

# CONTROLE DE QUALIDADE DA ÁGUA WFI NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

**COSTA, Etelvita de Aguiar Neta. MORAIS, Dante**

[etelvita\\_farmacia@hotmail.com](mailto:etelvita_farmacia@hotmail.com)

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** *Este trabalho propõe um sistema de geração, estocagem e distribuição da água para injetáveis, ou seja, água WFI, de acordo com normas de produção de produtos farmacêuticos. Composto por várias etapas desde o sistema de pré-tratamento até o sistema de análise e liberação desta água. Cada etapa é considerada um sistema independente que se unem ao final, de forma que a água gerada pelo sistema possa ser utilizada nos processos produtivos, limpeza de equipamentos e limpeza interna dos setores de líquidos estéreis e liofilizados. Para certificar-se de todo este processo as amostras de água WFI coletadas diariamente, devem ser analisadas imediatamente, iniciando pelas análises críticas previamente definidas nos procedimentos operacionais internos. Nosso sistema citado possui quatro modos de operação: operação manual, sanitização ou esterilização, manutenção e o modo sem produção.*

**Palavras-chave:** *Água para injetáveis; Esterilização; Produção; Análise.*

**Abstract:** *This work proposes a system of generation, storage and distribution of water for injection, that is, WFI water, according to production standards for pharmaceuticals. Composed by various stages from the treatment system to the system and this water analysis and liberation. Each step is considered an independent system which unite the end, so that the water generated by the system can be used in manufacturing processes, equipment cleaning and internal cleaning of the sectors sterile liquid and lyophilized. To make sure this whole process WFI water samples collected daily, should be analyzed immediately, starting with the critical analyzes previously defined in the internal operating procedures. Our quoted has four modes of operation: manual operation, sanitation or sterilization, and maintenance mode without production.*

**Keywords:** *water for injections; sterilization; production; Analysis.*

## **INTRODUÇÃO:**

Este trabalho evidencia de forma documentada um Sistema de Geração, Estocagem e Distribuição de Água WFI (água para injetáveis) de acordo com as premissas estabelecidas por normas sanitárias vigentes, atendendo aos pré-requisitos para produção de insumos e produtos farmacêuticos.

### **1 Descrição do Sistema**

## **1.1 Sistema de Pré-Tratamento - PW**

### ***Bomba Dosadora de Hipoclorito de Sódio,***

A água é clorada utilizando uma bomba dosadora de Hipoclorito de Sódio para manter o nível de cloro dentro do tanque pulmão na faixa de 0,8 a 2 ppm.

### ***Filtro Multi Media***

O Sistema de filtração por pressão em leito profundo remove os sólidos em suspensão até 10 micras absoluto e reduz a turbidez.

### ***Abrandador Automático***

Os equipamentos são utilizados para retirada de íons positivos Ca e Mg da água substituindo-os pelo íon sódio contido originalmente na resina, perda de carga máxima até 25 psi.

### ***Bomba Dosadora de Metabissulfito de Sódio***

Adiciona metabissulfito de sódio na água com o intuito de se eliminar o cloro da água de alimentação.

### ***Bomba Dosadora de Soda Cáustica***

Adiciona soda cáustica através da bomba dosadora para reduzir a concentração de carbono óxido de carbono.

### ***Lâmpada ultra violeta***

Tem como função o rompimento do RNA e DNA das bactérias presentes na água.

### ***Unidade de Osmose Reserva***

Projetada e construída para produção de água purificada, para fins farmacêuticos, sendo que a contagem microbiana resultante deverá ser de teor  $\leq 100$  UFC/mL, o índice de rejeição iônica média de 99,0 a 99,5%, a condutividade  $\leq 1,3$  mS/cm (25°C) e o TOC Máximo 500 ppb, atendendo os limites estabelecidos pela legislação vigente.

Esterilização por ozônio: visa eliminar/reduzir a carga microbiana da água. O ozônio tem a vantagem de ser produzido facilmente e não deixa resíduo (este sistema de sanitização vale apenas para estocagem e distribuição).

## **1.2 Sistema de Geração – WFI**

Equipamentos e Registros de Dados eletrônicos

Gerador de vapor

Condensador: condensa parte do vapor produzido pelo gerador de vapor para produzir a água WFI.

