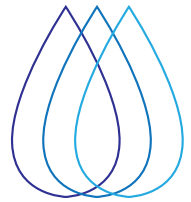




Guia de Qualidade para Sistemas
de Purificação de Água para Uso
Farmacêutico



Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa

Copyright © 2013. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Presidenta da República

Dilma Rousseff

Ministro da Saúde

Alexandre Padilha

Diretor-presidente

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Adjunto do Diretor-Presidente

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Diretores

José Agenor Álvares da Silva

Jaime César de Moura Oliveira

Adjuntos

Neilton Araújo de Oliveira

Luciana Shimizu Takara

Chefe de Gabinete

Vera Maria Borralho Bacelar

Gerente-geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos e Produtos, Propaganda e Publicidade

Bruno Gonçalves Araújo Rios

Gerente de Inspeção e Certificação de Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Produtos para Saúde

Jacqueline Condack Barcelos

Coordenador de Inspeção de Medicamentos

Andréa Renata Cornélio Geyer

Redação

Anderson Vezali Montai

Revisão

Jacqueline Condack Barcelos

Lúcia Sciortino Giorgis

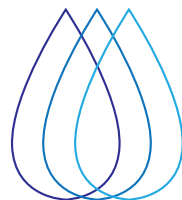
Nelio Cezar de Aquino

Roberto dos Reis

Capa, projeto gráfico e diagramação

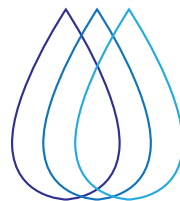
Camila Medeiros (Uncom/Ascec/Anvisa)

Guia de Qualidade para Sistemas
de Purificação de Água para Uso
Farmacêutico





1. INTRODUÇÃO



O processo de purificação da água para uso farmacêutico é baseado na eliminação de impurezas físico-químicas, biológicas e microbianas até se obterem níveis preestabelecidos em compêndios oficiais aprovados pelas autoridades sanitárias.

O controle da contaminação da água para uso farmacêutico é fundamental, uma vez que a água tem grande susceptibilidade para agregar compostos diversos e para sofrer recontaminação, mesmo após a etapa de purificação.

O controle de qualidade microbiológico é prioridade, uma vez que alguns tipos de microrganismos podem se proliferar nos componentes dos sistemas de tratamento e de distribuição da água para uso farmacêutico. Portanto, é importante minimizar a contaminação microbiológica por meio de tecnologias e ações apropriadas.

A tecnologia a ser empregada na purificação da água depende do tipo de água que se pretende obter. Os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicados a elas estão em constante atualização com o intuito de reduzir o risco de contaminação, seja química, biológica ou microbiológica. De forma genérica, pode-se dizer que os métodos mais comuns e confiáveis para obtenção de água purificada (AP ou PW) são a troca iônica, a osmose reversa e a ultrafiltração. Para obtenção de água para injetáveis (API ou WFI) utiliza-se o processo de destilação ou outro método de tecnologia igual ou superior a esta.

No Brasil, os requisitos de qualidade da água para uso farmacêutico são estabelecidos em normas técnicas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e também na Farmacopeia Brasileira. O regulamento técnico vigente que descreve os princípios de BPF é a RDC nº. 17, de Abril de 2010 e a Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, que foi estabelecida pela RDC nº. 49, de 23 de Novembro de 2010. Apesar de esses documentos serem publicados pela Anvisa, seus conteúdos são fundamentados em recomendações internacionais, fazendo com que estejam em consonância com as tendências mundiais.

Entre os documentos considerados pela Anvisa como referência para elaboração de normas técnicas estão os guias publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O guia da OMS referente à produção de água para uso farmacêutico foi atualizado em 2012 e publicado na Série de Relatórios Técnicos nº 970. Em consonância com essas alterações, a legislação brasileira será em breve atualizada.

Como as BPF são dinâmicas e estão em constante evolução, é importante que as indústrias farmacêuticas sempre busquem melhorias nos processos de purificação da água, com o intuito de reduzir os riscos de contaminação.

