para validação de um processo de purificação de água existente na Central de abastecimento de águas da Faculdade de Farmácia | 17 |
| 4. Considerações finais e perspectivas | 40 |
| 5. Referências | 41 |

Resumo

A validação de processos é uma ferramenta importante na tarefa de garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos, sendo assim parte da Garantia da Qualidade. A validação não é somente um aspecto exigido pelas legislações farmacêuticas, mas também uma prática que está associada a vários benefícios, incluindo a própria redução dos custos de produção. Desse modo, o presente trabalho apresenta, em uma primeira parte, uma revisão da literatura sobre o tema, a fim de esclarecer em que consiste a validação de processos, sua importância e as principais dificuldades encontradas ao se validar. Em uma segunda etapa, o trabalho apresenta um protocolo para a validação de um sistema de purificação de água, existente na *Central de Águas* da Faculdade de Farmácia /UFRGS, com o objetivo de esclarecer, de maneira prática, como a validação pode ser realizada.

1 Introdução

As atividades relativas à fabricação e controle de medicamentos têm sido alvo da mais intensa regulamentação e fiscalização no segmento farmacêutico, pois uma produção com qualidade é importante para se evitar erros que podem prejudicar a saúde humana (Aleem et al., 2002; Alencar et al., 2004a).

A validação de processos foi desenvolvida e aplicada como um recurso para assegurar a qualidade do produto final. A validação é, portanto, crucial no alcance dessa tarefa e um requisito regulatório para a aprovação de um medicamento (Aleem et al., 2002).

A validação de processos está inserida no contexto da Garantia da Qualidade, que é definida como a totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos (Brasil, 2003). As *Boas Práticas de Fabricação* constituem também parte da Garantia da Qualidade, e asseguram que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido (Brasil, 2003).

Neste contexto, o trabalho teve por objetivos, em uma primeira etapa, esclarecer em que consiste a validação de processos, por meio de uma revisão de literatura atual acerca do tema; e, em uma segunda etapa, apresentar um protocolo para a validação de um sistema de purificação de água, existente na *Central de Águas* da Faculdade de Farmácia /UFRGS. Da Rosa (2007), em trabalho recente, atestou que a água potável disponível na Faculdade, e que por sua vez consiste na água de alimentação para os sistemas de purificação, apresenta qualidade microbiológica satisfatória, cumprindo com os requisitos expressos na Portaria Nº 518, de 25 de março de 2004, do Ministério da Saúde. Nesse contexto, com relação à proposição deste protocolo, os objetivos específicos foram: (i) exemplificar a validação de um processo amplamente empregado em Farmácias e Indústrias Farmacêuticas; (ii) atestar a qualidade da água purificada produzida e (iii) servir como subsídio à validação de outros sistemas.

2 Referencial Teórico

2.1 Conceitos e Aspectos Regulatórios

Nos últimos trinta anos, a validação de processos tem evoluído. Para a maioria das pessoas que trabalham na indústria, ela surgiu como um requisito regulatório e, conseqüentemente, foi muitas vezes considerada apenas uma obrigatoriedade. Apesar de originalmente ter sido criticada, a validação de processos é hoje bem aceita e considerada parte da qualidade total e do monitoramento de processos (Helle et al., 2003). Entretanto, segundo Nash (1993), havia muita confusão sobre o que é validação de processos e o que constitui a documentação relativa à validação de processos. De acordo com Haider (2002) as principais definições de validação são:

- Ação de prover, de acordo com os princípios de Boas Práticas de Fabricação, que procedimentos, processos, equipamentos, materiais, atividades, ou sistemas de fato, conduzam aos resultados esperados;
- Evidência documental que provê, a um específico processo, um alto grau de confiança de que poderá consistentemente apresentar um produto reunindo suas pré-determinadas especificações, atributos e características de qualidade;
- Obter e documentar evidências que demonstrem que um método pode apresentar os resultados pretendidos e de acordo com os limites definidos;
- Ação de verificar que qualquer processo, procedimento, atividade, material, sistema, ou equipamento usado na produção ou controle, realizará os resultados desejados e pretendidos.

Definições semelhantes a estas se encontram na legislação brasileira e internacional, as quais seguem na tabela 1.

Tabela 1. Principais definições de validação de processos dos Órgãos Internacionais e Nacionais.

| <i>Órgão</i> | <i>Definição</i> |
|--|--|
| ANVISA – <i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</i> (Brasil) (Brasil, 2003); (Brasil, 2007). | Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema realmente conduz aos resultados esperados. |
| FDA – <i>Food and Drug Administration</i> (Estados Unidos) (FDA, 1987). | Evidência documental estabelecida que provê com alto grau de confiança que um processo específico poderá produzir consistentemente um produto, reunindo suas pré-determinadas especificações e características de qualidade. |
| EMA – <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> (União Européia) (EMA, 2001). | Meio de assegurar e prover evidências de que processos são capazes de produzir consistentemente um produto final com a qualidade requerida. |
| PIC/S – <i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> (Genebra, Suíça) (PIC/S, 2004). | Meio de assegurar e prover evidências de que processos são capazes de repetidamente e confiavelmente produzirem um produto final com a qualidade requerida. |

Outras definições semelhantes a essas existem, e muito embora as expressões variem, a essência de todas é a mesma: assegurar que o processo quando operado sob as condições pré-determinadas resultará em um produto que reunirá as especificações e seus atributos de qualidade. Em síntese, validação de processos assegura que o processo faz o que se propõe a fazer (Loftus, 1993; Aleem et al., 2002).

2.2 Tipos de Validação

Os tipos de validação de processos dependem da situação na qual serão aplicados e das particularidades de cada sistema. O FDA, através de seu guia sobre os princípios gerais da validação de processos, menciona três tipos de validação (FDA, 1987; Nash, 1993). Atualmente, há quatro tipos de validação (Nash, 1993; Brasil, 2003; PIC/S, 2004).

Normalmente, espera-se que a validação de um processo seja completada antes da produção de um produto final, cuja intenção é a comercialização. Onde isto não é possível, se faz necessário validar o processo durante a rotina de produção. Processos que vêm sendo usados há algum tempo também devem ser validados. Na teoria, um exercício de validação somente precisaria ser realizado uma vez. Na prática, os processos raramente ficam estáticos. Componentes são alterados (insumos e materiais de embalagem), equipamentos são modificados e o ambiente do processo não pode ser considerado idêntico ao ambiente da validação inicial. Assim, um programa regular de revalidação é essencial (PIC/S, 2004). Nessa perspectiva, foram definidos quatro tipos de validação:

A **validação prospectiva** é realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, através da análise dos riscos do processo de fabricação, o qual é detalhado em passos individuais; estes, por sua vez, são definidos com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas (Brasil, 2003). Esta validação é completada e os resultados são aprovados previamente a qualquer produção e comercialização do produto (Haider, 2002).

A **validação concorrente** se refere a uma combinação de validação retrospectiva e prospectiva. Normalmente é aplicado no caso de um processo existente não previamente validado ou insuficientemente validado (Haider, 2002), e, normalmente, é realizada durante a produção de rotina (Brasil, 2003). Em certas circunstâncias, não é necessário um completo programa de validação antes da rotina de produção iniciar. Nestes casos, isso será conhecido dentro do avanço da produção do produto final que será comercializado ou estocado. É empregado em circunstâncias onde há, por exemplo, um processo sendo transferido para fechar um negócio de terceirização entre produtor e distribuidor (PIC/S, 2004).

A **validação retrospectiva** é empregada para aqueles processos de uso rotineiro dentro de várias companhias que não passaram por uma validação de processo formalmente documentada. A validação desses processos é possível, através de dados históricos que forneçam a evidência documental necessária de que o processo produza os resultados esperados. Além disso, através de uma validação retrospectiva, pode ser realizada uma análise de tendência para determinar a extensão na qual os parâmetros do processo encontram-se dentro da faixa permitida (PIC/S, 2004). Entretanto, a legislação

brasileira (Brasil, 2003) lembra que, obviamente, a validação retrospectiva não é uma medida da garantia da qualidade em si própria, e nunca deve ser aplicada a novos processos ou produtos. Somente pode ser considerada em circunstâncias especiais, por exemplo, quando os requisitos de validação são estabelecidos pela primeira vez dentro de uma empresa, desde que seja realizado sob as mesmas condições operacionais (Brasil, 2003).

