

PRISCILA GRASSO LEORATTI

**Uso de Ferramenta da Qualidade para melhoria de desempenho do
sistema de água para injetáveis e soluções na indústria
farmacêutica**

São Paulo
2014

PRISCILA GRASSO LEORATTI

**Uso de Ferramenta da Qualidade para melhoria de desempenho do
sistema de água para injetáveis e soluções na indústria
farmacêutica**

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Especialista em
Gestão e Engenharia da Qualidade

São Paulo
2014

PRISCILA GRASSO LEORATTI

**Uso de Ferramenta da Qualidade para melhoria de desempenho do
sistema de água para injetáveis e soluções na indústria
farmacêutica**

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Especialista em
Gestão e Engenharia da Qualidade/
Engenharia

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada
Netto

São Paulo

2014

Mãe, sua dedicação é a minha força para seguir sempre em frente. Pai, seu esforço e batalha para dar uma boa educação para nós foi um dos seus maiores gestos de amor.

AGRADECIMENTOS

À Deus que sempre me iluminou, me capacitou e me deu forças para enfrentar todos os desafios encontrados;

Ao meu orientador Adherbal Caminada Netto, pela paciência, compromisso e ensinamentos passados ao longo deste período;

À minha família por todo o apoio dado nos momentos de dificuldade e pela compreensão nos momentos de ausência;

À minha amiga Fabiana Bressan que enfrentou junto comigo os desafios proporcionados pelo curso, pelas horas de estudo dedicadas e pelos momentos de alegrias e cumplicidade.

Sonhos determinam o que você quer. Ação
determina o que você conquista.
(Aldo Novak)

RESUMO

Este trabalho consiste em um estudo de caso que avalia a qualidade do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis de uma indústria farmacêutica sediada na cidade de São Paulo, onde serão abordados conceitos como Boas Práticas de Fabricação (BPF). A metodologia aplicada neste estudo de caso baseia-se na utilização de sistema de destilação para obtenção de água de qualidade destinadas a uso farmacêutico. Foi analisado o sistema de destilação da água que abastece as linhas produtivas, sendo possível verificar que o mesmo necessita se adequar à legislação vigente. No entanto, a empresa busca melhorar de forma contínua seu processo de obtenção de água para injetáveis, a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos colocados no mercado.

Palavras-Chave: Água para injetáveis. Qualidade. Indústria farmacêutica. Boas Práticas de Fabricação (BPF). Destilação.

ABSTRACT

This work is a case study that evaluates the quality of the generation system, storage and distribution of water for injection pharmaceutical industry headquartered in São Paulo, where concepts are addressed as Good Manufacturing Practices (GMP). The methodology used in this case study is based on the use of the distillation system for obtaining quality water intended for pharmaceutical use. The distillation system of water that supplies the production lines, and you can verify that it needs to adapt to the current legislation was analyzed. However, the company seeks to continuously improve the process of obtaining water for injection, to ensure the quality, safety and efficacy of medicinal products placed on the market.