Tanque de armazenamento: projetado com capacidade adequada para armazenar água WFI, atendendo as instalações da empresa, a quantidade de WFI produzida é controlada de um controlador de nível instalado no tanque de armazenamento.

Bomba sanitária: visa manter a água WFI em constante recirculação com fluxo turbulento no anel reduzindo o risco de formação de biofilme.

### ***Instrumentos***

Medidor de TOC (contagem de carbono orgânico)

Transmissor de temperatura

Transmissão de pressão

Controlador de temperatura com malha de aquecimento

### **1.3 *Modos de Operação***

- Operação manual
- Sanitização/Esterilização
- Manutenção
- Desligado

## **2 *Sistema de Estocagem e Distribuição de Água Purificada (PW)***

O sistema assegura a operação adequada incluindo intertravamentos, programação, pontos de amostragem, válvulas, equipamentos e tubulação de interconexão e conexões.

O sistema é composto por um tanque de estocagem com capacidade adequada com duas bombas de recirculação, que alimentam o anel em aço inox 316 L, sensores de velocidade, condutividade e TOC são contemplados no sistema.

No PLC é possível obter uma leitura direta do volume de água contido no interior do tanque. O operador monitora os pontos de alarme e funcionamento do sistema de Osmose Reversa (**on/ off** do equipamento de Osmose).

A Água Purificada produzida é estocada na temperatura ambiente no tanque de estocagem e circula pelo anel durante as 24 horas do dia. O sistema é sanitizado diariamente por ozônio.

A Água purificada gerada pelo sistema é utilizada nos processos produtivos e limpeza interna dos setores: sólidos, líquidos e semi-sólidos, hormônios e depósito de matérias-primas e produção de água WFI.

## **3 *Sistema de Geração de Água WFI***

O sistema deve assegurar a operação adequada incluindo intertravamentos, programação, pontos de amostragem, válvulas, alarmes, equipamentos e tubulação de interconexão e conexões. (Hogner-Gerador)

O sistema é composto por um tanque de estocagem com capacidade adequada com aquecimento, uma bomba de recirculação, que alimenta o anel em aço 316 L, sensores de nível e temperatura.

No PLC é possível obter uma leitura direta do volume de água contida no interior do tanque. A partir desta leitura, o operador monitora os pontos de alarme e funcionamento do sistema **on/off/stand by** do destilador.

Um sensor de temperatura instalado na linha de distribuição permitirá o monitoramento da temperatura da linha que deverá condizer com a temperatura da camisa do tanque conforme valores pré-definidos no projeto.

Esta temperatura, a exemplo de outros índices, poderá ser verificada no frontal do PLC.

O sistema projetado garante sempre a movimentação da água armazenada, eliminando possibilidades de contaminação e formação de biofilme.

A Água gerada pelo sistema será utilizada nos processos produtivos, limpeza de equipamentos e limpeza interna dos setores de líquidos estéreis e liofilizados.

### ***3 Qualificação do Sistema de água WFI***

A validação do sistema de água tem por objetivo fornecer evidência documentada de que o Sistema de Geração, Estocagem e Distribuição de Água para Injetáveis (WFI) e todas as etapas na produção estão operando nos limites pré-definidos de acordo com o Plano Mestre de Validação e as atuais Boas Práticas de Fabricação da empresa e normas vigentes. A Qualificação de Desempenho também servirá para registrar os dados e detalhes de desempenho do equipamento que servirão como base para um futuro controle nos parâmetros críticos dos processos produtivos. (USP-NF, 2005)

A responsabilidade pela qualificação do sistema de água é compartilhada entre as áreas de engenharia e garantia da qualidade (Controle da Qualidade físico-químico, Microbiológico, Validação e GMP).

### ***4 Qualificação do Sistema de Água WFI***

Durante o período de qualificação do sistema de água amostras são coletadas de todos os pontos de consumo e encaminhadas ao laboratório físico-químico e microbiológico, para as devidas análises. O período para qualificação do sistema de água fica definido pela empresa desde que atenda os pré-requisitos da ANVISA, ou seja, o período de qualificação deve estar definido no Plano mestre de validação, podendo ser realizado em 15 dias consecutivos amostrando todos os pontos de uso e realização de todas as análises ou 30 dias alternando os pontos de amostragem de forma que todos os pontos sejam amostrados pelo menos uma vez por semana conforme no documento de análise de risco prévio e cronograma de amostragem, neste caso são realizadas as análises físico-químicas serão conduzidas através de um roteiro de análises elaboradas com nos documentos de referências adotados pela empresa, porem nos dois casos são necessárias todas as análises microbiológicas. (Finn Acqua)

#### ***Desvios***

Cada desvio detectado deve ser documentado individualmente, avaliado a fim de elaborar uma ação corretiva que deve ser validada, analisada e aprovada pelos responsáveis das áreas afetadas pelo desvio e garantia da qualidade.