A **revalidação** periódica pode ser considerada o quarto tipo, e é implementada através da análise de tendências, com o objetivo de verificar se o processo se encontra sob controle e que as mudanças, introduzidas intencionalmente ou não, dentro de um processo e/ou no ambiente do processo, não afetam adversamente as características do processo e a qualidade do produto (Brasil, 2003; PIC/S, 2004).

A legislação brasileira (Brasil, 2003) cita algumas mudanças típicas que requerem revalidação, por exemplo, alterações de: (i) matérias-primas, que geram mudanças nas propriedades físicas do produto e afetam adversamente o processo de produção; (ii) de material de embalagem, que podem gerar mudanças no procedimento de embalagem e podem afetar a estabilidade do produto, como por exemplo, a substituição do material de envase de plástico por vidro; (iii) de processo, que podem afetar os passos subsequentes do processo e a qualidade do produto, por exemplo, o tempo de mistura, a temperatura de secagem e o processo de resfriamento; (iv) de equipamento, incluindo instrumentos de medição, onde qualquer substituição, reparo e manutenção podem afetar tanto o processo quanto o produto; e, por fim, (v) alterações na área de produção e utilidades que podem afetar as condições ambientais e que, em consequência, geram a necessidade de uma revalidação do processo, principalmente na fabricação de produtos estéreis onde este parâmetro é crítico.

2.3 Por que validar?

A validação é basicamente uma boa prática de negócios, além de permitir que os processos de produção sejam realizados com maior técnica e economia (Aleem et al., 2002). A seguir, são apresentadas as vantagens de se validar um processo produtivo.

- Aspectos regulatórios: atualmente, as Boas Práticas de Fabricação (BPF) têm sido estabelecidas por todo o mundo. As BPF basicamente servem como diretriz, mas não provêm passo-a-passo instruções de como executá-las.

Entretanto, o plano mestre de validação, associados aos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), definem exatamente responsabilidades: quem, quando, onde, como, etc. (Haider, 2002);

- Garantia da qualidade: validação provê segurança na obtenção dos produtos com alta qualidade, assim, a validação conduz a um menor número de erros de produção, e, como resultado, reduz o número de reclamações do consumidor e “recalls” de medicamentos (Aleem et al., 2002; Haider, 2002);
- Redução de custos: processos operados sob níveis próximos de seus limites muitas vezes causam custos, pois são necessárias reinspeções, retestes e rejeições. A validação conduz à otimização dos processos e, conseqüentemente, à diminuição dos custos (Haider, 2002), além de gerar um alto rendimento, maior rapidez e confiabilidade na instalação de novos equipamentos, fácil desenvolvimento de trabalho para uma maior escala, fácil manutenção dos equipamentos e mais rápida automação do processo (Haider, 2002). Outros custos de qualidade incluem gastos com marketing e obrigações processuais devidos a problemas externos com a imagem da empresa (Aleem et al., 2002; Haider, 2002).

2.4 Validação *versus* Qualificação

A validação e a qualificação possuem conceitos semelhantes e em alguns casos, na literatura, se utiliza o termo “validação”, em substituição ao termo “qualificação”, o que gera uma falta de clareza em relação a esses dois termos e suas utilizações (Aleem et. al, 2002; Anvisa, 2006).

Segundo Le Hir (1997), a qualificação consiste em verificar que um aparelho funciona corretamente para o uso a que se destina, já a validação estaria mais relacionada a um procedimento do que a um aparelho, e consiste em verificar se uma operação, previamente descrita com toda a precisão, permite realmente atingir os resultados desejados. De forma semelhante, a legislação brasileira (Brasil, 2003) determina que antes de iniciar a validação do processo, os equipamentos utilizados na produção e os instrumentos de controle, bem como a formulação, devem ser qualificados.

É importante ressaltar que a qualificação é parte da validação, mas a qualificação de uma etapa do processo individualmente não constitui a validação do processo (Lord, et al., 2003). Segundo Aleem e colaboradores (2002), o maior desafio é o de garantir que todos esses itens individualmente qualificados trabalhem juntos como um sistema integrado, da maneira esperada, e usando os procedimentos e materiais pré-definidos.

Faz-se então necessário responder a uma pergunta, “quando qualificar e quando validar?” O que o *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S, 2004) relata, é que é impossível definir categoricamente quando a qualificação e a validação são necessárias, pois operações de produção e instalações são consideravelmente grandes e complexas.

O que se sabe é que a qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de desenho das instalações, equipamentos e utilidades (Anvisa, 2006). O conceito de qualificação de equipamentos não é uma novidade. Vários fornecedores vêm executando constantemente verificações para confirmar a funcionalidade de seus equipamentos, tanto antes quanto depois da instalação, entretanto, é um requisito da BPF que cada companhia farmacêutica identifique qual qualificação e validação são requeridas para provar o controle dos aspectos críticos de sua operação (PIC/S, 2004).

O processo farmacêutico percorre um longo caminho em direção à determinação de quais aspectos de uma operação são críticos. Muitas empresas asseguram a validação como uma série de estudos separados de cada componente de um sistema completo (Hofmann, 1993).

2.5 Estágios da Validação (DQ, IQ, OQ e PQ)

A validação tem sido dividida em sucessivos e sistemáticos passos conhecidos como Qualificação da Instalação (IQ), Qualificação da Operação (OQ), Qualificação da Performance (PQ), ou desempenho, e Validação de Processo (PV). Do ponto de vista funcional, cada passo abrange maior funcionalidade que o seu antecessor. Mais recentemente, outro passo conhecido como Qualificação de Desenho (DQ) foi introduzido (Aleem et al., 2002).

Esses passos podem ser mais claramente determinados da seguinte maneira: a **Validação de Processos** deve estabelecer e prover evidências documentais que garantam que as dependências, utilidades de apoio, equipamentos e processos devem ser designados de acordo com os requerimentos das BPFs, isto normalmente constitui **DQ**. Já as evidências documentais que estabelecem que os mesmos foram construídos e instalados em conformidade com suas especificações, constituem a **IQ**. E se os mesmos, devidamente documentados, estão operando de acordo com suas especificações, constitui a **OQ**. Quando um processo específico produz consistentemente um produto que reúne suas especificações e atributos de qualidade, isto constitui a **PV**, sendo que o termo **PQ** também pode ser usado com essa conotação (PIC/S, 2004; ANVISA, 2006).

Após a validação de um processo, uma série de experimentos deve ser realizada a fim de determinar os pontos críticos do processo. Estes experimentos podem incorporar um elemento de mudança para determinar a robustez do processo. A inserção de uma mudança é geralmente referida como um exercício de “pior caso”. O uso de novos materiais sobre condições limites de suas especificações pode indicar a habilidade do processo de continuar produzindo um produto final com suas especificações (PIC/S, 2004).

A legislação brasileira (Brasil, 2003) acrescenta que a escolha do procedimento a validar deve priorizar as atividades relacionadas à capacidade do processo, por exemplo, a capacidade de o processo operar sem dificuldades quando os parâmetros se aproximam de limites aceitáveis. O uso de faixas de aceitação para a qualidade das matérias-primas em lotes experimentais pode tornar possível estimar a extensão na qual o processo ainda continua sendo capaz de produzir um produto final que atende às especificações.

2.6 Processos sujeitos à validação

Segundo a legislação brasileira (Brasil, 2003) e diretrizes internacionais (FDA, 1987; PIC/S, 2004), deve-se realizar a validação de todos os processos de fabricação e inclusive as atividades de suporte, incluindo as operações de limpeza. A seguir serão comentados dois processos de validação, sendo um deles uma atividade de suporte e o outro um processo de fabricação.

