

Águas Farmacêuticas

O desafio de oferecer água adequada para os processos industriais

Carlos Sbarai



Foto: Divulgação / Giltec

Sistema de osmose reversa de passo duplo com sanitização térmica - água PW

O processo para obtenção de águas de características farmacêuticas está baseado na eliminação de impurezas físico-químicas e microbiológicas até níveis preestabelecidos conforme normas específicas de cada país como, por exemplo, *United States Pharmacopeia* ou *European Pharmacopeia*. “Dependendo do tipo de água que se pretende obter, serão mais ou menos rígidos os processos. De forma genérica, pode-se dizer que os métodos mais comuns e confiáveis para obtenção de águas purificadas (as PW) são colunas de troca iônica, osmose reversa e ultrafiltração, e para águas para injetáveis (WFI) o processo de destilação”, diz Rodolfo Cosentino, diretor da Giltec.

O projeto destes sistemas exige uma equipe multidisciplinar visto que não apenas é necessário desenvolvimento de Engenharia, mas também, deve ser analisado todo o conceito de BPFs – Boas Práticas de Fabricação. Segundo Cosentino, o ponto inicial para os projetos é um documento chamado “Especificação dos Requisitos do Usuário – ERU”, a base de todas as

exigências que deverão ser atendidas durante o projeto, principalmente qual a qualidade de água se deseja para o processo/produto.

A gerente de Validação da SPL Engenharia, Elisa Krippner, observa que um fator importante a ser avaliado na etapa de projeto é que algumas das águas usadas pela indústria farmacêutica não possuem a qualidade especificada em farmacopeias. “Quando a qualidade da água está definida em farmacopeias, como, por exemplo, água para injetáveis e água purificada, ao definir o tipo de água, as suas características químicas e microbiológicas já estão automaticamente estabelecidas. Para especificar uma água é necessário dizer qual a farmacopeia que deve atender (brasileira, americana, europeia, japonesa, etc.), pois as análises estabelecidas e os critérios de aceitação não são os mesmos”, alerta Elisa. Ela dá como exemplo a produção de WFI. Na União Europeia somente se poderá obter essa condição por meio de destilação, porém, na farmacopeia norte-americana a osmose reversa de duplo passo é aceitável para a obtenção do WFI.

Outros pontos foram destacados por Alessandra Tomazini, da SVS Home, que alerta que uma das considerações básicas no projeto de um sistema é o tipo de produto a ser fabricado. Para os produtos de uso injetável, em que há uma preocupação com a presença de endotoxinas, espera-se o uso de água WFI. Isso se aplica tanto para a formulação de produtos, como para a lavagem final de componentes e equipamentos utilizados durante o processo de fabricação. Destilação e osmose reversa (RO) são os únicos métodos aceitáveis listados na USP para a produção de água para injetáveis. No en-

**Importante:
essa matéria foi
desenvolvida antes
da publicação da
RDC 17 (16/04/2010),
assim, nas
entrevistas, a base
de avaliação foi a
Consulta Pública
(CP-03)**

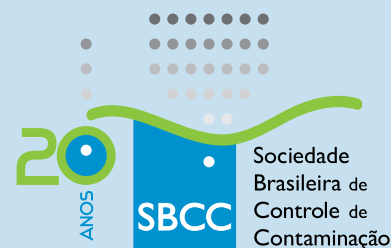




Foto: Divulgação / Veolia

Sistema de distribuição de água purificada

tanto, em algumas grandes empresas multinacionais, é possível observar o uso de ultrafiltração (UF) para minimizar o risco de presença de endotoxinas. Para produtos oftalmológicos e inalatórios onde existem especificações para endotoxinas, é esperado o uso de água WFI para a formulação. Para os demais inalatórios e produtos oftalmológicos, produtos tópicos, cosméticos e produtos de uso oral, a água purificada é empregada na formulação. “Um ponto a ser considerado é a temperatura de projeto do sistema (a

quente (65°C - 80°C) os sistemas são autosaneantes). Em geral este tipo de sistema é mais barato porque o gasto energético é compensado com a diminuição da necessidade de realização de manutenção no sistema e provas”, avalia Alessandra. Além disso, a sanitização com água quente representa uma importante ferramenta preventiva e corretiva para a manutenção e validação do sistema.