Keywords: Water for injection. Quality. Pharmaceutical industry. Good Manufacturing Practices (GMP). Distillation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Sistema de água purificada.....	25
Figura 2	– Destilador.....	27
Figura 3	– Tanque de armazenamento.....	28
Figura 4	– Condutivímetro.....	30
Figura 5	– Controlador de temperatura.....	30
Figura 6	– Teste de carbono orgânico total (TOC) – Fase 1.....	32
Figura 7	– Teste de condutividade – Fase 1.....	33
Figura 8	– Teste de pH – Fase 1.....	34
Figura 9	– Teste de contagem microbiana – Fase 1.....	35
Figura 10	– Teste de carbono orgânico total (TOC) – Fase 2.....	36
Figura 11	– Teste de condutividade – Fase 2.....	37
Figura 12	– Teste de pH – Fase 2.....	38
Figura 13	– Teste de contagem microbiana – Fase 2.....	39
Figura 14	– Teste de condutividade – Pontos diários – Fase 3.....	41
Figura 15	– Teste de condutividade – Pontos semanais – Fase 3.....	42
Figura 16	– Teste de pH – Pontos diários – Fase 3.....	43
Figura 17	– Teste de pH – Pontos semanais – Fase 3.....	44
Figura 18	– Teste de TOC – Pontos diários – Fase 3.....	45
Figura 19	– Teste de TOC – Pontos semanais – Fase 3.....	46
Figura 20	– Teste de contagem microbiana – Pontos diários – Fase 3...	47
Figura 21	– Teste de contagem microbiana – Pontos semanais – Fase 3.....	48
Figura 22	– Diagrama de Ishikawa usando os 6M.....	50
Figura 23	– Teste de condutividade – Pontos diários.....	56
Figura 24	– Teste de condutividade – Pontos semanais.....	57
Figura 25	– Teste de pH – Pontos diários.....	58
Figura 26	– Teste de pH – Pontos semanais.....	59
Figura 27	– Teste de TOC – Pontos diários.....	60
Figura 28	– Teste de TOC – Pontos semanais.....	61
Figura 29	– Teste de contagem microbiana – Pontos diários.....	62
Figura 30	– Teste de contagem microbiana – Pontos semanais.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Especificações físico-químicas e microbiológicas.....	20
Tabela 2	–	Plano de amostragem.....	21
Tabela 3	–	Relação dos pontos de distribuição de água para injetáveis.....	29
Tabela 4	–	Relação de resultados fora da especificação na fase 2.....	40
Tabela 5	–	Relação de resultados fora da especificação na fase 3.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Água para injetáveis
ANVISA	Agência Nacional da Saúde
AP	Água purificada
BPF	Boas Práticas de Fabricação
cm	Centímetro
cm²	Centímetro quadrado
FB	Farmacopéia Brasileira
FQ	Físico-química
MB	Microbiológica
mJ	Megajoule
mL	Mililitro
ppb	Partes por bilhão
pH	Potencial hidrogeniônico
PVDF	Fluoreto de polivilideno
TOC	Carbono orgânico total
UE	Unidade de endotoxinas
UFC	Unidade formadora de colônia
USP	Farmacopéia Americana
UV	Ultravioleta
SABESP	Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo
µS	Microsiemens

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	FUNDAMENTAÇÃO.....	16
2.1	ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO – FASE 1.....	16
2.2	ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO – FASE 2.....	17
2.3	ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO – FASE 3.....	17
2.4	COMPÊNDIOS OFICIAIS.....	18
2.5	MÉTODO E PLANO DE AMOSTRAGEM.....	20
2.6	FERRAMENTA DA QUALIDADE – DIAGRAMA DE ISHIKAWA.....	21
3	ESTUDO DE CASO.....	24
3.1	TRAJETÓRIA.....	24
3.2	TÉCNOLOGIA DE PRODUÇÃO DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS.....	24
3.3	IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA.....	31
3.3.1	Resultados obtidos na Fase 1.....	31
3.3.2	Resultados obtidos na Fase 2.....	36
3.3.3	Resultados obtidos na Fase 3.....	40
3.3.4	Uso da ferramenta de qualidade Diagrama de Ishikawa para melhoria do sistema de água para injetáveis.....	49
3.3.5	Plano de ação proposto para mitigar os desvios de qualidade.....	54
3.3.6	Resultados do monitoramento do sistema de água para injetáveis após implementações das ações preventivas.....	55
4	CONCLUSÃO.....	64
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
	GLOSSÁRIO.....	67

1 INTRODUÇÃO

A água é de fundamental importância na indústria farmacêutica. Além de participar dos processos de limpeza de materiais e superfícies, pode ser utilizada como veículo em formulações, o que exige maior atenção, conhecimento e controle.

Sendo assim, a água deve ser analisada em sua composição, pois é um solvente universal e pode conter algumas substâncias que comprometem a qualidade dos medicamentos e também a vida útil dos sistemas de tratamento de água.

