

# Estratégia para validação do sistema de tratamento de água de uma indústria farmacêutica

## Strategy in pharmaceutical process validation of purified water

João Rui. B. Alencar\*, Priscila M.D.Vieira Pinto, Paulo P.Vitor Neto, Amanda T. C. Oliveira, Flávia P. Morais Medeiros, Selma V. V. Ramos & Pedro J. Rolim Neto

**RESUMO** – A validação de um processo farmacêutico é uma etapa fundamental para o sucesso da implantação dos programas de garantia de qualidade deste setor industrial. A validação é um programa documentado que proporciona um alto grau de segurança de que um processo específico produzirá uma forma farmacêutica que satisfaz as especificações e atributos de qualidade pré-determinados. O objetivo deste trabalho é apresentar a metodologia adotada e resultados obtidos na validação do sistema de tratamento de água purificada e água para injetáveis de uma indústria farmacêutica, etapa crítica do processo de produção de formas farmacêuticas líquidas, semi-sólidas, sólidos e injetáveis de pequenos e grandes volumes.

**PALAVRAS-CHAVE** – Validação, água purificada, água para injetáveis, indústria farmacêutica.

**SUMMARY** – The pharmaceutical process validation is a basic stage for the success of the implantation of quality programs assurance in this industrial sector. The validation is a registered program that provides high degree of security in specific process will produce a form pharmaceutical that satisfies the specifications and daily pay-definitive attributes of quality. The objective of this work is to present the adopted methodology and results gotten in the validation of the system of handling of purified water and water for injection of a pharmaceutical industry, critical stage of the process of production of forms pharmaceutical liquids, semi-solids, solids and injectable of small and great volumes.

**KEYWORDS** – Validation, purified water, water for injection, pharmaceutical industry.

### INTRODUÇÃO

As atividades relativas à fabricação e controle de medicamentos são objeto de mais intensa regulamentação e fiscalização no segmento farmacêutico. A validação dos processos da indústria farmacêutica no Brasil, foi regulamentada, recentemente, com a edição da Resolução RDC Nº 134, de 13.07.2001 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2001), a qual definiu, validação de processos como um programa documentado que proporciona um alto grau de segurança de que um processo específico produzirá uma forma farmacêutica que satisfaz as especificações e atributos de qualidade pré-determinados.

Através de um sistema de validação são coletadas e analisadas as evidências que sustentam a completa eficiência de um processo. Para tal é necessário comprovar que todos os elementos e operações constantes do processo produtivo foram desenhados e/ou selecionados adequadamente para o fim proposto. Todos os recursos operacionais relacionados no processo de fabricação devem ser validados, tais como materiais, equipamentos, métodos, sistemas informatizados e pessoal.

Diferentemente de outras indústrias de processo, onde a água é utilizada como uma utilidade, na indústria farmacêutica, ela é a substância mais largamente utilizada, e a sua produção é tida como uma operação extremamente delicada, pois, trata-se de um compo-

nente principal na preparação de diversas formas farmacêuticas líquidas, sejam elas de uso oral ou parenteral. Sua utilização é também imprescindível na granulação de formas sólidas, preparação de soluções de revestimento, assim como, na preparação de formas semi-sólidas e outras formulações líquidas intermediárias. Não menos importante é sua utilização nas operações de esterilização, troca térmica e limpeza de ambientes, equipamentos e vidrarias extremamente necessárias ao cumprimento das boas práticas de fabricação. Imprescindível, se faz, a validação do processo de produção de água para esta indústria.

O objetivo deste trabalho é apresentar a metodologia adotada e resultados obtidos na validação do sistema de tratamento de água purificada e água para injetáveis de uma indústria farmacêutica, localizada em Recife-PE (Brasil), que possui linhas de produção de formas farmacêuticas líquidas orais, semi-sólidas (cremes e pomadas), sólidos e injetáveis de pequenos e grandes volumes.