#### ***Requalificação***

A requalificação do sistema deve realizada quando ocorrer qualquer alteração crítica (acessórios com especificações diferentes do projeto, atualizações e técnicas operacionais) através de controle de mudança e ou qualquer outra modificação que possa afetar a reprodutibilidade do sistema, na ausência de mudanças o sistema é monitorado anualmente conforme definido no plano mestre de validação e cronograma de amostragem.

## 6. *Liberação de Água WFI na Planta Farmacêutica*

### *Liberação de água WFI para uso nas áreas produtivas*

Em cada sala com ponto de consumo de WFI está instalada uma lâmpada amarelo alaranjada ou vermelha que quando acessa de forma contínua ou intermitente indica ao usuário que a água não está apropriada para uso, ou que o sistema está em modo esterilização ou que a vazão disponível no anel não é suficiente. Nestes casos, o inspetor da qualidade deverá identificar com a placa “REPROVADA”.

A verificação em linha é realizada através dos pontos TOC-WFI01 e CIT-WFI01 localizado no Sistema de Geração de Água, no Retorno do Anel, pontos determinados para verificação de Condutividade e TOC a cada 05 minutos.

Quando a condutividade medida no retorno do anel de distribuição é  $>1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$  a uma temperatura de  $25^\circ\text{C}$  é acionado um alarme sonoro contínuo, uma indicação luminosa no PLC, uma indicação na IHM e mais uma indicação luminosa amarela alaranjada nas com pontos de uso de água WFI. O alarme sonoro pode ser silenciado desligando-o manualmente pelo operador. As indicações luminosas são desligadas automaticamente após solucionar o problema.

Quando a quantidade de TOC medida no retorno do anel de distribuição é  $> 500$  ppb, são acionados um alarme sonoro contínuo, uma indicação luminosa no PLC, uma indicação na IHM e mais uma indicação luminosa vermelha nas com pontos de consumo de água WFI. O alarme sonoro pode ser silenciado desligando-o manualmente pelo operador. As indicações luminosas são desligadas automaticamente após solucionar o problema.

A liberação do sistema de água WFI é realizada a partir da análise dos resultados de TOC e condutividade, localizado no retorno do anel.

A manipulação de um produto só pode ser iniciada após receber a área produtiva receber o resultado do teste de Endotoxinas bacterianas

### *Registros dos resultados*

Resultados On-Line: são registrados eletronicamente, obtendo o valor máximo, valor mínimo e valor médio de condutividade e TOC obtidos durante o monitoramento. Os resultados são registrados conforme do procedimento específico para liberação de Água para Injetáveis (WFI) para uso nas Áreas produtivas.

Resultados laboratoriais: São registrados através da emissão do certificado de análise conforme procedimento interno e método analítico.

A responsabilidade pela atualização e registro dos resultados é do Controle de Qualidade.

## 7. *Amostragem*

### *Amostragem de água WFI para análises físico-químicas e microbiológicas*

O plano de amostragem previamente definido determina quais os pontos e locais onde uma ou mais amostras são retiradas do sistema de geração/tratamento, reservatório e sistema de distribuição de água com o propósito de avaliar a qualidade de água produzida a ser utilizada.