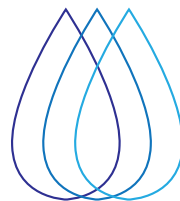
O objetivo principal da elaboração deste documento é descrever os requisitos mínimos necessários para os sistemas de produção de água para uso farmacêutico, bem como atualizar o mercado farmacêutico sobre as tendências regulatórias da Anvisa, no que se refere aos seguintes tópicos:

- Materiais de construção dos sistemas de purificação de água.
- Tecnologias de produção de água purificada (AP).
- Tecnologia de produção de água para injetáveis (API).
- Distribuição e armazenamento de água para uso farmacêutico (purificada e injetável).
- Qualificação dos sistemas de AP e API.
- Revisão dos sistemas de AP e API.

Objetiva-se também promover a harmonização do entendimento sobre o assunto nas inspeções sanitárias realizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Este documento abordará somente os critérios relacionados à produção de água purificada e de água para injeção para uso farmacêutico. Como referência, foram utilizados guias internacionais, a legislação nacional e a experiência da Anvisa em inspeções sanitárias. Como alternativa aos critérios apresentados neste documento, podem ser adotados procedimentos diferentes, contanto que sejam tecnicamente justificáveis.

2. MATERIAIS DE CONSTRUÇÃO DOS SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA



Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, as válvulas e armações, os lacres, os diafragmas e os instrumentos, devem ser selecionados para atender a requisitos básicos, dentre os quais podem ser citados:

- ◆ **Compatibilidade:** todos os materiais utilizados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele.
- ◆ **Prevenção de vazamento:** nenhum dos materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico pode apresentar vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho.
- ◆ **Resistência à corrosão:** a água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificações. Quando a passivação for realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso. O processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido.
- ◆ **Acabamento interno liso:** devem ser utilizadas superfícies internas lisas que ajudem a evitar aspereza e fissuras no sistema de água.
- ◆ **Soldagem:** os materiais selecionados para o sistema devem ser facilmente soldáveis, de forma controlada.
- ◆ **Desenho de flanges ou juntas:** quando são utilizados flanges ou juntas, eles devem ser desenhados para atender a critérios higiênicos ou sanitários. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos sejam usados e que estejam encaixados e ajustados corretamente.
- ◆ **Documentação:** todas as informações referentes aos componentes do sistema devem ser plenamente documentadas.
- ◆ **Materiais:** devem ser utilizados materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema.

Para a construção dos Sistemas de Água para Uso Farmacêutico os materiais devem possuir especificações sanitárias apropriadas. Alguns materiais considerados elementos sanitários próprios para um sistema de purificação de água são o aço inox 316L (baixo teor de carbono) e o fluoreto de polivilideno (PVDF).

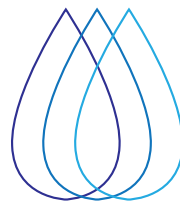
O cloreto de polivinila (PVC) não é um material considerado sanitário, uma vez que, dentre outros fatores, é altamente susceptível à contaminação microbiológica (formação de biofilme), não resiste a determinados métodos de sanitização e pode contaminar a água com agentes químicos residuais. Dessa forma, do ponto de vista técnico e do risco sanitário, não se indica a utilização do PVC em partes dos sistemas que possuem contato com água com alto grau de pureza (AP/PW e API/WFI). O PVC pode ser utilizado apenas em equipamentos utilizados para obtenção de água com menor grau de pureza, tais como os deionizadores e os abrandadores.

O reservatório utilizado para armazenar a água deve ser apropriado aos fins a que se destina, ou seja, deve ser construído com material inerte, para que não seja fonte de contaminação de seu conteúdo. O material de construção deve apresentar características e rugosidade apropriadas para dificultar a aderência de resíduos, a formação de biofilme e a corrosão pelos agentes sanitizantes. O aço inoxidável 316L eletropolido, com baixa rugosidade, é a escolha mais frequente para atender a essas exigências.

Eventualmente, sistemas de produção de água para uso farmacêutico podem ser construídos com polímeros plásticos, tais como o fluoreto de polivinilideno (PVDF), que, se bem projetado, atende às BPF atuais.

A utilização de aço inox 304 não é recomendável, uma vez que não possui resistência adequada. O aço inox 316L, por sua vez, possui molibdênio e baixo teor de carbono em sua composição, o que aumenta consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação da água.

3. TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA (AP)



O método escolhido de purificação da água, ou seja, a sequência de etapas de purificação, deve ser apropriado à qualidade da água produzida. As especificações para os equipamentos de purificação da água e para os sistemas de armazenamento e distribuição devem possuir configurações que evitem a proliferação microbiológica.