A água é também um insumo indispensável para a indústria farmacêutica, sendo a sua qualidade considerada um interferente direto na qualidade do produto final. De acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), os produtos farmacêuticos devem possuir qualidade compatível com as especificações determinadas por compêndios oficiais, visando assegurar seu uso. (BRASIL, 2010)

A água (H_2O) é uma molécula muito polarizada (polar) e possui ligações de hidrogênio que produzem força suficiente para manter as moléculas unidas no estado líquido. Essas propriedades tornam a água um excelente meio para solubilizar, absorver, adsorver ou suspender diversos compostos, inclusive para carrear contaminantes e substâncias indesejáveis, que vão alterar a pureza e eficácia de um produto farmacêutico. (BRASIL, 2010)

O sistema de purificação da água para uso na indústria farmacêutica é baseado na remoção de impurezas analíticas (físico-químicas e microbiológicas) até se obterem níveis preestabelecidos em compêndios oficiais aprovados pelas autoridades sanitárias. (BRASIL, 2013)

Há dois tipos de água presentes na indústria farmacêutica: o primeiro é a água purificada (AP) utilizada para a fabricação de produtos sólidos, semissólidos não estéreis e líquidos não estéreis; o segundo tipo é a água para injetáveis (AI) utilizada na fabricação de produtos estéreis, como por exemplo, produtos injetáveis e semissólidos estéreis.

Para cada tipo de água, purificada ou água para injetáveis, existem sistemas específicos para obtenção e purificação destes tipos de água. Pode-se dizer que os métodos mais comuns e robustos para a obtenção de água purificada são os sistemas de troca iônica, osmose reversa e ultrafiltração. Para obtenção de água para injetáveis utiliza-se o processo de destilação.

Este trabalho abordará somente os critérios relacionados à produção de água para injetáveis.

A destilação, como tecnologia de produção de água para injetáveis, é a técnica preferida nas indústrias farmacêuticas, uma vez que é considerada uma técnica mais robusta, devido à mudança de fase da água do estado gasoso para o estado líquido, e em alguns casos, por causa do equipamento que é operado em temperaturas muito elevadas. (BRASIL, 2013)

Para a construção dos sistemas de água para uso farmacêutico os materiais dos equipamentos 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). (BRASIL, 2013)

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. (BRASIL, 2013)

O equipamento de destilação deve possuir na fabricação das suas paredes internas metal apropriado, como aço inox AISI 316L que aumenta a sua resistência contra corrosão, contribuindo para a diminuição do risco da contaminação da água.

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. (BRASIL, 2013)

O reservatório e anel de distribuição utilizado para armazenar água e conduzir a água para os pontos de consumo produtivo na fábrica devem ser apropriados 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 rugosidades apropriadas para dificultar a aderência de resíduos, a formação de biofilme e corrosão pelos agentes sanitizantes, como por exemplo, o aço inox 316L eletropolido, com baixa rugosidade.

A temperatura da água para injetáveis é um parâmetro importante que deve ser considerado na instalação de um sistema de água para obtenção de água para injetáveis. Os sistemas que são mantidos aquecidos em temperaturas entre 65 a 80°C são autossanitizantes e, portanto, menos susceptíveis à contaminação microbológica. Com sistemas autossanitizantes não é necessário realizar uma sanitização química frequente, essas sanitizações são utilizadas quando há manutenção do sistema. (BRASIL, 2013)

O objetivo deste estudo é analisar as causas de falha de resultados analíticos (físico-químicos e microbiológicos) do sistema de purificação de água para injetáveis, empregando o Diagrama de Ishikawa.

O escopo do estudo de qualificação de desempenho é aplicado para o Sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis e será executado no sistema instalado no laboratório AB – localizado na planta industrial do Campo Belo – São Paulo.

