

Revalidação de um sistema de tratamento de água: ações estratégicas da garantia da qualidade em uma indústria farmacêutica

Water treatment system revalidation: quality assurance strategic actions in a pharmaceutical plant

André Santos da Silva¹, Alexandre de Almeida Lopes Severo², Renato Celso Calógeras Dutra², Ricardo Galindo Paes de Lira², Maria Roseane dos Anjos Clementino³ & André Luis Menezes Carvalho³

RESUMO – Na indústria farmacêutica, o processo de validação faz parte das ações da Garantia de Qualidade (GQ). No tocante ao sistema de tratamento de água, foram utilizadas algumas Ferramentas da Qualidade (FQ) como estratégias para identificação de não-conformidades (Hishikawa) e para sua prevenção/correção (5W1H). Desse modo, ajusta-se o sistema às especificações legalmente exigidas para o tipo de água utilizada (potável e purificada). O tipo de validação utilizado foi à revalidação, conforme a RDC n.º. 210, Guia de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (ANVISA, 2003) e a metodologia baseou-se em Salazar (1998). Os resultados obtidos - após as intervenções estratégicas da GQ, durante o período de um ano - foram positivos. Todos os parâmetros adotados obtiveram valores dentro das especificações exigidas. Desse modo, as FQ foram estratégias efetivas no processo de validação do sistema de tratamento de água, uma vez que sistematizou o processo de melhoria contínua, bem como, o treinamento aos colaboradores sensibilizou-os para o cumprimento dos procedimentos adotados.

PALAVRAS-CHAVE – Validação, tratamento de água, Ferramentas da Qualidade.

SUMMARY – In the Pharmaceutical Industry, the validation process being part of the Quality Assurance (QA). Regarding the water treatment system, some Quality Tools (QT) is used as strategies to identify noncompliance (Hishikawa) and to it's prevent/correct (5W1H). Thus, the system is adapted to the legally required specifications to the water type used (drinkable and purified). The validation type used is the revalidation as accorded by the Collegiate Board Resolution, RDC N.º. 210, and Good Manufacturing Practices Guide for Drugs (ANVISA [National Health Surveillance Agency], 2003), as well, the methodology based on Salazar (1998). The results obtained (after strategic interventions from QA) during the period were positive. All the parameters adopted had values within the specifications required. Thus, the QT were effective strategies in the validation water treatment system process, since it systematized the continuous improvement process, as well as, to employees training makes them committed to the procedures adopted.

KEYWORDS – Validation, water treatment, Quality Tools.

INTRODUÇÃO

A água é um insumo indispensável e de relevante importância para a indústria farmacêutica, devendo ser analisada em sua composição, pois, se trata de um solvente universal que pode conter algumas substâncias que comprometeriam, não somente a qualidade dos medicamentos, mas também, a vida útil dos sistemas de tratamento de água (Rigolin, 2004). Essas substâncias ou contaminantes encontrados na água podem ser divididas em 5 classes:

- compostos inorgânicos dissolvidos,
- compostos orgânicos dissolvidos,
- bactérias e pirogênios,
- material particulado, e

- gases dissolvidos.

De acordo com Muradian Filho (2004), é importante conhecer esses contaminantes e sua origem para removê-los eficazmente, através da combinação de tecnologias apropriadas.

Os métodos tecnológicos mais comuns de remoção ou eliminação dos contaminantes da água são: abrandamento, adsorção em carvão ativado, destilação, deionização, eletrodeionização (EDI), filtração, fotoxidação (Radiação UV) e osmose reversa (OR). Segundo Veneranda (2004), nenhuma tecnologia utilizada isoladamente é capaz de remover efetivamente todos os tipos de contaminantes, logo, é necessário o desenvolvimento de combinações tecnológicas para o tratamento de água.

A combinação dos diferentes métodos de tratamento

Recebido em 26/12/2007

¹Farmacêutico/Habilitação em Indústria, Universidade Federal de Pernambuco/UFPE

²Farmacêutico, Laboratório LAPON Química e Natural Ltda, Limoeiro/PE

³Farmacêutico(a), Mestre em Ciências Farmacêuticas/UFPE

e/ou obtenção de água dar lugar aos distintos sistemas de tratamento de uso freqüente na Indústria Farmacêutica com o objetivo de obter uma água que se ajuste plenamente às especificações legalmente exigidas em função da sua utilização (Salazar, 1998). Na indústria farmacêutica os três principais tipos de água utilizada são: água potável, água purificada e água para injetáveis. Estes diferentes tipos de água se distinguem entre si por seus graus de pureza, determinados pelos parâmetros físico-químicos, microbiológicos e biológicos (Salazar, 1998).