### MATERIAIS E MÉTODOS

A evidência documentada requerida no processo de validação resulta na geração de uma série de documentos que espelhe o grau de confiabilidade do sistema. O documento básico inicial é o protocolo de validação. Nele se inclui a definição clara do processo a validar, os objetivos da validação, o pessoal responsá-

Recebido em 4/12/2002

\*Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE, Largo de Dois Irmãos, 1117 - Dois Irmãos - Recife-PE - Brasil - CEP - 52171 010, Tel. (0xx81)3267-1161, email: lfdep07@fisepe.pe.gov.br

vel, os procedimentos e métodos empregados, as análises físico-químicas e microbiológicas a serem realizadas, a periodicidade, a indicação dos pontos de amostras e os critérios de aceitação. Outros documentos são requeridos no processo de validação, visando comprovar a qualificação de pessoal envolvido, os materiais empregados, a aferição e calibração de instrumentos, procedimentos operacionais e registro das operações, todos relacionados e condensados num relatório final (Moretto & Mookherjea, 2000).

O tipo de validação aplicada neste trabalho foi do tipo concorrente uma vez que o sistema já estava em operação.

#### a) O processo a validar

O processo de produção de água purificada e água para injetáveis aqui estudado, está representado no fluxograma da Fig. 1. A água de abastecimento provém de poços artesianos e logo é clorada e submetida a uma pré-filtração para retenção de partículas maiores que 5,0µm. Na seqüência a água perpassa um filtro de carvão ativado para retenção do cloro ativo e de materiais orgânicos para ser alimentada ao sistema de deionização, que consiste de duas colunas de leito misto em série. Na saída das colunas existe um monitoramento *on-line* da condutância da água produzida, com *set-point* ajustado para 1,3µS/cm. Caso este valor seja ultrapassado a água é drenada para o sistema de esgotos. A água purificada (PW) é finalmente obtida, por passagem numa bateria de filtros de porosidade 1,0µm, 0,5µm e filtração esterilizante de 0,2µm. Esta água é destinada para produção de líquidos orais, cremes e pomadas e formas sólidas. A água para injetáveis (WFI) é obtida por destilação da água purificada seguida, também, por uma bateria de filtros de porosidade 1,0µm, 0,5µm e filtração esterilizante de 0,2µm.

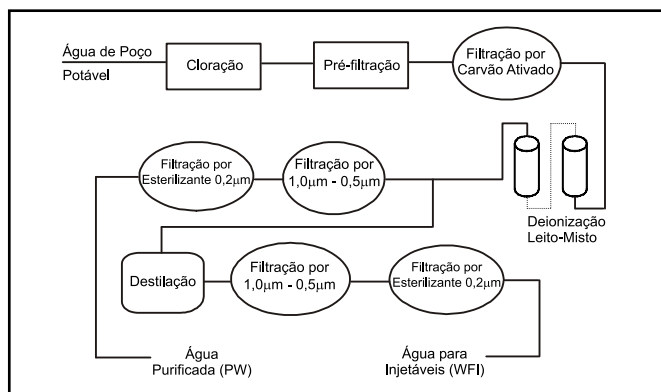


FIG. 1 – Fluxograma do processo.

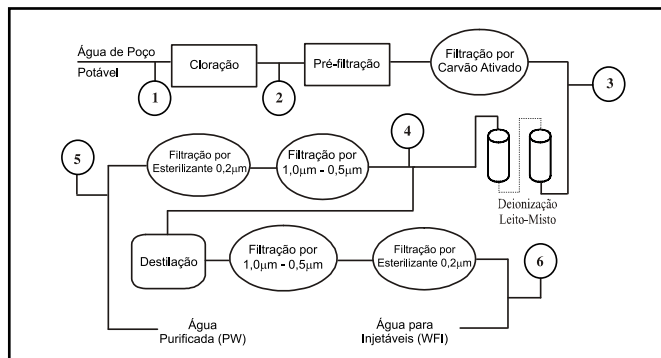


FIG. 2 – Pontos de amostragem.