Segundo a profissional da SVS, projeto que prevê a recirculação da água reduz consideravelmente o risco

de contaminação. “Um sistema onde não ocorre a circulação da água é, basicamente, uma forma de *dead leg* ou ‘ponto morto’. Em sistemas unidirecionais o estancamento permanente deve ser evitado através de descargas periódicas da água”, esclarece Alessandra Tomazini

Finalizada a montagem e o comissionamento, é a hora de se qualificar o sistema. Nessa etapa, segundo Cosentino, o objetivo é verificar cada elemento, e desafiar cada parâmetro, alarme e sequência da operação para

comprovar que realmente o sistema de água atende as especificações do projeto.

Alguns pré-requisitos devem ser atendidos, para que se possa ter uma qualificação com sucesso: especificação e projeto do sistema de geração, projeto do sistema de estocagem e distribuição, Qualificação do Projeto - QP (verificação documentada do projeto quanto ao atendimento aos requisitos de BPF), instalação do sistema, comissionamento e partida (*start-up*) do sistema.

Para minimizar o custo da qualificação de um sistema de água, é importante que uma avaliação de risco seja feita para este sistema, distinguindo itens críticos dos itens não críticos. Elisa Krippner explica que no passado, na

dúvida, se qualificava tudo, independente da criticidade do item. Conforme as BPFs, todos os itens críticos devem ser qualificados, porém os não críticos podem ser somente comissionados, o que diminui muito o custo e o prazo das atividades de comissionamento e qualificação. “O comissionamento é uma atividade extremamente importante, embora muitas empresas não o façam. O comissionamento é uma atividade de boas práticas de engenharia enquanto a qualificação é uma atividade de boas práticas de fabricação”, argumenta Elisa, informando ainda que normalmente a qualificação de sistemas de águas farmacêuticas é dividida em três protocolos: Qualificação da Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de

Normalmente a qualificação de águas farmacêuticas é dividida em três protocolos: Qualificação da Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de Desempenho (QD). Cada etapa possui sua importância e a sequência deve ser obedecida





Foto: Divulgação Giltec



Foto: Divulgação Lemtech

À dir., osmose reversa de passo simples mais eletrodeionização, mais segundo passo com sanitização térmica - água WFI. À esq., planta de osmose reversa

Desempenho (QD) (veja exemplos de verificações no box Qualificação). Segundo ela, é importante que a sequência de qualificação (QI, QO e QD) seja obedecida, pois cada etapa possui a sua importância. Às vezes, por uma questão de prazo, as atividades de

Ainda sobre a etapa de qualificação, existem aspectos relevantes, tais como a documentação, que deve incluir uma descrição do sistema, juntamente com uma cópia do desenho que descreve os equipamentos

qualificação são executadas fora da sequência e, para piorar a situação, o comissionamento não foi executado. “Neste caso, não é raro encontrar deficiências na qualidade da água gerada devido a um problema de instalação, que poderiam muito facilmente serem detectadas caso o comissionamento e a QI tenham sido executados no seu momento correto.”

Ainda sobre a etapa de qualificação, existem outros aspectos relevantes, como, por exemplo, a documentação, que deve incluir uma descrição do sistema, juntamente com uma cópia do desenho que descreve todos os equipamentos do sistema desde a alimentação de água potável até os pontos de uso da água purificada e/ou WFI. “Também deve mostrar todos os pontos de amostragem e seus tags. Depois de verificar a instalação e o correto funcionamento de todos os equipamentos

e tubulações, os parâmetros operacionais e de limpeza / procedimentos de sanitização e frequências serão desenvolvidos”, conta Alessandra.

Qualificação de desempenho

A qualificação de desempenho, em linhas gerais, consiste em retirar amostras durante um determinado período (conforme o tipo de água) e em pontos específicos da operação para demonstrar que a qualidade da água está dentro dos parâmetros pré-definidos em todos os pontos de circulação. A Consulta Pública da ANVISA - CP03 (item 5 do anexo IV) e o Guia ISPE de Comissionamento e Qualificação de Sistemas de Água e Vapor Farmacêutico orienta as empresas sobre três etapas da qualificação. A primeira demora



entre duas e quatro semanas, quando é necessário o monitoramento intensivo do sistema, que deve funcionar continuamente sem falhas ou desvios de desempenho. Vários itens são listados para a abordagem das verificações e ensaios, tais como realização de análises químicas e microbiológicas de acordo com o plano definido e verificação diária da qualidade de água de alimentação. A fase dois é um período adicional de duas a quatro semanas quando se utiliza os POPs definidos após a conclusão satisfatória da fase um. O esquema de amostragem é o mesmo da fase um. A avaliação deve demonstrar operação consistente dentro de faixas estabelecidas e produção consistente e fornecimento de água com qualidade e na quantidade requere-

ridas quando o sistema é utilizado de acordo com os POPs. Finalizando a fase dois com sucesso, a água produzida pelo sistema já pode ser utilizada no processo industrial.