A validação das operações de limpeza é de suma importância na indústria farmacêutica, pois resíduos de produtos ou mesmo os próprios agentes de limpeza podem constituir uma fonte de contaminação. Mesmo quando se utiliza um equipamento “dedicado”, ou seja, de uso exclusivo para processar um produto, há que se considerar a contaminação do próximo lote com produtos de degradação. Na validação de limpeza há vários aspectos a serem considerados, tais como: (i) se o equipamento é dedicado ou não; (ii) o tipo de limpeza, se manual, semi-automatizada ou mesmo automatizada (do inglês: CIP – *clean in place*); (iii) as técnicas de amostragem (uso de *swab*, rinsagem, monitoramento direto na superfície, entre outros), (iv) os agentes de limpeza a serem empregados, (v) o método de análise, que deve possuir elevada sensibilidade, e (vi) os relacionados ao produto, como sua solubilidade e toxicidade.

Assim, muitas vezes, se recorre ao uso de técnicas como a análise de carbono orgânico total (TOC) (Guazzaroni et al., 1998), que é capaz de medir traços de substâncias que apresentem carbono em sua composição – o que se aplica tanto à análise de resíduos dos produtos quanto dos próprios tensoativos empregados na limpeza. De qualquer modo, a validação de operações de limpeza normalmente se baseia na seleção do “pior caso” (McCormick e Cullen, 1993; PIC/S, 2004), definindo-se os limites de resíduo químico e microbiológico aceitáveis no próximo lote a ser produzido, através de fórmulas matemáticas. Estas questões são aprofundadas nos trabalhos de LeBlanc (1998) e Alencar e colaboradores (2006), além das diretrizes apresentadas pelo *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S, 2004) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2006).

Como segundo exemplo, a validação da produção de formas farmacêuticas sólidas é realizada, de maneira geral, através do uso de controles estatísticos, métodos que são empregados em um contexto de validação retrospectiva ou concorrente. Segundo Alencar e colaboradores (2004b), trata-se de uma ferramenta simples na sua aplicação, capaz de permitir fácil compreensão, rápidas ações de controle pelo pessoal de operação, rica nos resultados que pode apresentar sobre o comportamento do processo. Com relação a planos de amostragem em misturas e formas sólidas, o FDA apresenta um guia bastante útil, intitulado *Guidance for Industry Powder Blends and*

Finished Dosage Units — Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment que apresenta as aplicações dos controles estatísticos de acordo com cada necessidade (FDA, 2003).

2.7 Dificuldades freqüentemente encontradas durante a validação

Segundo Lord e colaboradores (2003), atualmente, o maior problema na indústria é: *Qual é a melhor estrutura organizacional para se realizar um processo de validação?*

Neste sentido, Jeater e colaboradores (1993) descreveram que o trabalho de validação de processos na indústria farmacêutica é, geralmente, organizado dentro de alguma das seguintes estruturas: uma consultoria, uma força-tarefa, ou um grupo dedicado exclusivamente à validação. Em cada uma delas há aspectos positivos e negativos, mas a forma com que os grupos de validação são desenvolvidos e controlados dependerá das circunstâncias locais, medidas organizacionais, estrutura e personalidade das pessoas responsáveis pelo estabelecimento de um processo de validação.

Na validação de processos é necessário considerar o fator humano, que é, muitas vezes, causa de não conformidades ou falhas de produção. Kieffer (1998), em seu artigo “Validation and the Human Element” descreveu que na validação, inicialmente, o elemento humano não foi considerado como crítico dentro do processo, enquanto que os aspectos tecnológicos eram estudados profundamente, entretanto, esse elemento deve ser analisado como parte da validação e a construção dos processos deve visar sua própria simplificação, resultando em menos falhas, humanas ou não. O mesmo autor acrescenta que nem sempre as causas de não conformidade são humanas, muitas vezes, os sistemas não são corretamente desenhados e acabam sendo a causa das falhas humanas, nesses casos, a abordagem é redesenhar o sistema de modo a simplificá-lo e, posteriormente treinar o pessoal envolvido para novamente validar o sistema. Ao longo do tempo, tendo em vista a necessidade e importância das pessoas dentro de um processo de validação, passou-se a considerar esse fator, e a própria legislação brasileira (Brasil, 2003) determina que “o treinamento adequado e a motivação do pessoal são

pré-requisitos para uma validação bem sucedida; todo o pessoal deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade”.

Outro aspecto a considerar no processo de validação são os documentos gerados durante a validação e qualificação, aos quais, no passado, não foi dedicada suficiente atenção. Conseqüentemente, as empresas não tem sido capazes de prover evidências documentais que reflitam o tempo e esforço despendido na execução desta atividade. O desenvolvimento da documentação de uma validação é parte essencial do sucesso de qualquer programa ou estudo de validação. O objetivo principal é assegurar que a documentação é capaz de provar que o processo ou sistema trabalha como o programado, é reprodutível, e que suas especificações e atributos de qualidade encontram-se estabelecidas. A documentação deve ser concisa, não-ambígua, detalhada e completa (Castilla e Sena, 2001).

Segundo Castilla e Sena (2001) uma boa documentação de validação deve ser “uma descrição histórica do que foi produzido, envasado, limpo, embalado”. Trazer o *como isto foi feito*, e quais controles foram realizados no local. Deve ser um caminho para minimizar erros e variações, e prover evidências de que “algo aconteceu” descrevendo como, onde e por quem isto foi feito, colocando também “tudo que você quis saber, mas teve medo de perguntar”, ou seja, descrever a história do produto, seus componentes, equipamentos, e processos antes do produto ser introduzido no mercado”. E, obviamente, deve estar em conformidade com os requerimentos das BPF e assegurar reprodutibilidade.

Por fim, um problema encontrado ao se validar um processo é a falta de clareza sobre os conceitos relacionados à validação, o que advém do fato de a terminologia relacionada à validação ter mudado seu sentido com o tempo (Nash, 1993; Aleem et al., 2002).

3 Proposição de um protocolo para validação de um processo de purificação de água existente na Central de abastecimento de águas da Faculdade de Farmácia/UFRGS.

Após a apresentação dos conceitos, principais aplicações e vantagens da validação, esta parte do trabalho tem por objetivo demonstrar como se realiza a validação a partir da proposição de um protocolo de validação de um sistema de purificação de água, abordando os principais aspectos a serem observados e as análises que se fazem necessárias para se validar o sistema.

Os sistemas de purificação de água são considerados sistemas críticos de qualidade e podem influir diretamente na qualidade dos produtos, por isso devem ser validados (Johnson, 1993; WHO, 2005; WHO, 2006). A validação de um sistema de purificação de água deve seguir os passos que normalmente são utilizados para a maioria das validações: Qualificação de Design (DQ), Qualificação da Instalação (IQ), Qualificação da Operação (OQ) e Validação de Processo (PV).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2005; WHO, 2006), para a validação deste processo em especial, são necessárias três fases, que envolvem uma coleta de dados prolongada, a fim de se garantir que o sistema, independentemente da variação sazonal sobre a água de alimentação e sobre o sistema de tratamento, mantêm-se produzindo consistentemente água dentro de suas especificações farmacopêicas. Resumidamente, a primeira fase prevê a realização através de testes diários na água coletada de pontos pré-determinados, durante duas a quatro semanas (validação prospectiva). Após a aprovação na primeira fase de testes, a água produzida pelo sistema poderá ser utilizada e então é conduzida a segunda fase de testes, onde serão avaliados os mesmo pontos de coleta da primeira fase durante um período de três semanas (validação concorrente). Só então, passa-se à terceira fase de validação, onde o sistema é monitorado em períodos a serem definidos, em menor número de pontos de coleta, durante um ano, tendo-se assim, a avaliação da influência da variação sazonal da água sobre o sistema e sua validação completada.