Há diferentes tecnologias que podem ser empregadas para a produção de AP. Geralmente a AP é produzida através de deionizadores, osmose reversa, ultrafiltração e/ou eletro-deionização. Contudo, o mais comum é uma combinação dessas tecnologias.

Sistemas mantidos em temperatura ambiente, tais como deionizadores, osmose reversa e ultrafiltração são especialmente susceptíveis a contaminação microbiológica, particularmente quando o equipamento permanece estático durante algum tempo, devido à baixa ou a nenhuma demanda de utilização da água.

Os filtros de barreira são conhecidamente repositórios de microrganismos retidos e, portanto, uma fonte crítica para a formação de biofilme e de endotoxinas. A filtração através de filtros de barreira (por exemplo, 0,2 μm ; 0,45 μm e 1,0 μm) não deve ser usada nos anéis de distribuição ou nos pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem ocultar a contaminação, aumentando o risco de formação de eventuais biofilmes e conseqüentemente elevando o risco de contaminação microbiológica e biológica da AP.

Quando a empresa utilizar um filtro de barreira imediatamente antes do tanque de armazenamento, deverá existir um ponto de amostragem antes desse filtro e um plano de amostragem periódico, para assegurar que a água antes do filtro não seja fonte de contaminação microbiológica.

A deionização e a eletrodeionização contínua são tecnologias eficazes para a remoção de sais inorgânicos dissolvidos. Os sistemas de deionização, também conhecidos como sistemas de deionização convencional, produzem água deionizada de uso rotineiro, por meio de resinas de troca iônica específicas para cátions e para ânions. Essas resinas são polímeros orgânicos, geralmente sulfonados, na forma de pequenas partículas. As resinas catiônicas capturam íons, liberando o íon H^+ na água, já as

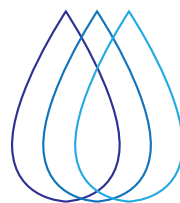
aniônicas liberam OH⁻. Esses processos são regeneráveis, respectivamente, com ácidos e bases. Esse processo isolado não produz água de alta pureza, pois o processo libera pequenos fragmentos da resina, facilita o crescimento microbiano e promove baixa remoção de resíduos orgânicos.

A deionização através de resinas é muito útil como pré-tratamento da água, pois é muito eficiente na remoção de íons. A técnica de deionização com resinas, quando utilizada como única etapa de purificação da AP não é adequada, pois não atende às BPF e apresenta elevado risco de promover contaminação, tanto microbiana quanto físico-química.

Considerando que os leitos deionizadores são fontes potenciais de crescimento microbiano e de formação de biofilme, devido ao seu princípio de funcionamento e à própria constituição das resinas, conforme os conceitos de BPF atuais, não é adequada a existência de sistemas onde as etapas terminais de purificação consistam de deionização seguida por um filtro de barreira.

A técnica mais empregada como etapa final de tratamento para a produção da AP é a osmose reversa, pois ela é capaz de reduzir consideravelmente o risco de contaminação microbiana da água, além de ser de fácil operação e manutenção. A ultrafiltração e a destilação também podem ser utilizadas para este propósito.

4. TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS (API)



No planejamento de construção de um sistema de produção de água para injetáveis devem ser consideradas a tecnologia apropriada envolvida no processo; a qualidade da água de alimentação; a especificação exigida de qualidade da água; a otimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar frequentes reinícios e paradas do sistema; e as funções de descarga e esvaziamento.

Algumas farmacopeias prescrevem ou limitam o estágio final de purificação na produção de água para injetável. Destilação é a técnica preferida, uma vez que é considerada uma técnica mais robusta, devido à mudança de fase da água, e em alguns casos, por causa do equipamento que é operado em temperaturas muito elevadas.

A água da rede pública de abastecimento pode conter contaminantes, tais como cloretos e substâncias orgânicas voláteis. Pelo fato de esses contaminantes possuírem um tamanho físico menor do que a água, as membranas semipermeáveis usadas na osmose reversa não são capazes de retê-los. Além disso, não existem atualmente métodos eficazes de identificação de todos os possíveis contaminantes tóxicos presentes na água.

O aparelho de osmose reversa, se utilizado na produção de API, deve ser validado de forma a garantir que a qualidade da água produzida seja equivalente à preparada por destilação. Cumpre ressaltar que muitos equipamentos disponíveis comercialmente não são projetados para tal uso.