#### b) Procedimentos operacionais

Foram revisados os procedimentos operacionais padrão (POP's) existentes, relativos a limpeza e sanitização, operação, esterilização, procedimentos de regeneração dos leitos mistos de deionização, pontos de amostragem, problemas operacionais, além dos procedimentos relativos às metodologias analíticas. Em cada um deles foi contemplado o registro das operações em planilhas específicas, que são partes integrantes do relatório final.

#### c) Testes de validação

Segundo Farquharson (2001), a prova mais concreta de que o sistema de água para indústria farmacêutica é adequado para o objetivo a que se destina, consiste em testar e monitorar a qualidade da água com sucesso. O sistema aqui estudado foi testado conforme descrito a seguir:

#### Periodicidade

Após sanitização de todo o sistema, este foi testado durante 20 dias consecutivos (4 semanas), estando previsto repetição dos testes a cada três meses durante 15 dias consecutivos (2 semanas).

#### Amostragem

Os pontos de amostragem estão indicados na Fig. 2 e Tab. I. Os pontos foram escolhidos em função de serem representativos da eficácia de cada etapa do processo e de modo a possibilitar ações efetivas de controle sobre o mesmo. Em cada ponto de amostragem foi coletada uma amostra por dia.

#### Análises físico-químicas

**Água potável:** Inicialmente, amostras da água dos poços artesianos foram submetidas à análise físico-química completa, prevista na legislação específica (Brasil, 2000). Durante o período da validação foram analisados os parâmetros descritos na Tab. I.

**Água purificada e para injetáveis:** O Teste de Carbono Orgânico Total (TOC), previsto pela Farmacopéia Americana, Edição 24 (USA, 1999), foi substituído pe-

TABELA I  
Frequência e testes realizados

Pontos	Freqüência	Testes realizados
1 Água Abastecimento	Diária	pH, alcalinidade, dureza, cloretos, cor, turbidez, sabor, odor Contagem bactérias heterotróficas (BH), Coliformes totais, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i>
2 Montante Cloração	Diária	Cloro livre
3 Jusante Cloração	Diária	Cloro livre Contagem bactérias heterotróficas (BH)
4 Montante Filtração	Diária	pH, condutividade Contagem bactérias heterotróficas (BH)
5 Água PW	Diária	Temperatura, condutividade, pH, amônia, cálcio, dióxido de carbono, cloretos, sulfatos, substâncias oxidáveis, sólidos totais contagem bactérias heterotróficas (BH)
6 Água WFI	Diária	Temperatura, condutividade, pH, amônia, cálcio, dióxido de carbono, cloretos, sulfatos, metais pesados, substâncias oxidáveis, sólidos totais, esterilidade, endotoxinas, contagem bactérias heterotróficas (BH)

**TABELA II**  
Critério de aceitação  
para água potável

Cor	Máximo 15UH
Odor	Não objetável
Sabor	Não objetável
Turbidez	Máximo 5,0UT
Dureza	Máximo 500mg/L
Cloretos	Máximo 250mg/L
Contagem bactérias heterotróficas	500UFC/100mL
Coliformes totais	Ausência
<i>Escherichia coli</i>	Ausência
<i>Pseudomonas</i>	Ausência

**TABELA III**  
Critério de aceitação  
para água purificada (PW)

pH	5,0 ~7,0
Temperatura	Max. 30,0°C
Condutividade	<1,3mS/cm
Sulfato	Ausência
Cloretos	Ausência
Cálcio	Ausência
Amônia	<0,3ppm
Dióxido de carbono	Ausência
Metais pesados	Ausência
Substâncias oxidáveis	Ausência
Sólidos totais	<0,001%
Contagem bactérias heterotróficas (BH)	100 UFC/100mL