Uma abordagem anterior, descrita por Johnson (1993), relata a condução de duas fases. Na etapa inicial o sistema é operado sob uma “condição de estresse”, ou seja, mantém-se o sistema abaixo de suas condições normais de operação, pelo período de

quatro a seis meses de monitoramento, a fim de verificar a robustez do sistema. Na etapa subsequente realizam-se testes com o sistema operando em sua normalidade durante o período de no mínimo um ano, assim, constata-se que o sistema produz água dentro das especificações independentemente da sazonalidade microbiológica. Como nesta abordagem o sistema opera sob “condição de estresse” na etapa inicial, não é indicada a condução de uma validação concorrente, tendo em vista o risco associado de não conformidade da água produzida pelo sistema.

O sistema de purificação de águas a ser validado será o instalado na Central de Águas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Devido à necessidade de se realizar uma validação concorrente, pois o sistema já se encontra instalado e em operação, optou-se por seguir as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2005; WHO, 2006), que se aplicam mais ao caso, além de ser mais atual. A seguir, é apresentado o protocolo de validação do Sistema de Purificação de Águas.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

ASSUNTO: Protocolo de Validação do Sistema de Purificação de Água.

I. Objetivo

O objetivo da Validação do Sistema de Purificação de Águas é demonstrar que a água fornecida pelo sistema, atende às especificações (químicas e microbiológicas) para utilização nos laboratórios da Faculdade de Farmácia da UFRGS, para a realização de experimentos. As especificações serão as descritas na Farmacopéia Brasileira, uma vez que esta constitui o compêndio oficial brasileiro, além de determinar um maior número de análises químicas em relação aos compêndios internacionais.

II. Descrição do Sistema de água

O sistema de purificação de águas a ser validado está instalado na Central de Águas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). A água de alimentação é proveniente do sistema de tratamento de água clorada da rede municipal (água de superfície). A água então passa para dois reservatórios de 5000 litros e segue por gravidade até a Central de Águas.

II.1. Sistema de pré-tratamento

A água proveniente dos reservatórios de água passa para a seção de pré-tratamento que é composta dos meios filtrantes descritos abaixo em carcaças de polipropileno:

- a) Filtro retrolavável com redutor de pressão.
- b) Filtro de porosidade 5 μ m com carvão ativado com manômetro.
- c) Filtro de polipropileno de porosidade 1 μ m com manômetro.

A filtração através destes filtros tem por objetivo alimentar o sistema de osmose reversa com água potável que necessita do seguinte pré-tratamento:



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

Tabela 1: Parâmetros da água provida do sistema de pré-tratamento

| Parâmetro | Especificação ou limite de aceitação |
|--|--------------------------------------|
| Pré-filtragem | 5µm e carvão ativado |
| Índice de silte | Máximo 3 |
| Teor Salino | Máximo 2,000 mg/L |
| Teor de Cl | <0,01 mg/l |
| Teor de Mg | <0,05 mg/l |
| Teor de Fé | <0,05 mg/l |
| Gama do valor de pH | 4 – 11 |
| Remoção de 99 % de bactérias e partículas. | - |

II.2. Sistema de Tratamento por Osmose Reversa

A secção de tratamento é composta por um sistema de purificação de águas através de osmose reversa (OR) modelo TKA LAB-UPW do fabricante TKA (Art.Nº 083007-SO).

II.3. Sistema de Armazenamento

A água tratada pelo sistema de Osmose Reversa (OR) é armazenada em um tanque de 75 L incluindo torneira de extração, por onde a água purificada é coletada. O armazenamento e coleta da água purificada ocorrem à temperatura ambiente. A água purificada permanece no tanque de armazenamento por no máximo vinte minutos a cada vinte minutos a bomba de recirculação é acionada e recircula a água no tanque conduzindo-a pela lâmpada de oxidação UV e pelo jogo de cartuchos deionizadores.

A Figura 1 apresenta os componentes do sistema de Osmose Reversa (OR) e do sistema de armazenamento e suas especificações.

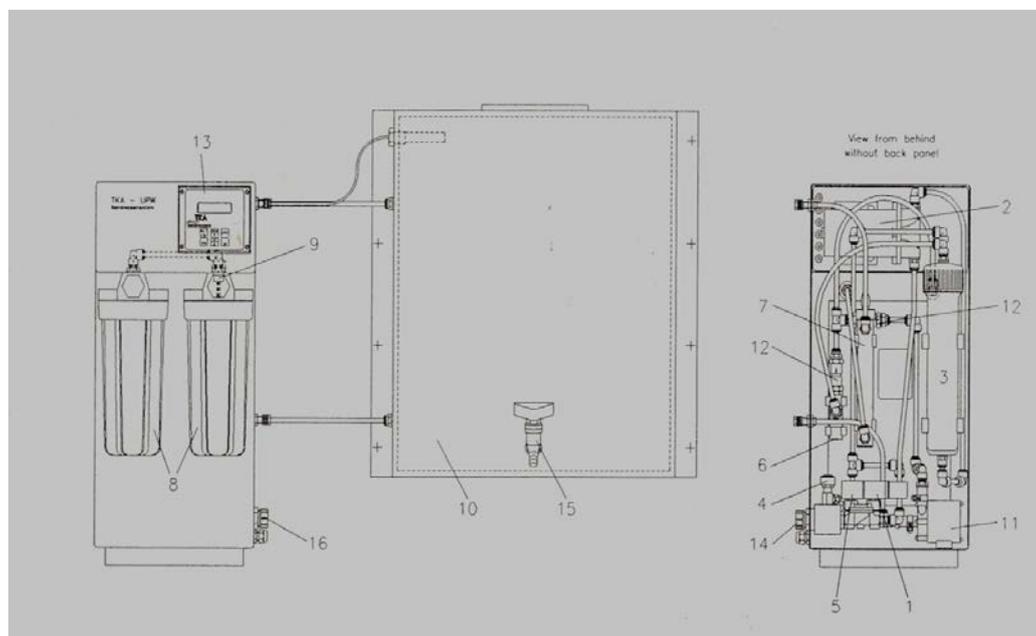


Figura 1: Desenho esquemático do sistema de osmose reversa e do sistema de armazenamento. 1- Válvula solenóide da água de alimentação (Art. N° 15.0003). 2- Bomba auxiliar com transformador (Art. N° 190046). 3- Módulo de osmose reversa composto por: Carcaça 1812 (Art. N° 22.0047) e Membrana de osmose reversa 1812 (Art. N° 22.0046). 4- Válvula reguladora de pressão (Art. N° 15.0060). 5- Válvula solenóide de enxaguamento por jato de água (Art. N° 15.0003). 6- Célula medidora de condutividade (após à OR) (Art. N° 16.0126). 7- Foto-oxidação de UV (Art. N° 25.0011). 8- Conjunto de deionização composto por: Carcaça de filtro (Art. N° 06.5310) e Jogo de cartuchos permutador de íons e resina de adsorção (Art. N° 09.3011). 9- Célula de medição de condutividade da água purificada (Art. N° 16.0126). 10- Tanque de 75 litros, incluindo jogo de montagem na parede (Art. N° 06.5075). 11- Bomba de recirculação (Art. N° 19.0028). 12- Válvula de controle (Art. N° 15.0009). 13- Controle por microprocessador (Art. N° 16.0181). 14- Entrada de água provida do sistema de pré-tratamento. 15- Saída da água purificada: Torneira de extração. 16- Saída 3/4" do concentrado.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

II.4. Princípio de Funcionamento do Sistema de Osmose Reversa

A água de alimentação provinda do sistema de pré-tratamento entra no sistema com pressão máxima de 6 Bar. A válvula solenóide da água de alimentação (Figura 1-1) permanece fechada quando o sistema está no modo de espera ou parado para impedir que a água de alimentação passe pela membrana e transborde no tanque de armazenamento. A membrana semi-permeável (Figura 1-3) retém 96% dos sais dissolvidos e 99% das bactérias e dos sólidos suspensos na água de alimentação. A água purificada passa agora através das fases de tratamento duplo (Figura 1- 7 e 8) e é recolhida no tanque de armazenamento (Figura 1-10). Os sais e outros elementos rejeitados são eliminados do sistema através do fluxo do “concentrado”. A célula medidora da condutividade (Figura 1-6) mede a condutividade da água purificada (após os jogos de cartuchos (Figura 1-7 e 8) o que é visualizado no menu de controle do microprocessador (Figura 1-13). A bomba de recirculação (Figura 1-11) é acionada a cada a cada vinte minutos e recircula a água no tanque conduzindo-a pela lâmpada de oxidação UV (Figura 1- 7) e pelo jogo de cartuchos deionizadores (Figura 1-8).