Dentre os inconvenientes relacionados às membranas de osmose reversa destaca-se a alta probabilidade de formação de biofilme. Em comparação com a destilação, o uso unicamente da tecnologia de osmose reversa para produção de API aumenta o risco de contaminação microbiológica, devido principalmente aos seguintes fatores:

- ◆ A formação de biofilme em ambos os lados da membrana de osmose reversa inicia-se dentro de minutos após a unidade começar seu funcionamento.
- ◆ O biofilme no lado anterior da membrana concentra uma grande variedade de subprodutos metabólicos. A concentração é suficiente para que eles passem através da membrana.

- ◆ Um biofilme consiste em uma vasta variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas.
- ◆ Bactérias patogênicas são frequentemente encontradas em biofilmes, especialmente as micobactérias.
- ◆ Os biofilmes são muito difíceis de serem eliminados. Qualquer tentativa de usar biocidas resulta em um rápido aumento do crescimento de biofilmes após o tratamento.
- ◆ Os biofilmes podem ser formados no lado do permeado da membrana, dentre outros, pelas seguintes maneiras: quando ocorrem orifícios microscópicos e fissuras na membrana ou quando o lado do permeado da membrana não for estéril.
- ◆ O biofilme irá crescer e tornar-se muito resistente à sanitização em razão do glicocálice.
- ◆ A osmose reversa é um sistema de remoção percentual: devido à alta concentração de microrganismos, os subprodutos metabólicos, as exotoxinas, entre outros, podem passar através da membrana.
- ◆ Muitos tipos de membranas de osmose reversa não suportam sanitização em altas temperaturas.
- ◆ Em outras palavras, as membranas de osmose reversa se transformarão, na prática, em um ponto de grande crescimento microbiano. Como as bactérias no biofilme crescem e se metabolizam, diversos subprodutos metabólicos serão secretados, os quais incluem proteínas e carboidratos, alguns dos quais podem ser biologicamente ativos. Esses contaminantes não são facilmente identificáveis e quantificáveis.

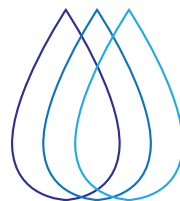
Atualmente não é possível assumir que a qualidade de água para injeção preparada por osmose reversa é tão segura quanto a água preparada por destilação. Tecnicamente a tecnologia de osmose reversa é inferior à destilação, devido a um maior risco de contaminação físico química, biológica e microbiológica da água.

Outro problema relacionado às membranas de osmose reversa está no processo de sanitização, que geralmente é realizado por agentes químicos. Para que seja executado esse tipo de sanitização, as membranas necessariamente devem ser retiradas para limpeza, o que favorece a possibilidade de contaminação do sistema. Há também de se considerar que os processos de sanitização químicos são menos eficazes que a sanitização térmica. No entanto, com a disponibilidade de novos materiais para tecnologias como a osmose reversa e a ultrafiltração, que permitem operar e sanitizar em temperaturas mais elevadas, surgem novas aplicações, possivelmente validáveis, para produção da água para injetáveis.

Considerando tais fatores, torna-se evidente que o processo de primeira escolha para obtenção da API é a destilação, em equipamento cujas paredes internas sejam fabricadas em metal apropriado, como o aço inox AISI 316L, o vidro neutro ou o quartzo. Alternativamente, a API pode ser obtida por processo equivalente ou superior à destilação para a remoção de contaminantes químicos e microrganismos, desde que seja validado e monitorado quanto aos parâmetros estabelecidos.

Atualmente os órgãos reguladores têm cobrado esforços das indústrias farmacêuticas no sentido de mitigar qualquer risco ao processo produtivo, de forma a garantir a qualidade e eficácia dos medicamentos que serão consumidos pela população. Dessa forma, a operação unitária final para obtenção de água para injetáveis deve ser limitada à destilação ou outro processo equivalente ou superior. A tecnologia de destilação é consagrada pelo seu longo histórico de confiabilidade e pode ser validada para produção de água para injetáveis.

5. DISTRIBUIÇÃO E ARMAZENAMENTO DE ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO (AP e API)



A água para uso farmacêutico deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma a evitar contaminação microbiológica, físico-química ou biológica. Os sistemas de armazenamento e distribuição devem ser considerados como uma parte crítica de todo o sistema.

Os sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de AP e API devem ser projetados de forma a evitar a contaminação e proliferação microbianas.

O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento em linha e em laboratório, para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição deve ser controlada.