**TABELA IV**  
Critério de aceitação para água  
para injetáveis (WFI)

pH	5,0 ~7,0
Temperatura	Max. 30,0°C
Condutividade	<1,3 mS/cm
Sulfato	Ausência
Cloretos	Ausência
Cálcio	Ausência
Amônia	<0,3ppm
Dióxido de carbono	Ausência
Metais pesados	Ausência
Substâncias oxidáveis	Ausência
Sólidos totais	<0,001%
Esterilidade	Ausência
Endotoxinas bacterianas	<0,25EU/mL
Contagem bactérias heterotróficas (BH)	10 UFC/100mL

los testes de: sulfatos, cloretos, cálcio, amônia, dióxido de carbono, metais pesados, substâncias oxidáveis, sólidos totais, previstos pela Farmacopéia Americana, Edição 23 (USA, 1995). Além destes testes foram realizados pH e condutividade

#### Análises microbiológicas

Para os pontos de amostragem indicados na Tab. I, foram realizados testes de coliformes totais, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, contagem de bactérias heterotróficas, endotoxinas bacterianas, e esterilidade, diferindo em função da qualidade da água requerida em cada ponto.

#### Testes de integridade

Os testes de integridade dos filtros esterilizantes (0,2µm) servem para assegurar a capacidade de retenção de  $1 \times 10^7$  UFC de microorganismos (*Brevundimonas diminuta*) por cm<sup>2</sup> de área de filtração. Neste trabalho, a qualidade esterilidade dos meios filtrantes utilizados no processo, foi atestada pelo fabricante - CUNO®.

#### d) Critérios de aceitação

O sistema deve atender consistentemente às especificações de água potável constantes das Tab. II extraídas da legislação específica (Brasil, 2000) e, também as especificações da para água purificada e água para injetáveis da farmacopéia americana versões 23 (USA, 1995) e 24 (USA, 1999), mostrados nas Tab. III e IV.

## RESULTADOS

Os resultados dos testes de validação estão apresentados na Tab. V. Analisando estes resultados percebe-se que a água de alimentação, é uma das principais responsáveis pela boa performance do sistema, pois atende, da forma bruta como é obtida dos poços artesianos, aos padrões de potabilidade tanto do ponto de vista físico-químico quanto microbiológico. A cloração foi mantida num nível um pouco mais elevado que o requerido na legislação para o teor de cloro residual de 0,2ppm, para minimizar a proliferação microbiana ao longo do sistema. O filtro de carvão ativado mostrou-se eficaz na retenção do cloro ativo que é prejudicial às resinas de troca iônica da deionização, etapa