Um desenho de montagem do sistema de tratamento completo segue na Figura 2.

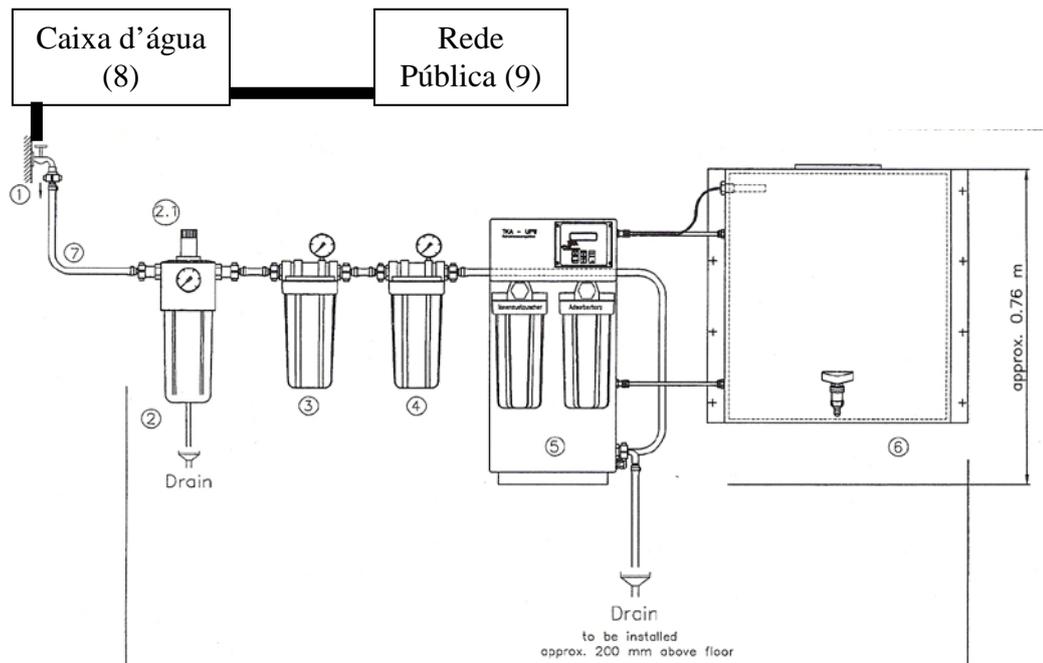


Figura 2: Desenho esquemático do Sistema de Purificação de águas e suas especificações. 1- Água de alimentação conexão 3/4" (pressão mínima: 2 bar). 2- Filtro retrolavável (Art. N° 11.5999). 2.1- Redutor de pressão (Art. N° 11.5998). 3- Pré-filtro de 5µm + carvão ativado (Art. N° 06.5201) com um manômetro (Art. N° 06.5311). 4- Filtro de polipropileno de porosidade 1 µm (Art. N° 06.5101) com um manômetro (Art. N° 06.5311). 5- Equipamento de Osmose reversa TKA-HPW, 220V – 100W (Art. N° 083007-SO). 6- Tanque de armazenamento de capacidade 75 L (Art. N° 11.5996). 7- Kit de instalação (Art. N° 11.5994). 8- Caixa de água de 5.000 L. 9- Rede pública de abastecimento.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

III. Qualificação da Instalação (IQ)

A fase da Qualificação da Instalação (IQ) está associada à verificação da instalação dos equipamentos de acordo com as especificações do fabricante, além da calibração dos instrumentos e o estabelecimento de um programa de manutenção preventiva (Johnson, 1993). A Tabela 2 apresenta as especificações do sistema de purificação de águas e as ações que se fazem necessárias para efetuar a qualificação.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

Tabela 2: Especificações fornecidas pelo fabricante e atividade a ser realizada para qualificar a instalação.

| Especificação | Parâmetro especificado em manual | Atividade a ser realizada para qualificar a instalação. |
|---|---|--|
| Tensão Elétrica | 127/220V, 60Hz. | Registro de Calibração do estabilizador |
| Potência Elétrica | 0,1 Kw | Verificação e registro |
| Temperatura ambiente | +2°C a +35°C | Registro do monitoramento da temperatura. |
| Pressão do permeado | 0 bar | Verificação e registro |
| Pressão operacional | 6 bar, máx. | Registro da verificação da pressão da água de alimentação. |
| Temperatura de alimentação | +1°C a +30°C | Registro da verificação de temperatura. |
| Pressão da água de alimentação | 2 a 6 bar | Registro da verificação da pressão da água de alimentação |
| Calibração dos controles ao longo do processo. | Condutivímetro e manômetro | Registro das calibrações realizadas. |
| Treinamento dos Operadores | -- | Realização e registro de treinamento. |
| Programa de Manutenção Preventiva | Enxágüe e desinfecção dos tanques de estocagem, tubulações e carcaças (anualmente). | Elaboração do POP de enxágüe e desinfecção. |
| Capacidade de carga das paredes ou chão. | -- | Registros da verificação da instalação |
| Tubulação de Drenagem de 1.1/2", livre para o esgoto. | -- | Registro da verificação da Instalação |
| Espaço de trabalho suficiente. | -- | 6,4 m ² |
| Conexão água de alimentação de 3/4" (com registro). | -- | Registro da verificação da instalação |
| Ponto de Coleta do sistema de pré-tratamento. | -- | Instalação de registro na entrada da água provinda do pré-tratamento |



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

IV. Qualificação da Operação (OQ)

Esta etapa está relacionada à garantia de que cada componente esteja funcionando de acordo com o especificado. As ações a serem realizadas na fase de qualificação da operação seguem na tabela 3.

Tabela 3. Ações a serem realizadas na fase de Qualificação da Operação (Johnson, 1993).

| Ação | Atividade a ser realizada |
|--|--|
| 1. Preencher o sistema com água e reparar quaisquer fugas e substituir válvulas ou vedações defeituosas. | Verificação de vazamentos e registro da realização de manutenção por pessoal autorizado. |
| 2. Verificar o bom funcionamento das válvulas e controles ao longo do processo. | Calibração dos Manômetros e Condutivímetro do tanque de armazenamento. |
| 3. Registrar a realização da sanitização da caixa de água e da distribuição do sistema. | Realização da Sanitização e seu Registro. |
| 4. Elaboração de POPs que descrevem os procedimentos de ligar, desligar e sanitizar os equipamentos e o sistema. | Seguem em anexo B. |
| 5. Verificação da variação da vazão de água em comparação as especificações do fornecedor. | Protocolo de Serviço (PS001) Anexo C. |
| 6. Avaliar a produção nominal do sistema. | 7 L/h a 15°C |
| 7. Avaliar a eficiência do sistema de pré-tratamento. | Através da Fase 1 de validação se avaliará a eficiência do sistema de pré-tratamento. |

V. Process validation (PV)

Após a realização das três primeiras qualificações, será necessário realizar testes que comprovem que o sistema realiza a purificação da água da maneira a que se propõe. Para realizar essa tarefa, como descrito anteriormente, segue-se a abordagem da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2005) que determina três fases para a validação.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

V.1. Plano de amostragem

V.1.1. Pontos de amostragem

A tabela 4 descreve os pontos de coleta, sua localização e a especificação do tipo de água.