A capacidade do tanque de armazenamento deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falhas dos equipamentos de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração. A distribuição de AP e de API deve ser realizada com anel de circulação contínua, uma vez que um sistema de água sem anel de recirculação pode ser considerado basicamente um “ponto-morto”. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e no anel de circulação deve ser controlada.

O equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência.

Devem ser adotados mecanismos de controle microbiano e sanitização dos sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos permanecem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água. A manutenção de um fluxo de circulação turbulento no sistema de distribuição de água reduz a probabilidade de formação de biofilmes. Desta forma, os sistemas devem promover constante recirculação da água. Condições sem

fluxo ou baixo fluxo podem causar a proliferação microbiana e o desenvolvimento de biofilme, especialmente nas tubulações de distribuição de água. Considerando a relevância do fluxo de água para controle da carga microbiana, este parâmetro deve ser monitorado constantemente.

A configuração dos sistemas de distribuição deve permitir um fluxo contínuo e turbulento de água em tubulação por recirculação. O uso de sistemas não-recirculantes, sem anel de circulação ou de “caminho-único” devem ser evitados, sempre que possível. A experiência da indústria tem mostrado que sistemas de recirculação contínua são facilmente operados.

Os sistemas dotados de anéis de circulação, além de diminuir significativamente a possibilidade de contaminação microbiana da água, são mais fáceis de serem submetidos à sanitização contínua e periódica. Excepcionalmente alguns sistemas sem tanque de armazenamento e sem anel de circulação poderiam ser aceitos, dependendo da finalidade da AP, como por exemplo, uma empresa que utilize água apenas para lavagem de equipamentos. Poderiam também se enquadrar nesta excepcionalidade as empresas que utilizam água somente esporadicamente, como por exemplo, uma vez por semana. Nesta situação ficaria evidente que o volume de água utilizado associado à frequência não justificaria um sistema de água com armazenamento e distribuição. No entanto, são necessárias justificativas técnicas e procedimentos que garantam a segurança das operações, mitigando o risco inerente.

Por outro lado, para produção e distribuição de água para injetáveis (API) a ausência de um sistema de armazenamento e distribuição é inaceitável devido ao alto risco envolvido no processo.

Os procedimentos e tecnologias de sanitização são de extrema importância para o controle microbiano dos sistemas de produção, armazenamento e distribuição de AP e API. A temperatura do sistema é um parâmetro de extrema importância a ser considerada no projeto. É reconhecido que sistemas mantidos aquecidos em temperaturas entre 65 a 80°C são autossanitizantes e, portanto, menos susceptíveis à contaminação microbiológica do que sistemas que são mantidos em temperaturas mais baixas. Por serem considerados autossanitizantes, sistemas bem projetados e mantidos em temperaturas elevadas normalmente dispensam a sanitização química frequente. Em sistemas mantidos em altas temperaturas, agentes químicos são utilizados mais com o propósito de limpeza, durante as paradas de fábrica.

O crescimento de microrganismos pode ser inibido por radiação ultravioleta, manutenção do sistema a quente (temperaturas maiores que 65°C); sanitização periódica do sistema utilizando água quente (temperatura maior que 70°C por um tempo adequado), sanitização do sistema periodicamente usando água

superaquecida ou vapor puro e sanitização química rotineira usando ozônio ou outro agente químico eficaz. O material de construção do sistema deve ser resistente aos métodos de sanitização empregados.

Em sistemas mantidos aquecidos, a redução da temperatura, quando requerida pelo processo, deve ocorrer pelo menor tempo possível. O ciclo de resfriamento e sua duração devem ser considerados durante a qualificação do sistema e devem fornecer resultados satisfatórios. Em sistemas a quente os reservatórios de água devem ser encamisados para auxiliar na manutenção da temperatura da água.

Em sistemas mantidos e/ou sanitizados com altas temperaturas é importante destacar que os sensores de temperatura devem estar localizados nos pontos mais críticos do sistema. Esses sensores devem registrar e demonstrar que a distribuição térmica é homogênea por todo o sistema, de acordo com o definido no projeto.