Atualmente no Brasil, os parâmetros de controle da água potável estão definidos na Portaria nº 518, de 25 de março de 2004, do Ministério da Saúde. No tocante às especificações estabelecidas para a água purificada e para injetáveis, estas encontram-se definidas nas farmacopéias adotadas pelo Ministério da Saúde.

De acordo com a Resolução RDC nº. 210, de 04 de agosto de 2003, Guia de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF), conforme seu Anexo I: "Todos os equipamentos, incluindo os esterilizadores, os sistemas de filtração de ar e os sistemas de produção de água, devem ser submetidos a um plano de manutenções periódicas, validação e monitoramento".

Validação é o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema, realmente conduza aos resultados esperados (Brasil, 2003). Esta ação é parte integrante da Garantia da Qualidade (GQ) e deve ser conduzida de acordo com protocolos pré-definidos (Protocolo de Validação - PV). Os PV são procedimentos detalhados de todas as etapas de execução da atividade de validação, incluindo os critérios de aceitação para a aprovação de uma operação ou de uma parte, devidamente planejada através de um Plano Mestre de Validação (PMV), cujos resultados se encontram registrados no Relatório de Validação (Brasil, 2003). Nesse contexto, o processo de validação pode ser classificado nos seguintes tipos: prospectiva, concorrente ou simultânea, retrospectiva e revalidação.

Ferramentas da qualidade (FQ) são mecanismos que possibilitam a melhoria contínua dos processos. Dentre outras ferramentas, podemos citar: diagrama de Hishikawa, histogramas, diagramas de dispersão, estratificação. Autores da qualidade, como Juran (1990), Hishikawa (1994) e Deming (1997) ressaltam as melhorias como fundamentais. Segundo Hishikawa (1984), a documentação do sistema de gestão da qualidade permite a comunicação do propósito e a consistência da ação, sendo a base para melhoria da qualidade dos requisitos do cliente.

O objetivo do presente trabalho foi revalidar o sistema de tratamento de água em uma indústria farmacêutica, utilizando ferramentas da GQ para identificar as não-conformidades, promover a otimização do processo de tratamento da água e o atendimento às exigências legais e sanitárias.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado na Indústria Farmacêutica Lapon Química e Natural Ltda., localizada no município de Limoeiro-PE, no período compreendido entre Julho de 2006 e Julho de 2007. A referida indústria foi fundada em 1990 e atualmente produz medicamentos fitoterápicos, oficinais e similares.

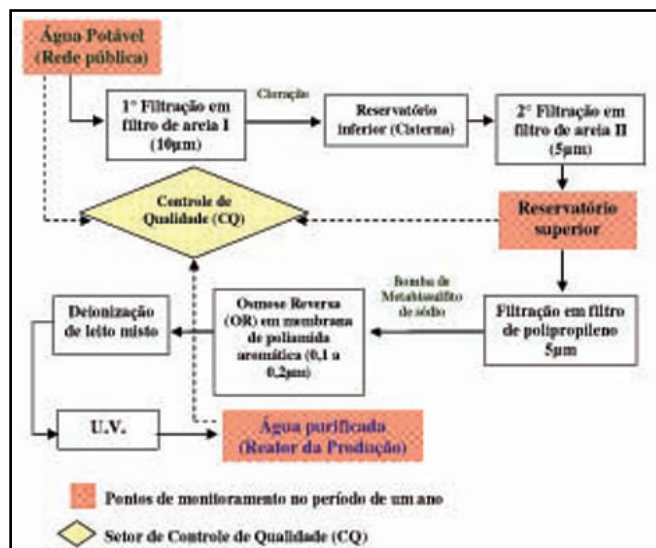


FIG. 1 - Fluxograma do processo de tratamento de água e seus pontos críticos na indústria farmacêutica Lapon Química e Natural Ltda.