A terceira fase é concebida para demonstrar que, quando o sistema é operado em conformidade com os procedimentos operacionais por um longo período de tempo vai produzir consistentemente água com a qualidade desejada. Por isso, a CP03 indica que seja feita por um ano após a conclusão satisfatória da fase dois. Qualquer variação na qualidade da água de alimentação que poderia afetar a operação do sistema e a qualidade da água será detectada durante esta fase de qualificação de desempenho. Alessandra Tomazini comenta que

esta fase é utilizada para avaliar as mudanças sazonais, períodos de férias coletivas, feriados prolongados e observar como a variabilidade de consumo pode afetar a qualidade da água, atuações de manutenção, etc. A amostragem é realizada de acordo com procedimentos de rotina. Embora o guia de inspeção de sistemas de água (documento da FDA) recomende que os pontos críticos sejam amostrados diariamente e os demais pontos em sistema de rodízio, de forma que sejam analisados semanalmente, no caso de água purificada é aceitável a amostragem de duas a três vezes por semana dos pontos representativos da instalação e mensal de todos os pontos. Para uma maior segurança é possível aplicar análise de riscos pa-





Foto: Divulgação / Giltec

Os parâmetros analisados definidos pela farmacopeia americana para água purificada são TOC, condutividade e microbiologia. E durante a primeira qualificação do sistema se recomenda avaliar também nitratos e metais pesados

O sistema de água somente está qualificado após as três fases de QD. A gerente da SPL Elisa Krippner ressalta ainda a importância de que a amostragem de água para QD siga exatamente as condições a serem utilizadas na produção, ou seja, a amostragem deve ser feita depois das mangueiras, tubos, trocadores, etc., caso estes componentes venham a ser utilizados na produção. “Finalizada a qualificação, o sistema deve ser monitorado continuamente conforme um plano de monitoramento para manter o estado de qualificado. Anualmente deve-se avaliar os alarmes e as não conformidades registrados, assim como os resultados das análises química e microbiológica da água para a elaboração de um relatório anual. Com esta avaliação é possível detectar as tendências do sistema, estabelecer as manutenções periódicas necessárias e detectar possíveis melhorias para o sistema”, argumenta Elisa.

Osmose reversa de passo duplo com eletrodeionização para água tipo II

ra definir a frequência de amostragem para cada ponto de uso (por exemplo, a frequência de amostragem para um ponto de uso utilizado apenas para limpeza não necessita ser necessariamente a mesma de um ponto utilizado para fornecer água para formulação de

produtos farmacêuticos). “Nesta fase se deve também avaliar os limites de alerta e de ação que foram estabelecidos para o sistema. A validação do sistema de água está concluída após um ano completo de monitoramento”, complementa Alessandra.



Apesar de bem consistente e amplamente conhecido, o sistema apresentado até aqui não é a única forma de qualificação, porém, qualquer que seja o sistema escolhido, deve primeiramente conter informações para sustentar os procedimentos operacionais. Em segundo lugar, deve haver dados que demonstrem que os procedimentos operacionais são válidos e que o sistema é capaz de produzir água de forma consistente que atenda as especificações desejadas. Finalmente, deve fornecer dados para demonstrar que as variações sazonais na água de alimentação não afetam negativamente o funcionamento do sistema ou a qualidade da água produzida. Durante este período de amostragem todos os parâmetros críticos de qualidade da

água produzida devem ser avaliados em conformidade com a farmacopéia referência escolhida. Os parâmetros analisados definidos pela farmacopeia americana para água purificada são TOC, condutividade e microbiologia. E durante a primeira qualificação do sistema se recomenda avaliar também nitrato e metais pesados. Os parâmetros operacionais críticos também devem ser avaliados, entre eles podem-se citar temperatura de operação normal, sanitização (tempo, temperatura e frequência), pressão, fluxo e nível de ozônio (quando aplicável).