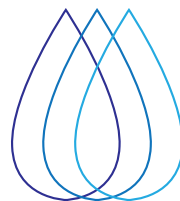
Considerando os conceitos de BPF atuais e a mitigação do risco inerente ao processo de produção, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico, bem como os conceitos técnicos envolvidos nas tecnologias de sanitização química e térmica, é possível inferir que a sanitização térmica do sistema deve ser sempre a primeira escolha. A sanitização térmica é realizada por trocadores de calor sanitários instalados no sistema. Nesse processo não existe abertura do sistema, não há necessidade de paralisação do sistema e também não há necessidade de realizar o enxágue com conseqüente descarte da água para eliminação de agentes químicos exigidos na sanitização química.

A AP possui uma especificação microbiológica bem mais branda do que a API, o que possibilita com mais facilidade a manutenção de um sistema de AP em temperatura ambiente. De uma forma geral entendemos que sistemas de purificação de AP mantidos em temperatura ambiente apresentam risco muito menor do que sistemas de API mantidos nas mesmas condições. Os sistemas de AP mantidos em temperatura ambiente são mais fáceis de serem controlados através de sanitizações químicas (por exemplo: ozonização) do que sistemas de API. Além disso, temos que considerar que desvios microbiológicos no sistema de AP, na grande maioria das vezes, acarretam em um nível de criticidade e de risco muito menor do que um desvio para API. Porém, mesmo para os sistemas de AP que são mantidos em temperatura ambiente, é altamente recomendável que existam trocadores de calor que sejam capazes de realizar sanitizações térmicas periódicas.

Considerando os requisitos rigorosos de qualidade da água para injetáveis e o risco inerente ao processo produtivo, é difícil manter um sistema API operando de forma adequada em temperatura ambiente e realizando apenas sanitizações químicas periódicas. Além disso, sistemas mantidos em temperatura ambiente são passíveis de

contaminação, o que é contrário aos princípios do gerenciamento de risco das BPF atuais. Os sistemas de armazenamento e distribuição de API devem, prioritariamente, ser mantidos em temperaturas elevadas o máximo de tempo possível, bem como sofrer sanitizações térmicas periódicas. Quando existe a necessidade de utilização da água em temperatura mais baixa, por razões de processo, é preconizado que o tempo em que a água seja mantida em baixas temperaturas seja o menor possível, ou seja, quando não há demanda de utilização dessa água (por exemplo, nos períodos noturnos ou durante os finais de semana) ela deve permanecer aquecida. Portanto, é importante o correto projeto e instalação de trocadores de calor sanitários com capacidade de aquecer e resfriar a água de forma rápida.

6. QUALIFICAÇÃO DOS SISTEMAS DE AP E API



Apesar de esta seção focar apenas na Qualificação de Desempenho (QD), é importante ressaltar que qualquer sistema de purificação de água deve ser submetido à qualificação de instalação e à qualificação de operação, independente de quando o sistema tenha sido instalado. No caso de novos sistemas ou de modificações significativas em sistemas já existentes, a qualificação de projeto também deve ser considerada.

Todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto na qualidade e segurança de medicamentos, portanto devem ser qualificados. As qualificações devem seguir procedimentos previamente escritos e aprovados. Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação. Devem ser consideradas no processo de qualificação possíveis variações sazonais que venham a afetar a qualidade da água para uso farmacêutico. As técnicas de sanitização ou esterilização empregadas devem ser consideradas durante o planejamento do projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação.

O primeiro princípio que deve ser considerado na qualificação de desempenho do sistema de água é que este estudo tem por objetivo proporcionar uma compreensão lógica de todo o sistema, bem como gerar subsídios técnicos para a correta implementação dos procedimentos operacionais, em especial os de sanitização, limpeza, manutenção e amostragem.

Uma abordagem de três fases deve ser usada para satisfazer o objetivo de comprovar a confiabilidade e robustez do sistema em operação, durante um período prolongado. Geralmente essas fases são denominadas Fase 1, Fase 2 e Fase 3.

A Fase 1 é a primeira etapa do estudo e precede a utilização da água pela indústria farmacêutica. Ela deve ser realizada sempre que um sistema está iniciando as atividades produtivas ou quando sofre mudanças que impactem no processo. O conceito inicial para a Fase 1 é que haja um monitoramento intensivo de todos os pontos amostrais do sistema para todos os parâmetros especificados para água, todos os dias consecutivos, por no mínimo duas semanas. Uma observação importante a ser feita é que esta fase é justamente utilizada para a verificar se o sistema é robusto e

possui capacidade de produzir, armazenar e distribuir AP ou API de forma confiável. Também é nessa fase que a empresa deve ajustar seus principais procedimentos operacionais conforme a tecnologia e realidade do respectivo sistema de purificação, armazenamento e distribuição. Portanto na Fase 1 não é justificável a aprovação de um estudo de qualificação que apresente resultados fora da especificação, ou mesmo problemas técnicos. Em tal situação a empresa deve abrir um desvio, investigar corretamente as causas do desvio, implementar ações corretivas e, finalmente, executar novamente a Fase 1.