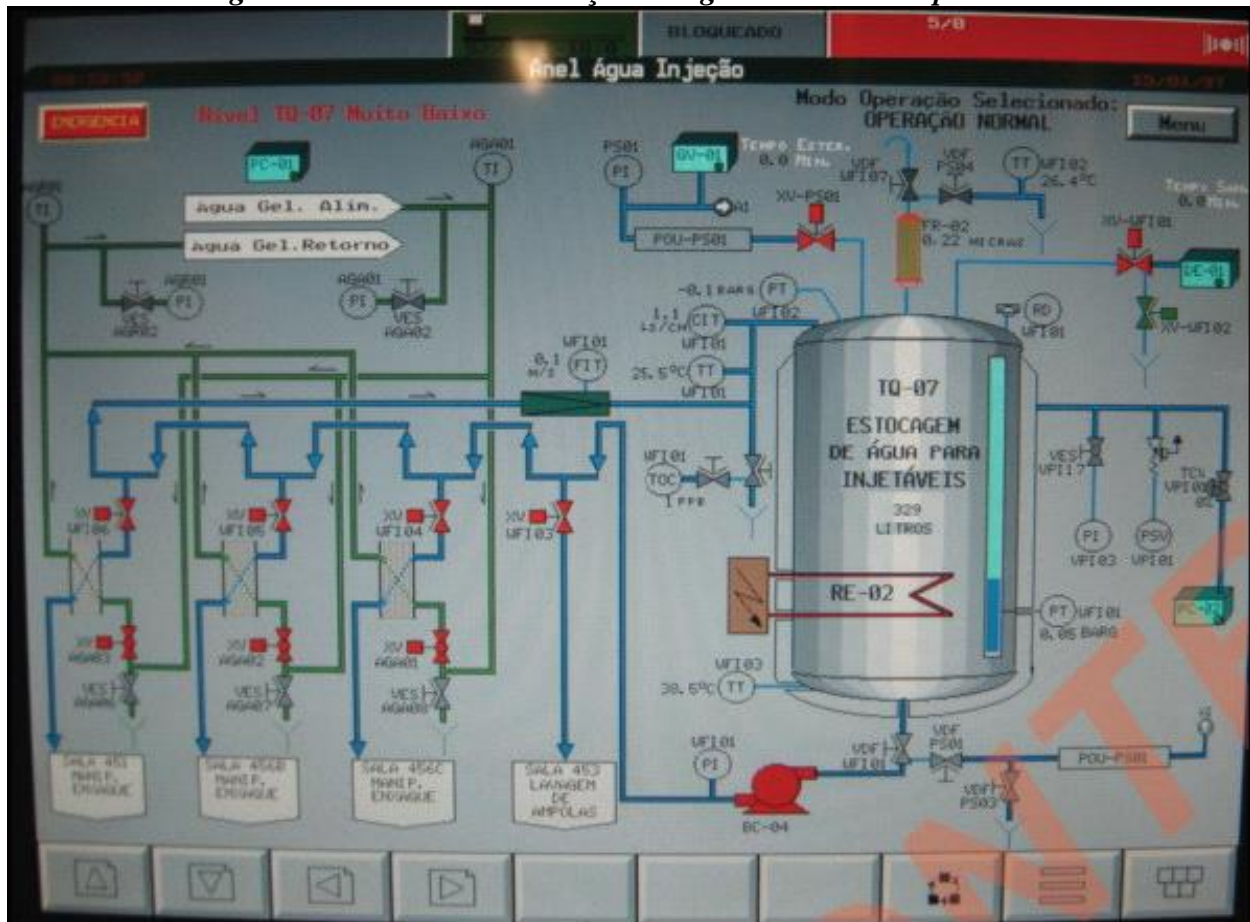
Antes de iniciar a amostragem da água WFI o colaborador responsável pela coleta deve certificar-se que os dispositivos luminosos instalados próximos aos pontos de uso, citados anteriormente não estão acesos.

**Observação:** O dispositivo aceso indica que a água não esta liberada para amostragem/uso nos processos.

O colaborador responsável pela coleta das amostras de água WFI deve utilizar a paramentação (EPI's) necessários conforme descrito nos procedimentos internos vigentes.

As amostras de água WFI para análises físico-químicas e microbiológicas devem ser coletadas em sacos plásticos estéreis, descartáveis sem tiosulfato de sódio. As amostras coletadas dos pontos de uso devem ser encaminhadas imediatamente ao controle da qualidade químico e microbiológico para análises.