TABELA I
Parâmetros de controle da água potável e purificada adotados pela indústria farmacêutica, de acordo com os limites estabelecidos pela legislação vigente

Parâmetros adotados para a análise da água	Limites para água potável	Limites para água purificada
Físico-químico		
• Características físico-químicas	Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro	Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro ⁽²⁾
• pH	6,0 a 9,5 ⁽¹⁾	5,0 a 7,0 ⁽²⁾
• Condutividade	< 600 µS*	1,3 µS/cm (25°C) ⁽²⁾
• Cloreto	< 250 mg/L ⁽¹⁾	Ensaio de pureza ⁽²⁾
• Cloro residual livre	0,2 a 2,0 mg/L ⁽¹⁾	-
Microbiológico		
• <i>Escherichia coli</i>	Ausência em 100 mL ⁽¹⁾	Ausência em 100 mL ⁽²⁾
• Coliformes totais	Ausência em 100 mL ⁽¹⁾	Ate 100 UFC ⁽²⁾

Nota: ¹Portaria nº. 518/04; ²F. Bras. IV 2005; *Parâmetro não exigido pela legislação.

Essa empresa adota métodos tecnológicos para o tratamento da água como: filtração, de cloração com metabisulfito de sódio, OR, deionização de leito misto e fotoxidação. A Figura 1 representa o fluxograma do sistema de tratamento da água da referida indústria e os pontos críticos adotados.

Inicialmente, a água de abastecimento (potável) oriunda da rede pública é filtrada por um filtro de areia com porosidade de 10 µm e armazenada em cisterna. Os parâmetros microbiológicos são avaliados e ocorre a cloração de acordo com a necessidade. Este pré-tratamento antecede a etapa de purificação da água.

A legislação utilizada no processo de revalidação do sistema de tratamento de água foi a RDC nº. 210, de 04 de agosto de 2003. E, os parâmetros de controle foram baseados pela Portaria nº 518 para a água potável e Farmacopéia Brasileira, 4ª edição, para água purificada (Tabela I).

Foram avaliados, através de registros anteriores, os resultados microbiológicos e físico-químicos retrospectivos referentes à água purificada e potável, entre janeiro

de 2006 e Junho de 2006. Identificaram-se as possíveis causas das não-conformidades pelo método de Hishikawa (1994) e as ações corretivas/preventivas realizadas através do plano de ação 5W1H (Stachelski, 2001).

O tipo de validação aplicada neste trabalho foi à revalidação, uma vez que houve mudanças no processo, atualizações dos procedimentos, além de modificação e manutenção dos equipamentos. O processo de revalidação fundamentou-se na metodologia de Ramón Salazar (1998) o qual propõe a validação do sistema de tratamento de água em duas etapas de qualificação, com elaboração do Protocolo de Validação como documento básico inicial. A primeira etapa refere-se à Qualificação de Desenho (QD) e a segunda etapa a de Qualificação de Funcionamento do sistema (QF).

No protocolo de QD foram descritas todas as etapas do sistema de tratamento da água, os requerimentos legais vigentes exigidos, as especificações de processo, o funcionamento do sistema e dos equipamentos, além de elaboração de fluxogramas e definição dos pontos de coletas e suas freqüências. No protocolo de QF, que tem por objetivo verificar a uniformidade e fidelidade do sistema de tratamento de água, foram revisados todos os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) relativos ao sistema de tratamento, os métodos analíticos utilizados, os pontos de amostragem e os critérios de análise. Além dos certificados de calibração e apresentação dos resultados microbiológicos e físico-químicos retrospectivos em forma de tabelas e gráficos.

Após as intervenções, com a elaboração dos PV e treinamento dos funcionários, foram realizados monitoramentos diários durante 20 dias consecutivos em diferentes pontos de coletas, avaliando a adequação do sistema para obtenção da água que se ajuste aos parâmetros legais exigidos. E, em seguida, monitoramentos semanais nos pontos críticos por um período de um ano (Julho de 2006 a Julho de 2007), para atestar que o processo realmente conduza aos resultados esperados mesmo durante as intercorrências sazonais anuais. Os resultados microbiológicos e físico-químicos das análises da água potável e purificada foram registrados e avaliados com os parâmetros legais exigidos, identificando possíveis desvios da qualidade e assegurando a validação do sistema neste período.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados retrospectivos das análises, avaliados antes das intervenções, estão apresentados na **Tabela II**. Observou-se a necessidade de atualização dos parâmetros adotados e ajustes no processo de tratamento da água. Dentre os problemas potenciais e reais, a **Figura 2** representa um exemplo utilizando o diagrama de Hishikawa.