**TABELA V**  
Resultados dos testes de validação

Ponto	Testes	1ª Semana	2ª Semana	3ª Semana	4ª Semana
1	Cor	<5,0UH	<5,0UH	<5,0UH	<5,0UH
	Odor	não objetável	não objetável	não objetável	não objetável
	Sabor	não objetável	não objetável	não objetável	não objetável
	Turbidez	<1,0UT	<1,0UT	<1,0UT	<2,0UT
	Condutividade	60-62	61-66	62-67	60-65
	µS/cm				
	Dureza (mg/L)	<4,0	<4,0	<5,0	<4,0
	Cloretos (mg/L)	<30	<30	<30	<30
	Contagem BH	50-100	100-150	80-160	40-120
	UFC/100 mL				
Coliformes		ausência	ausência	ausência	ausência
	<i>E. coli</i>	ausência	ausência	ausência	ausência
	<i>Pseudomonas</i>	ausência	ausência	ausência	ausência
2	Cloro livre (ppm)	1,5	1,5	1,5	1,5
	3	Cloro livre (ppm)	0	0	0
4	Contagem BH	55-90	40-85	30-75	23-45
	UFC/100mL				
4	pH	6,0-6,5	5,6-6,8	5,4-6,8	6,0-6,9
	Condutividade	0,50-1,02	0,55-1,19	0,52-1,30	0,37-1,01
Contagem BH		20-60	10-70	35-90	27-50
	UFC/100mL				
5 Água PW	Temperatura	<29,5°C	<29,6°C	<29,0°C	<29,1°C
	Condutividade	0,5-1,02	0,55-1,19	0,52-1,30	0,37-1,01
	pH	5,9-6,5	5,6-6,8	5,2-6,2	5,7-6,9
	Sulfatos	ausência	ausência	ausência	ausência
	Cloretos	ausência	ausência	ausência	ausência
	Cálcio	ausência	ausência	ausência	ausência
	Amônia	ausência	ausência	ausência	ausência
	Metais pesados	ausência	ausência	ausência	ausência
	Sólidos totais	ausência	ausência	ausência	ausência
	Dióxido carbono	ausência	ausência	ausência	ausência
Contagem BH	10-40	15-50	30-55	26-45	
UFC/100mL					
6 Água WFI	Temperatura	<29,5°C	<29,6°C	<29,0°C	<29,1°C
	Condutividade	0,5-0,90	0,5-0,95	0,6-0,97	0,3-0,80
	pH	5,9-6,5	5,6-6,8	5,2-6,2	5,7-6,9
	Sulfatos	ausência	ausência	ausência	ausência
	Cloretos	ausência	ausência	ausência	ausência
	Cálcio	ausência	ausência	ausência	ausência
	Amônia	ausência	ausência	ausência	ausência
	Metais pesados	ausência	ausência	ausência	ausência
	Sólidos totais	ausência	ausência	ausência	ausência
	Dióxido carbono	ausência	ausência	ausência	ausência
Esterilidade	ausência	ausência	ausência	ausência	
Endotoxinas	<0,25EU/mL	<0,25EU/mL	<0,25EU/mL	<0,25EU/mL	
Contagem BH	0-1	2-4	0-2	2-5	
UFC/100mL					

subseqüente do processo. A etapa de deionização foi capaz de reduzir a condutância da ordem de 60mS/cm para valores inferiores ao limite especificado de 1,3µS/cm. Observa-se que a carga microbiana de bactérias heterotróficas foi reduzida subseqüentemente, atingindo os níveis especificados de 100UFC/100mL para água purificada e 10UFC/100mL para água para injetáveis. A água para injetáveis apresentou-se, em todos os pontos analisados e em todas as amostras, de acordo com as especificações quanto aos testes de esterilidade e pirogênio.

### CONCLUSÕES

O sistema de produção de água do aqui estudado foi aqui posto à prova em todas as suas etapas. Os resultados obtidos, mostram que todas estas, cumprem com o propósito para o qual foram projetadas o que possibilita a obtenção de água com requisitos farmacêuticos destinadas para a fabricação de medicamen-

tos inclusive injetáveis.

A metodologia adotada juntamente com os resultados aqui apresentados, confere ao sistema um alto grau de confiabilidade na obtenção dos diversos tipos de água com finalidade farmacêutica e, acrescidos do rigor no monitoramento e manutenção adequados que os sistemas desta natureza requerem, pode-se obter o grau de reprodutibilidade requeridos na validação.

### REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Portaria Nº 1469 de 29.12.2000, DOU Diário Oficial da União de 30.12.2000
2. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC Nº 134 de 13.07.2001, DOU de 16.07.2001.
3. Farquharson, G., "Validação do Sistema de Água para Injetáveis, Uma estratégia para Controle de Contaminação", SBCC, Abril/Maio, pp. 30-34, 2001.
4. Moretto, L. D. & Mookherjea, S., "A era da validação", Pharm. Techn., Edição Brasileira, Vol. 3, Nº 3, pp.44-48, 2000.
5. USA, The United States Pharmacopeial Convention Inc., U.S. Pharmacopeia 23 - National Formulary 18, 1995, p. 1635-1637.
6. USA, The United States Pharmacopeial Convention Inc., U.S. Pharmacopeia 24, 1999, p. 2154-2165.