Tabela 4. Pontos de validação, localização e suas especificações de avaliação.

| Número | Local | Tipo de água |
|--------|---|--------------------------|
| 1 | Entrada do sistema de purificação de água (torneira da pia) | Água potável |
| 2 | Água de alimentação da osmose reversa | Água potável não clorada |
| 3 | Ponto de coleta da água purificada | Água purificada |

V.1.2. Testes Requeridos e Critério de Aceitação

Os testes requeridos e seus critérios de aceitação estão descritos nas tabelas 4 e 5. Os testes para Água Purificada serão realizados de acordo com a Farmacopéia Brasileira, 4ª edição (F. Bras. IV, 2005) e para água potável de acordo com os limites estabelecidos na Portaria 518/04 do Ministério da Saúde.

V.1.2.1. Água Potável

Tabela 5. Critérios de Aceitação para água potável.

| Testes Microbiológicos | Especificação |
|------------------------------|-------------------------|
| Contagem Heterotrófica Total | $\leq 500\text{UFC/MI}$ |
| Patógenos | Ausência de Coliformes |
| Testes Químicos | Especificação |
| Cor | $< 15\text{UH}^*$ |
| Cloro | 0,2 a 0,5 ppm |
| pH | 6,0 a 9,5 |
| Turbidez | $< 5\text{UT}^{**}$ |

* Unidade Hazen (mg Pt-Co/L). ** Unidade de turbidez.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

V.1.2.2. Água Purificada

Tabela 6. Critérios de Aceitação para água purificada.

| Testes Microbiológicos | Especificação |
|-------------------------------|---|
| Contagem Heterotrófica Total | ≤ 100UFC/mL |
| Patógenos | Ausência de <i>coliformes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e <i>E. Coli</i> termotolerantes. |
| Testes Químicos | Especificação |
| Acidez ou Alcalinidade | Cumpra o Teste* |
| Amônio | No máximo 0,2 ppm |
| Aparência | Líquido incolor, límpido, insípido e inodoro. |
| Cálcio e Magnésio | Cumpra o Teste* |
| Cloretos | Cumpra o Teste* |
| Condutividade | No máximo 2,1 µS/cm. |
| Metais Pesados | No máximo 0,1 ppm |
| Nitratos | No máximo 0,2 ppm |
| pH | 5 -7 |
| Resíduo por evaporação | No máximo 0,001% |
| Substâncias Oxidáveis | Cumpra o Teste* |
| Sulfatos | Cumpra o Teste* |

* Os testes serão realizados de acordo com a Farmacopéia Brasileira, 4ª edição (F. Bras. IV, 2005).

V.1.3. Cronograma de Amostragem

Para a Fase 1 da validação, serão realizados testes químicos e biológicos para todos os pontos de amostragem durante três semanas em três períodos de cinco dias. Após a conclusão satisfatória dessa fase, se realizará a Fase 2 de validação, fase em que a água produzida pode ser utilizada. Nesta fase deve-se realizar novamente, e diariamente, todos os testes químicos e biológicos para todos os pontos de amostragem durante quatro semanas em quatro períodos de cinco dias. Para a Fase 3 de validação serão realizados os mesmos testes químicos e microbiológicos para todos os pontos de amostragem, semanalmente, durante um ano. O cronograma dos pontos de amostragem segue na tabela 7.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

Tabela 7. Cronograma de validação.

| Fase de Validação | Ponto de Amostragem | Período de Análise | Frequência de Análise | Tipo de Testes a Realizar |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 1 | 2 Semanas | Três períodos de 5 dias | Água Potável |
| 1 | 2 | 2 Semanas | Três períodos de 5 dias | Água potável não clorada |
| 1 | 3 | 2 Semanas | Três períodos de 5 dias | Água Purificada |
| 2 | 1 | 3 Semanas | Quatro períodos de 5 dias | Água Potável |
| 2 | 2 | 3 Semanas | Quatro períodos de 5 dias | Água potável não clorada |
| 2 | 3 | 3 Semanas | Quatro períodos de 5 dias | Água Purificada |
| 3 | 1 | 1 Ano | Semanal | Água Potável |
| 3 | 2 | 1 Ano | Semanal | Água potável não clorada |
| 3 | 3 | 1 Ano | Semanal | Água Purificada |

V.2. Fase 1

Período de testes de três semanas em três períodos de cinco dias para monitoramento do sistema intensivamente, durante este período o sistema deve operar continuamente sem falhas ou desvios de qualidade.

Para essa fase serão realizados os seguintes testes:

- Realizar testes químicos e microbiológicos de acordo o plano de amostragem.
- Desenvolver faixas de operação adequadas.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

- Desenvolver e finalizar procedimentos de operações, limpeza, desinfecção e manutenção.
- Demonstrar a produção e entrega da água na qualidade e quantidade exigida.
- Usar e aperfeiçoar os POPs de operação (ver anexo), manutenção, desinfecção e solução de problemas.
- Verificar alertas provisórios e ações de níveis.
- Desenvolver e refinar procedimentos de testes de não conformidade.

V.3. Fase 2

Outro período de testes de quatro semanas em quatro períodos de cinco dias a ser realizado de maneira mais intensiva, através de um acompanhamento dos POPs aperfeiçoados após a conclusão da Fase 1. O sistema de amostragem é idêntico ao da fase inicial e água pode ser utilizada para a fabricação durante essa fase. O sistema deve:

- Demonstrar a produção e entrega da água na qualidade e quantidade exigida, quando o sistema é operado de acordo com os POPs.
- Demonstrar que o sistema está sob controle.

V.4. Fase 3

Esta fase será executada por no mínimo um ano após a conclusão satisfatória da fase dois, a água pode ser usada para a fabricação durante esta fase produção que tem os devidos fins e características:

- Demonstrar que o sistema está sob controle durante um longo período de tempo garantindo que as variações sazonais foram avaliadas.
- Locais de amostra, frequência de amostras e testes devem ser reduzido ao padrão de rotina normal (semanalmente).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

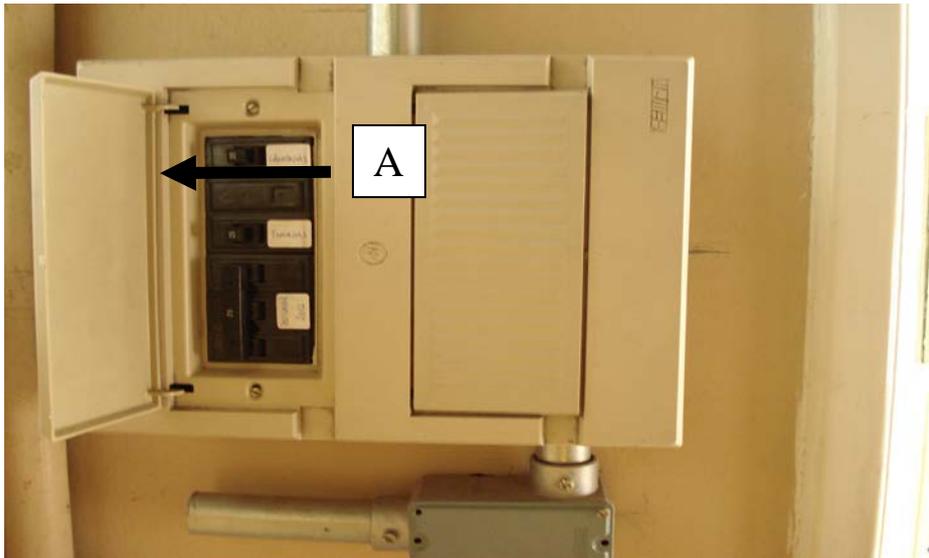
FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

| | | | |
|------------|--------------------|----------------------|------------|
| POP n°:001 | Versão: 06/11/2007 | Validade: 06/11/2008 | Página 1/4 |
|------------|--------------------|----------------------|------------|

Procedimento Operacional Padrão 001:

Instruções de Uso do Sistema de Purificação de Água

| |
|--|
| 1 Objetivo: Orientar a operação do Sistema de Purificação de Água. |
| 2 Aplicação: Ao pessoal responsável pela operação e monitoramento do Sistema de Purificação de Água. |
| 3 Materiais Necessários: Protocolo de Serviço (PS 001) Protocolo de Manutenção (PM 001) Protocolo de Produção de Água Purificada (PP 001) |
| 4 Cuidados Especiais: Verificar se o aparelho está limpo e adequado a sua utilização. Verificar a temperatura e umidade do ambiente. Verificar a temperatura da água de alimentação. Verificar a pressão da água de alimentação. |
| 5 Procedimento: 5.1 Ligar o Disjuntor (A) que alimenta a Central de Águas. |
|  |

| | | |
|----------------|---------------|--------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Responsável: |
| Data: | Data: | Data: |



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

POP n°:001

Versão: 06/11/2007

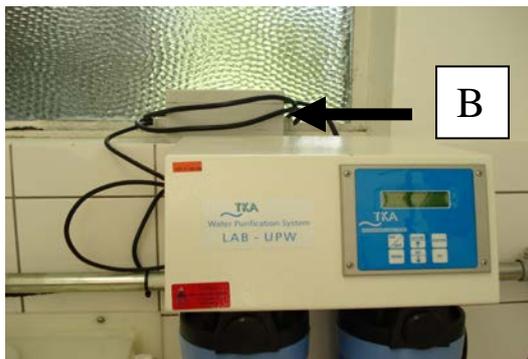
Validade: 06/11/2008

Página 2/4

Procedimento Operacional Padrão 001:

Instruções de Uso do Sistema de Purificação de Água

5.2 Ligar o Estabilizador (B) de energia que alimenta o aparelho de Osmose Reversa.



5.3 Abrir o registro (C) da água de alimentação.



5.4 Verificar os parâmetros do item *Cuidados Especiais* e anotá-los no *Protocolo de Serviço* (PS 001).

| | | |
|----------------|---------------|--------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Responsável: |
| Data: | Data: | Data: |



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

POP n°:001

Versão: 06/11/2007

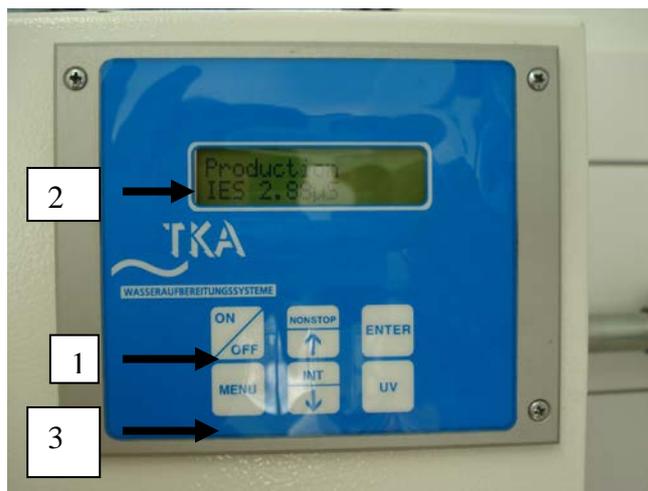
Validade: 06/11/2008

Página 3/4

Procedimento Operacional Padrão 001:

Instruções de Uso do Sistema de Purificação de Água

5.5 Acionar a tecla ON/OFF (1)



5.6 Visualizar no display (2) “*Cleaning*” - referente à operação do sistema de enxágue que entra automaticamente em operação.

5.7 Visualizar no display (2) “*Production*” (produção) - referente à operação do sistema de Osmose Reversa.

5.8 Após 2 minutos de produção, acionar a tecla MENU (3) duas vezes para verificar a condutividade da água de produção. Caso visualize a mensagem “Error-CP”, páre a produção e despreze a água do tanque, abrindo o registro do ponto de coleta de água purificada (D).

5.9 Quando o tanque de armazenamento estiver cheio ocorrerá outro enxágue automático e no display (2) aparecerá a mensagem “*Cleaning*”.

5.10 Completando-se este ciclo, o aparelho entra em modo de operação “*Stand by*”, sendo visualizado no display (2) a mesma mensagem “*Stand by*”.

| | | |
|----------------|---------------|--------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Responsável: |
| Data: | Data: | Data: |



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

POP n°:001

Versão: 06/11/2007

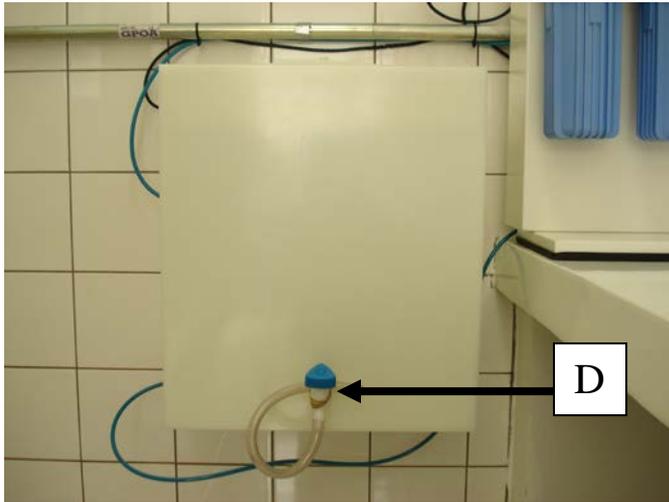
Validade: 06/11/2008

Página 4/4

Procedimento Operacional Padrão 001:

Instruções de Uso do Sistema de Purificação de Água

5.11 Retire a Água Purificada do tanque de armazenamento abrindo o registro do Ponto de Coleta (D).



5.12 Ao final da produção, acionar a tecla ON/OFF (1), desligar o Estabilizador de energia (B) e fechar o registro da água de alimentação (C) e o disjuntor da Central de Águas (A).

5.13 Anotar o valor final produzido no Protocolo de Produção de Água Purificada.

6 Observações:

Limpeza: Mensal

Manutenção: Realizada pelo fabricante sempre que constatado que fora dos parâmetros.

| | | |
|----------------|---------------|--------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Responsável: |
| Data: | Data: | Data: |



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

Av. Ipiranga, 2752 – Bairro Santana – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS

Telefone: (51) 3308 5090 – E-mail: facfar@farmacia.ufrgs.br

| | | |
|------------------|--------------------|----------------------|
| Protocolo n°:004 | Versão: 06/11/2007 | Validade: 06/11/2008 |
|------------------|--------------------|----------------------|

Resultados da Validação do Sistema de Purificação de Água

Água Purificada

| DATA | | | | | | |
|------------------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|
| PONTO DE COLETA | | | | | | |
| Testes Microbiológicos | Especificação | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ |
| Contagem Heterotrófica Total | ≤ 100UFC/mL* | | | | | |
| Patógenos | Ausência de <i>coliformes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> . | | | | | |
| Testes Químicos | Especificação | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ |
| Acidez ou Alcalinidade | Cumpre o Teste* | | | | | |
| Amônio | No máximo 0,2 ppm* | | | | | |
| Aparência | Líquido incolor, límpido, insípido e inodoro.* | | | | | |
| Cálcio e Magnésio | Cumpre o Teste* | | | | | |
| Cloretos | Cumpre o Teste* | | | | | |
| Condutividade | No máximo 2,1 µS/cm.* | | | | | |
| Metais Pesado | No máximo 0,1 ppm | | | | | |
| Nitratos | No máximo 0,2 ppm* | | | | | |
| pH | 5 -7* | | | | | |
| Resíduo por evaporação | No máximo 0,001%* | | | | | |
| Substâncias Oxidáveis | Cumpre o Teste* | | | | | |
| Sulfatos | Cumpre o Teste* | | | | | |

* Os testes serão realizados de acordo com a Farmacopéia Brasileira, 4ª edição (F. Bras. IV, 2005).

| | | |
|----------------|---------------|--------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Responsável: |
| Data: | Data: | Data: |

4 Considerações finais e perspectivas

Ao longo do tempo, a importância da validação de processos para a Garantia da Qualidade foi sendo melhor compreendida pelo segmento farmacêutico e com isso foi contemplada pelos órgãos reguladores e aplicada pelos profissionais deste segmento.