Diante das não-conformidades identificadas, a QG interveio com ações estratégias planejadas utilizando o método 5W1H. As principais ações realizadas foram: Substituição das resinas antigas de deionização de leito misto por resinas novas; Alteração dos procedimentos de regeneração das resinas para freqüência mensal ou quando saturadas; Substituição das duas membranas de OR danificadas por membranas novas; Inclusão de ponto de coleta após decoloração da água no sistema de tratamento; Estabelecer freqüência de análise diária para o teor de cloro livre após da decoloração; Aferição do condutivímetro de linha do sistema;

TABELA II
Resultados obtidos no processo de análise retrospectiva do sistema de tratamento da água durante o período compreendido entre janeiro de 2006 e Junho de 2006

Testes empregados na validação	Resultados obtidos na água potável	Resultados obtidos na água purificada
Físico-químico		
• Caracteres físicos	C	C
• pH	6,20 ~ 7,26	5,12 ~ 6,69
• Condutividade	272 ~ 416 μ S	0,61 ~ 4,20 μ S/cm (20°C)*
• Cloreto	C	C
• Cloro residual livre	0,3 ~ 2,0 mg/L	-
Microbiológico		
• Escherichia coli	C	C
• Coliformes totais	C	C

C = Conforme - NC = Não conforme - *até 4,3 μ S/cm a 20°C (Farmacopéia Britânica).

Nota: Parâmetros estabelecidos e adotados pela Portaria nº 518/04 para água potável e pela Farmacopéia Britânica 2005, para água purificada.

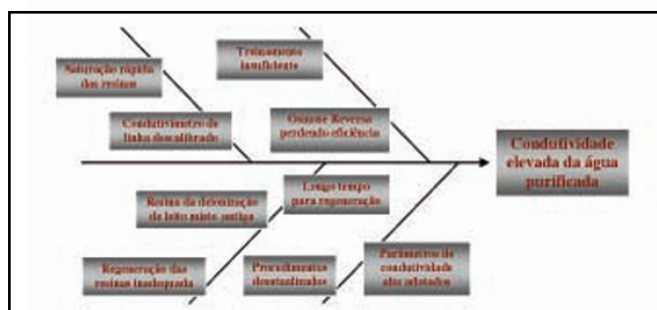


FIG. 2 - Representação gráfica do Diagrama de Hishikawa ou "espinha de peixe", também conhecido como diagrama de causa e efeito.

TABELA III
Resultados obtidos no processo de revalidação do sistema de tratamento da água durante o período de um ano (Julho de 2006 a Julho de 2007)

Testes empregados na validação	Resultados obtidos na água potável	Resultados obtidos na água purificada
Físico-químico		
• Caracteres físicos	C	C
• pH	6,43 ~ 7,85	6,87 ~ 5,28
• Condutividade	373 ~ 219 μ S	0,51 ~ 1,23 μ S/cm (25°C)
• Cloreto	C	C
• Cloro residual livre	0,3 ~ 1,5mg/L	-
Microbiológico		
• Escherichia coli	C	C
• Coliformes totais	C	C

C = Conforme - NC = Não conforme

Substituição de canos de PVC por outros de aço inoxidável e estabelecer retrolavagem semanais dos dois filtros de areia.

Os resultados obtidos no processo de revalidação do sistema de tratamento da água durante o período de um ano estão apresentados na **Tabela III**. Pode-se observar que a água potável que abastece a indústria possui uma boa qualidade, tanto para as especificações

físico-químicas quanto microbiológicas, permitindo um bom desempenho no sistema de purificação.

Verificou-se que nos resultados obtidos no processo de revalidação o teor de cloro residual livre foi de 0,3 ~1,5mg/L encontrado na água potável. Podemos ressaltar que as revisões dos POP de sanitização das cisternas, o acompanhamento periódico dos parâmetros e os treinamentos foram suficientes para manter o padrão de potabilidade de acordo com o especificado pela Portaria nº 518/04, no tocante aos aspectos microbiológicos, visto que não houve resultados não-conformes.

O metabissulfito de sódio utilizado para decoloração da água potável no início do processo de purificação mostrou-se eficaz na eliminação do cloro ativo e preservação das membranas de poliamida aromática na OR. Sua utilização evitou o uso de filtros de carvão ativado, tendo as seguintes vantagens: ausência de resíduos coloidais que podem obstruir os poros da membrana de OR, além de prevenir o risco de contaminação microbiológica que ocorre na parte final dos filtros de carvão ativado, bem como uma manutenção mais econômica do sistema.