*Abaixo uma imagem do sistema de distribuição de Água WFI de uma planta Farmacêutica*



## 8 Análises diárias

As amostras de água WFI recebidas pelo controle da qualidade e microbiológico devem ser analisadas imediatamente iniciando pelas análises críticas previamente definidas nos procedimentos internos (Ex: detecção de Endotoxinas)

**Observação:** Todos os pontos de água WFI utilizados em manipulação são amostrados diariamente.

Abaixo estão Tabelados análises, amostragens, especificação, locais para armazenamento dos resultados, métodos e referências, utilizados na execução dos testes e registro de dados obtidos do sistema de geração e distribuição de Água WFI de uma Planta Farmacêutica.

| <b>Análise</b>               | <b>Amostragem</b>  | <b>Especificação</b>  | <b>Localização dos Resultados</b>                                    | <b>Método e Referência</b>   |
|------------------------------|--|---|--|--|
| Aspecto                      | Coletar Água WFI dos pontos conforme cronograma de amostragem  | Líquido, Límpido, Incolor, Insípido e Inodoro”.                           | Laudos Analíticos arquivados no controle de qualidade                | FB e interno   |
| Condutividade                | Coletar os dados de condutividade da Água WFI armazenados no   | ≤1,1S/cm (20°C).<br>≤1,3 S/cm (25°C).<br>≤1,4S/cm (30°C).                 | Gráficos coletados do supervisor arquivados no controle de qualidade | Equipamento em linha.<br>Dados impressos do supervisor                           |
| Substâncias Oxidáveis        | Coletar Água WFI dos pontos conforme cronograma de amostragem  | A solução permanece com coloração fracamente rósea                        | Laudos Analíticos arquivados no controle de qualidade                | FB e interno   |
| Nitratos                     |  | Máximo 0,2 ppm  |  |  |
| Metais Pesados               |  | Máximo 0,1 ppm  |  |  |
| TOC                          | Coletar os dados do TOC da Água WFI armazenados no supervisor. | Máximo 500 ppb  | Gráficos coletados do supervisor arquivados no controle de qualidade | Equipamento em linha.<br>Dados impressos do supervisor<br>Ref.: Stage 1 – USP 30 |
| Alcalinidade ou alcalinidade | Coletar Água WFI dos pontos conforme cronograma de amostragem  | A solução não adquire cor azul  | Laudos Analíticos arquivados no controle de qualidade                | FB e interno   |
| Cálcio e Magnésio            |  | Uma coloração azul e límpida é produzida                                  |  |  |
| Cloretos                     |  | A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 15 minutos |  |  |

**Analises diárias (Continuação)**

| <b>Análise</b> | <b>Amostragem</b>   | <b>Critério de Aceitação</b>                                     | <b>Localização dos Resultados</b>                     | <b>Método e Referência</b> |
|----------------|---|--|---|----------------------------|
| Sulfatos       | Coletar Água WFI dos pontos conforme cronograma de amostragem | A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 1 | Laudos Analíticos arquivados no controle de qualidade | FB e interno               |

|                         |  |                      |  |  |
|-------------------------|--|----------------------|--|--|
|                         |  | hora                 |  |  |
| Resíduos por Evaporação |  | Máximo 0,001% (1mg)  |  |  |
| Amônio                  |  | Maximo 0,2 ppm       |  |  |
| Aeróbios Totais         |  | Máximo 10 UFC/100 mL |  |  |
| Endotoxinas Bacterianas |  | < 0,25 EU/mL         |  |  |

Após realização das análises das amostras de água WFI, o inspetor da qualidade dos setores produtivos colocar a placa de identificação do status (APROVADO/REPROVADO) para área produtiva

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

Este trabalho tenta de forma clara demonstrar e esclarecer todas as etapas de produção da água WFI, assim como também procurou esclarecer dúvidas sobre a validação deste processo, conseguida através das análises diárias pelo controle de qualidade. Concluímos então a importância de todas as análises e dos métodos utilizados para esta validação, indicando ao final a APROVAÇÃO ou REPROVAÇÃO do material.

### **REFERÊNCIAS:**

Especificações e Requerimentos do Usuário – FQ URS WFI

Plano Mestre de Validação

Plano de Validação Específico

Fluxograma de Água Purificada, Água para Injeção e Vapor Puro

Layout Planta do Pavimento Térreo – N°.: 35L0701

Manual de Operação/Manutenção Hogner-Gerador de Vapor Puro

Manual de Operação/Manutenção Finn Acqua



European Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> Edition, 2005.

United States Pharmacopeia National Formulary (USP-NF), 2005

Farmacopéia Brasileira 4<sup>o</sup> Edição, 2005.