Se a validação está bem definida e é amplamente compreendida, como pôde ser observado pelo número de trabalhos e legislações revisados neste trabalho, um dos desafios que se apresentam atualmente consiste em ampliar o entendimento de como realizá-la, na prática. A proposição de um protocolo para a validação de um processo de purificação de água teve como um de seus objetivos, exemplificar esta tarefa e, assim, auxiliar na elaboração de outros protocolos. Assim, como perspectiva deste trabalho, espera-se fornecer subsídio à validação de outros processos farmacêuticos, de purificação de água, ou mesmo outros.

Isto porque embora cada processo possua aspectos específicos, os quais devem ser cuidadosamente avaliados durante a validação, o entendimento e aplicação adequados da terminologia relacionada à validação auxiliam na condução de uma validação adequada e bem documentada.

5 Referências

ALEEM, H.*; ZHAO, Y.; LORD, S.; MCCARTHY, T.; SHARRATT, P. N. Pharmaceutical process validation: an overview. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part E: Process Mechanical Engineering*, v. 217, p.141 – 150, 2002.

ALENCAR J. R. B.*; Pinto, P. M. D. V.; Neto, P. P. V.; Oliveira, A. T. C.; Medeiros, F. P. M.; Ramos, S. V. V.; Rolim, P. J. N. Strategy in pharmaceutical process validation of purified water. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 85, n.3, p.85-88, 2004a.

ALENCAR*, J.R.B.; Souza, M. B. J.; Rolim, P. J. N.; Lopes, C. E. Uso de controle estatístico de processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.85, n.3, p.115-119, 2004b.

ALENCAR, J. R. B., CLEMENTINO, M. R. A.; ROLIM P. J. N., Cleaning validation of equipments in medicines industry strategy to select the “worst case”. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.87, n 1, p.13-18, 2006.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. *Guias relacionados à garantia de qualidade*. Brasília, 2006. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/inspecao/guias_qualidade.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC nº 210, de 04.08.2003, D.O.U. de 14.08.2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22321&word=>>>. Acesso em: 30 set. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC nº 67, de 08.10.2007, D.O.U. de 09.10.2007. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=28806&word=>>>. Acesso em: 30 nov. 2007.

BRASIL. Ministério de Estado da Saúde, Portaria nº 518, de 25.03.2004, D.O.U. de 26.03.2004. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22322&word>>. Acesso em: 30 set. 2007.

CASTILLA, B.; SENA, F. J. Validation documentation. *Journal of Validation Technology*, v.7, n. 2, p. 166-123, 2001.

DA ROSA, P.S. *Diagnóstico e avaliação da qualidade microbiológica da água na Faculdade de Farmácia*. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

EMEA - European Agency for Evaluation of Medicinal Products. *Note for guidance on process validation*. London, 2001. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/084896en.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2007.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p.V.2.24.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Fascículo 6. p.263.

FDA – Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry Powder Blends and Finished Dosage Units — Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment*. Rockville, 2003. Disponível em: <<http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/5831dft.htm>>. Acesso em: 12 nov. 2007.

FDA – Food and Drug Administration - Division of Manufacturing and Product Quality (HFN-320). Center for Drugs and Biologics. *Guidelines on general principles of process validation*. Rockville, 1987. Disponível em: <<http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/pv.htm>>. Acesso em: 12 nov. 2007.

GUAZZARONI, M.; YIIN, B.; YU, J.L. Application of total organic carbon analysis for cleaning validation in pharmaceutical manufacturing. *American Biotechnology Laboratory*, v. 16, n. 10, p. 66-67, 1998.

HAIDER, S. I., *Validation standard operating procedures: a step-by-step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries*. 2. ed. Boca Raton: CRC, 2002.

HELLE, M. R. *; YLIRUUSI, J.; MANNERMAA J. P. A literature review of pharmaceutical process validation. *Pharmaceutical Technology Europe*. Part 3, v.15, p. 52-57, 2003.

HOFMANN, K. L. *Sterile products validation*. In: NASH, R. A.; BERRY, I.R. *Pharmaceutical process validation*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1993. p. 103.

JEATER, J. P.; CULLEN, L. F.; PAPARIELLO, G.J. *Organizing for validation*. In: NASH, R. A.; BERRY, I.R. *Pharmaceutical process validation*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1993. p. 9.

JOHNSON, W. M. *Validation of water system for sterile and nonsterile products*. In: NASH, R. A.; BERRY, I.R. *Pharmaceutical process validation*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1993. p. 299 - 317.

KIEFFER*, R.G. Validation and the human element. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, v.52, n.2, p.52-54, 1998.

LE HIR, A. *Noções de farmácia galênica*. 6. ed. São Paulo: Organização Andrei, 1997. p. 137-138.

LeBLANC, D. A. Establishing scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products. *Pharmaceutical Technology*, 1998. Disponível em: <www.advanstar.com>. Acesso em: 30 set. 2007.

LOFTUS, B. T. *The Regulatory basis for process*. In: NASH, R. A.; BERRY, I.R. *Pharmaceutical process validation*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1993. p. 2 - 32.

LORD*, S.V.; MCCARTHY, T.; ALEEM, H.*; ZHAO, Y.; SHARRATT, P. N. Reinterpreting validation. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part E: Process Mechanical Engineering*, v. 217, p.287- 292, 2003.

MCCOLMICK, P. Y.; CULLEN, L. F. *Cleaning validation*. In: NASH, R. A.; BERRY, I.R. *Pharmaceutical process validation*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1993. p. 319 - 322.

NASH, R. A. *Introduction*. In: NASH, R. A.; BERRY, I.R. *Pharmaceutical process validation*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1993.

PIC/S - Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. *Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation*. Genebra, 2004. Disponível em: <http://www.newwayz.co.nz/refmaterial/pics_pi006_2VMP.pdf>. Acesso em: 30 set. 2007.

TKA WASSERAUFBEREITUNGSSYSTEME GMBH. *Operating instructions TKA LAB – UPW. Article n° 08.3007-SO*. Niederelbert, 2001.

WHO – World Health Organization. *Supplementary guidelines on good manufacturing practices (GMP): validation*. Genebra, 2005. p. 22-23. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Validation_QAS_055_Rev2combined.pdf>. Acesso em: 30 set. 2007.

WHO – World Health Organization. *Supplementary training modules on good manufacturing practice, water for pharmaceutical use. Part 1: introduction and treatment*. Genebra, 2001. Disponível em: <<ftp://ftp.who.int/medicines/GMP/gmptrainsuplmt/Water01.ppt>>. Acesso em: 30 set. 2007.

WHO – World Health Organization. *Supplementary training modules on good manufacturing practice, water for pharmaceutical use. Part 2: water purification engineering*. Genebra, 2001. Disponível em: <<ftp://ftp.who.int/medicines/GMP/gmptrainsuplmt/Water02.ppt>>. Acesso em: 30 set. 2007.

WHO – World Health Organization. *Supplementary training modules on good manufacturing practice, water for pharmaceutical use. Part 3: inspection of water systems*. Genebra, 2001. Disponível em: <<ftp://ftp.who.int/medicines/GMP/gmptrainsuplmt/Water03.ppt>>. Acesso em: 30 set. 2007.

WHO – World Health Organization. *Who good manufacturing practices: water for pharmaceutical use*. Genebra, 2005. (Technical Report Series, n. 929. Anexo 3).

WHO – World Health Organization. *Who Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations*. Genebra, 2006. p. 125 – 126. (Technical Report Series, n. 937. Anexo 4. Apêndice II). Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf#page=359>. Acesso em: 01 dez. 2007.