Na execução da Fase 1 devem ser realizadas amostragens diárias ou monitoramento contínuo da água de alimentação para verificar a sua qualidade. Um período de teste de duas semanas deve ser feito para monitorar o sistema intensivamente. A seguinte abordagem deve ser adotada:

- ◆ Realizar testes químicos e microbiológicos de acordo com um programa previamente definido.
- ◆ Amostrar ou monitorar a água de alimentação diariamente para verificar a sua qualidade.
- ◆ Amostrar ou monitorar continuamente a qualidade da água após cada etapa do processo de purificação.
- ◆ Amostrar ou monitorar continuamente cada ponto de uso e outros pontos de amostragem definidos.
- ◆ Desenvolver especificações de operação apropriadas.
- ◆ Desenvolver e finalizar os procedimentos de operação, limpeza, sanitização e manutenção.
- ◆ Demonstrar a produção e distribuição da água na qualidade e quantidade requerida.
- ◆ Utilizar e aprimorar os procedimentos de operação, manutenção, sanitização e solução de problemas.
- ◆ Verificar provisoriamente os níveis de alerta.

Na Fase 2, por um período adicional de duas semanas, deve ser realizado o monitoramento intensivo durante a implementação de todos os procedimentos aprimorados após a finalização satisfatória da Fase 1. O plano de amostragem deve ser o mesmo da Fase 1. O uso da água para fabricação de produto farmacêutico acabado durante esta fase pode ser aceitável, desde que a Fase 1 esteja concluída e aprovada satisfatoriamente e dados da Fase 2 demonstrem qualidade de água apropriada e esta prática seja aprovada pela área de Garantia da Qualidade. Eventuais desvios que ocorram nessa fase devem ser devidamente investigados e considerados

na conclusão do estudo. Geralmente é esperado que a Fase 2 também seja finalizada sem desvios significativos no processo produção, armazenamento e distribuição da água. A abordagem deve também:

- ◆ Demonstrar a operação consistente dentro das especificações estabelecidas.
- ◆ Demonstrar produção e distribuição consistentes de acordo com os procedimentos operacionais padrão.

Na Fase 3 os procedimentos operacionais já devem estar revisados, ajustados e implementados. A periodicidade, tipicamente, é de um ano após a conclusão satisfatória da Fase 2. Durante esta fase a água pode ser usada para a fabricação de produto farmacêutico acabado. Os objetivos dessa etapa da qualificação são:

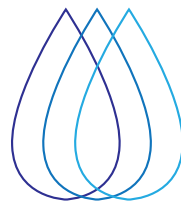
- ◆ Demonstrar desempenho confiável durante um período longo de produção.
- ◆ Assegurar que as variações sazonais sejam avaliadas.

Os pontos de amostragem, frequência e testes da Fase 3 devem ser reduzidos para o padrão de rotina estabelecido nos procedimentos elaborados e revisados durante as Fases 1 e 2.

Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotadas ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina.

A requalificação de desempenho deve ser realizada sempre que ocorrer uma mudança que tenha impacto direto ou indireto na produção, armazenamento e distribuição da AP ou API. A análise da necessidade da requalificação deverá ser corretamente realizada, através do procedimento de controle de mudanças. O plano de amostragem para a requalificação das Fases 1 e 2 pode ser igual ou inferior ao da qualificação inicial, desde que isso seja devidamente justificado mediante análise do risco da mudança.

7. REVISÃO DOS SISTEMAS DE ÁGUA (AP E API)



Os sistemas e os resultados obtidos no monitoramento da qualidade da água devem ser revisados em intervalos regulares adequados. A equipe de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia da qualidade, operações e manutenção.

A revisão deve considerar os seguintes tópicos:

- ◆ mudanças realizadas desde a última revisão;
- ◆ desempenho do sistema;
- ◆ confiabilidade;
- ◆ tendências de qualidade;
- ◆ falhas;
- ◆ investigações;
- ◆ resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento;
- ◆ alterações na instalação;
- ◆ atualização da documentação de instalação;
- ◆ livros de registros;
- ◆ situação da lista atual de procedimentos operacionais.