Em razão da iminente publicação da nova resolução da ANVISA que substituirá a RDC 210 (*NR. reforçamos que RDC 17 foi publicada após a produção dessa matéria*), em que

está previsto um capítulo específico para águas de uso farmacêutico, e outro para regulamentação de sistemas computadorizados, o mercado está bastante ativo implementando mudanças nos sistemas existentes. A expectativa é que a demanda de serviços para efetuar as adequações dos sistemas existentes cresça durante o ano de 2010 e também no ano seguinte. “Também quero destacar que as tendências que percebo referente ao manuseio destes sistemas são basicamente o método de sanitização/esterilização e a implementação de sistemas computadorizados com registros automáticos de parâmetros críticos seguindo a orientação do 21 CFR Part 11 do FDA. O ozônio está ganhando muito espaço em sanitiza-





CERTIFICAÇÃO EM ÁREAS LIMPAS E EQUIPAMENTOS

Testes:

- Comissionamento
- Contagem de Partículas
- Gradientes de Pressão
- Tempo de recuperação de áreas
- Temperatura e Umidade
- Classificação de Ambientes
- Ruído e Iluminação
- Vazão e Número de trocas de ar das áreas
- Estanqueidade e Integridade de Filtros Absolutos
- Velocidade e Uniformidade dos fluxos de ar
- Paralelismo do fluxo de ar
- Treinamentos / Cursos

Estrada Rodrigues Caldas, 299, Sl. 206 - Taquara
22713-372 - Rio de Janeiro - RJ
Tel/ Fax: (21) 2456-0833 / 3412-4699
E-mail: engefarma@engefarma.com.br
Visite nosso site: www.engefarma.com.br

CAPA

ções de sistemas de água purificada e o vapor puro está substituindo sistemas de esterilização química em sistemas de água para injetáveis”, afirma o diretor da Giltec, Rodolfo Cosentino.

Contaminação com o ar

Os profissionais alertam para um problema típico que ocorre durante a

qualificação: a falta de procedimentos operacionais para evitar a contaminação do sistema com o ar remanescente na tubulação após a drenagem. Este problema pode ocorrer, por exemplo, quando uma conexão de mangueira é lavada e drenada no final da operação. Após a drenagem, a válvula é fechada. Se no dia seguinte durante o início da operação, a válvula principal fora do sistema de circulação é aberta, então o ar não estéril remanescente no tubo

Qualificação

A qualificação, que verifica o sistema para comprovar o atendimento às especificações de projeto, constitui-se de três etapas: QI, QO e QD. Acompanhe.

Exemplos de algumas verificações de Qualificação da Instalação (QI) de um sistema de água:

- Os equipamentos e componentes instalados estão conforme o projeto;
- A sequência dos componentes instalados está conforme o P&ID do projeto;
- A especificação dos materiais da instalação está conforme o projeto;
- As soldas da tubulação estão bem feitas, sem porosidades, saliências ou reentrâncias que possam ser base de fixação de biofilmes, etc.;
- Estanqueidade, limpeza e passivação da tubulação;
- A inclinação da tubulação, permitindo a drenagem total da água residual, etc.
- Calibração de todos os instrumentos do sistema;

Exemplos de algumas verificações de Qualificação de Operação (QO) de um sistema de água:

- Todos os equipamentos e componentes operam conforme a especificação;
- Todos os procedimentos operacionais necessários (operação, manutenção, monitoramento, sanitização) foram estabelecidos;
- Os intertravamentos de segurança estão funcionando e os alarmes estão tocando quando algum limite estabelecido for atingido.

A Qualificação de Desempenho (QD) normalmente é dividida em três fases, conforme apresentado no texto – página 14.





após a drenagem poderia contaminar o sistema. A solução pode ser a aplicação de procedimentos operacionais que prevêm a abertura da válvula secundária antes da válvula principal para limpar a tubulação antes do uso.

Finalmente, o sistema de armazenamento e distribuição da água tratada deverá prever um sistema de sanitização. As diferentes opções disponíveis são: sanitização a quente (80°C - 85°C), água superaquecida, vapor puro, ozonização, uso de solução de ácido peracético, etc. “Atualmente a sanitização química está caindo em desuso, inclusive para plantas de pré-tratamento e tratamento (osmose reversa + eletrodeionização) nos quais pode ser empregada a sanitização

Um problema típico é a falta de procedimentos operacionais para evitar a contaminação do sistema com o ar remanescente na tubulação após a drenagem



por água quente, mas, caso sejam utilizados sanitizantes químicos, deve ser determinado o ponto final de enxágue através de um método de análise que apresente comprovada eficiência

e sensibilidade. A validação destes sistemas não termina com a emissão do relatório”, explica Alessandra Tomazini. Por se tratarem de sistemas críticos devem fazer parte do ciclo de vida de validação e, portanto serem periodicamente avaliados para garantir a manutenção do estado de validação. Esta avaliação geralmente constitui-se por verificar a ausência de tendências nos resultados analíticos, impacto das mudanças implementadas no sistema sobre o processo/produto, eficiência dos programas de manutenção e sanitização. Envolve também a avaliação se o sistema se encontra em estado de controle e a revisão do programa de amostragem. Para isto se recomenda a realização de *anual review*. ●