A etapa de OR foi capaz de reduzir a condutividade da água potável da ordem de 330mS/cm para valores de 22mS/cm. Demonstrando uma combinação de produtividade, performance, durabilidade e economia para o sistema. A utilização da OR antes da troca iônica proporcionou uma abrupta redução da condutividade evitando a saturação rápida e freqüente da resina de troca iônica de leito misto, aumentando sua vida útil e reduzindo sua manutenção e custos no sistema. Na deionização de leito misto, a retirada dos sais residuais existentes garantiu que os limites estabelecidos de condutividade para água pura pudessem ser alcançados. Os valores de condutividade da água pós-deionização foram da ordem de 22mS/cm para valores de 0,88mS/cm.

Diante dos aspectos microbiológicos, observou-se ausência de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) de *Escherichia coli* e de Coliformes totais em 100 mL para água purificada. Ressalta-se que combinação dos diferentes métodos de tratamento, como a OR e fotoxidação, contribuíram para ausência de proliferação microbiológica.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos comprovam que o sistema de tratamento da água atendeu, durante este período, aos parâmetros requeridos pela legislação vigente. Portanto, podemos afirmar que está revalidado.

Os métodos tecnológicos e as intervenções da garantia da qualidade adotadas para melhoria do processo, atribuem ao sistema de tratamento de água um nível

de confiabilidade na obtenção da água que satisfaça plenamente à especificação legalmente exigida. Pode-se ainda obter o grau de reprodutibilidade requeridos na validação.

As FQ foram estratégias efetivas no processo de validação do sistema de tratamento de água, uma vez que sistematizou o processo de melhoria contínua, bem como treinamentos dos colaboradores sensibilizando-os para o cumprimento dos POP's adotados.

REFERÊNCIAS

1. Alencar, J.R.B.; Clementino, M.R.A.; Rolim Neto, P.J. Validação de limpeza de equipamentos numa indústria de medicamentos: Estratégia para escolha do "pior caso". *Revista Brasileira de Farmácia*, 87 (1): 13-18, 2006
2. Alencar, J.R.B.; Pinto, P.M.D.V.; Vitor Neto, F.P.; Oliveira, A.T.C.; Medeiros, F.P.M.; Ramos, S.V.V.; Rolim Neto, P.J. Estratégia para validação do sistema de tratamento de água de uma indústria farmacêutica, *Revista Brasileira de Farmácia*, 85 (3): 85-88, 2004.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme Anexo I da presente Resolução. *Diário Oficial da União*, Brasília, 14 ago. 2003.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS n.º 518, de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 26 mar. 2004.
5. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 79, de 11 de abril de 2003. Trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 10 set. 2003.
6. Deming, William Edwards. *Qualidade: A Revolução da Administração*. Rio de Janeiro, Ed. Marques-Saraiva, 2ª Edição, 1990.
7. *Farmacopéia Brasileira*, 4ª Ed., São Paulo: Atheneu, 2005, parte 4, 263 p., V. 2.24-V. 2.24-2, V.2.19 p.
8. Juran, J.M.A., *Qualidade desde o projeto: Novos passos para o planejamento da qualidade em produtos e serviços*. São Paulo: Pioneira, 1992.
9. Muradian Filho, J. *Água: Reagente Para Análise Clínica. Controle de Contaminação*, São Paulo, p.18-22, 2004.
10. Ishikawa, K. *Controle da Qualidade Total: à maneira japonesa*. 2ª ed.. Rio de Janeiro: Campos, 1994.
11. Rigolin, C.R.A. *Sistemas de Tratamento de Água Para Uso Farmacêutico. Fármacos e Medicamentos*, São Paulo, n. 26, p. 40-56, 2004.
12. Salazar, R.; Riera, I.L., *Validação Industrial*. Espanha, 1998, p. 7 -124.
13. Stachelski, L., *O impacto da implantação da estratégia de gestão da qualidade total na cultura organizacional: um estudo de caso*. 2001. Dissertação (programa de pós-graduação em Engenharia da Produção) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
14. Veneranda, N. *Água para Análises Requer Tratamento Especial. Controle de Contaminação*, São Paulo, p.14-17, 2004.

Endereço para correspondência

André Santos da Silva
Rua Profº Arthur de Sá, s/n - Cidade Universitária
Recife/PE - Brasil - 50521-740
E-mail: andreufpe2002@yahoo.com.br