O relatório de revisão periódica do sistema de água não deve se restringir a analisar se os resultados físicos químicos, microbiológicos e biológicos estão dentro da especificação. A análise apenas dos resultados de controle da qualidade não fornece uma visão dinâmica do sistema e também não possibilita concluir se o sistema está realmente sob controle.

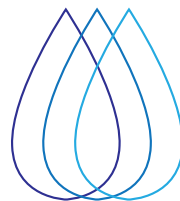
Os objetivos principais da revisão periódica do sistema de água são a análise de tendência dos dados de controle de qualidade, desvios, ações corretivas, resultados fora de especificação, entre outros, para justamente concluir se existe alguma tendência, seja ela positiva ou negativa e, quando cabível, estabelecer um plano de mudança. Exemplos de valores que podem ser ajustados após uma correta revisão periódica são as especificações dos limites de alerta. Ressalta-se que devem

ser considerados na revisão periódica os dados de monitoramentos obtidos com equipamentos instalados em linha e também os resultados dos testes realizados em laboratório.

As atividades de revisão periódica dos sistemas de produção, armazenamento e distribuição devem estar devidamente descritas em procedimento aprovado. Os relatórios devem ser periódicos, geralmente anuais, e devem ser avaliados e aprovados pelo departamento de Garantia da Qualidade em conjunto com os demais setores envolvidos.

A elaboração de uma correta revisão periódica do sistema de água deve fornecer subsídios e evidências técnicas de que o sistema é robusto e opera sem tendências negativas ao processo, ou necessita de ações corretivas. A conclusão do relatório deve ser clara quanto à necessidade de ações corretivas e da necessidade de uma nova requalificação de instalação, operação ou desempenho (Fases 1, 2 e 3).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS



As diretrizes técnicas constantes deste documento, extraídas de normas técnicas e farmacopeias nacionais e internacionais, buscam orientar as empresas para eventuais necessidades de adequação à legislação vigente. Essas diretrizes indicam a necessidade de buscar melhorias contínuas nos sistemas de produção de água purificada e de água para injetáveis. Ao cumprirem as Boas Práticas de Fabricação vigentes, as empresas diminuem o risco à qualidade dos medicamentos fabricados. Dessa maneira, estão contribuindo para a melhoria na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos consumidos pela população.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010, dispõem sobre as Boas Práticas de Fabricação. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 19 de abril de 2010.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N.º 49, de 23 de novembro de 2010, aprova a Farmacopéia brasileira, 5ª Edição. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 24 de novembro de 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guide to inspections of high purity water systems. Estados Unidos da América, 1993. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>> Acesso em 27/12/2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION . WHO Good Manufacturing Practices: Water for pharmaceutical use. Report. Geneva, 2005. (WHO Technical Report Series, n.º. 929, 2005) Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf#page=49>. Acesso em 27/12/2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION . WHO Good Manufacturing Practices: Water for pharmaceutical use. Report. Geneva, 2012. (WHO Technical Report Series, n.º. 970, 2012) Disponível em:<http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/TRS-970-pdf1.pdf>. Acesso em 27/12/2012.

HEALTH SCIENCES AUTHORITY. Regulatory Guidance: Water systems for manufacturers of non-sterile products. Singapura, 2008. Disponível em :<http://www.hsa.gov.sg/publish/etc/medialib/hsa_library/health_products_regulation/gmp/files_1.Par.87527.File.dat/GUIDE-MQA-010-006-web.pdf> Acesso em 27/12/2012.

THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OS MEDICINAL PRODUCTS. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use. London, 2002. (EMA CPMP/QWP/158/01, EMA/CVMP/115/01). Disponível em:<http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

[Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf](#)>. Acesso em 27/12/2012.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Reflection paper on water for injection prepared by reverse osmosis. London, 2008. (EMEA/CHMP/CVMP/QWP/28271/2008). Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003403.pdf>. Acesso em 27/12/2012.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP, Farmacopéia Norte Americana), 35ª Edição, 2012.

EUROPEAN PHARMACOPEIA (EP, Farmacopéia Européia). 7ª Edição, 2012.



**Acesse o site
da ANVISA**

Baixe o leitor de QR
Code em seu celular e
fotografe este código

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF
Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