2 FUNDAMENTAÇÃO

A Resolução da diretoria colegiada – RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010 possui o objetivo de estabelecer requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das BPF de medicamentos de uso humano durante as inspeções sanitárias. (BRASIL, 2010)

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) é o conjunto de normas, que regulamenta os requisitos mínimos para a produção farmacêutica, contemplando orientações que controlam a organização do sistema de produção, a higiene e os controles necessários para garantir a qualidade sanitária dos produtos. (BRASIL, 2010)

O Guia da Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico aborda os critérios relacionados à produção de água purificada e de água para injeção para uso farmacêutico e a metodologia que deve ser conduzida nos estudos de qualificação de desempenho dos sistemas de água para uso farmacêutico. Como referências na elaboração deste Guia foram utilizados os guias internacionais, a legislação nacional e a experiência da ANVISA em inspeções sanitárias. (BRASIL, 2013)

A metodologia aplicada no estudo de qualificação de desempenho no laboratório AB segue o Guia da Qualidade na íntegra. Neste estudo de caso será abordada a qualificação de desempenho do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis.

O estudo de desempenho foi dividido em três diferentes fases a fim de verificar a qualidade da água para injetáveis. (BRASIL, 2013)

2.1 ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO – FASE 1 (BRASIL, 2013)

A Fase 1 é a primeira etapa do estudo e precede a utilização da água. Ela é realizada sempre que um sistema está iniciando as atividades produtivas ou quando sofre mudanças que impactem no processo.

É nesta fase que se verifica que o sistema é robusto e possui capacidade de produzir, armazenar e distribuir a água de forma confiável.

Durante esta fase, o monitoramento da água deve ser realizado em todos os pontos do sistema em dias consecutivos e em um período de 14 dias, incluindo finais de semana e feriados.

Desvios não devem ser encontrados durante a qualificação de desempenho desta fase. Caso ocorra, um desvio deve ser aberto, investigado e após implementação das ações corretivas, a qualificação de desempenho da Fase 1 deve ser iniciada novamente.

2.2 ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO – FASE 2 (BRASIL, 2013)

A Fase 2 é a segunda etapa da qualificação de desempenho do sistema. Nesta fase a água pode ser utilizada nos processos de fabricação e limpeza dos equipamentos.

Durante esta fase, o monitoramento deve ser realizado em todos os pontos do sistema em dias consecutivos por um período de 14 dias, incluindo finais de semana e feriados.

Desvios encontrados nesta fase devem ser investigados por pessoal qualificado que estabelecerão as diretrizes para a tomada de decisão em relação à qualificação de desempenho do sistema.

Caso os resultados, fora dos limites, não interfiram na qualidade da geração, armazenamento e distribuição da água para injetáveis, colocando os processos em risco, deve-se prosseguir com a qualificação de desempenho.

2.3 ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO – FASE 3 (BRASIL, 2013)

A Fase 3 é a terceira etapa da qualificação de desempenho do sistema. Nesta fase, o objetivo é demonstrar o desempenho confiável do sistema durante um

período longo de produção e garantir que as variações sazonais na água de alimentação, não afeta negativamente a operação do sistema ou a qualidade da água para injetáveis.

Durante esta fase, o monitoramento deve ser iniciado após a conclusão com resultados satisfatórios da Fase 2. O monitoramento deve ser realizado por um período de 12 meses, onde todos os pontos do sistema devem ser amostrados, seguindo o cronograma de qualificação de desempenho e plano de amostragem, com exceção do ponto de geração que deve ser amostrado diariamente.

Desvios encontrados nesta fase devem ser investigados por pessoal qualificado que estabelecerá as diretrizes para a tomada de decisão em relação à qualificação de desempenho do sistema. Neste caso, devem ser retiradas amostras adicionais dos pontos que apresentaram desvios para avaliar, posteriormente, as ações adotadas para os casos isoladamente.

Caso os resultados, fora dos limites, não interfiram na qualidade da geração, armazenamento e distribuição da água para injetáveis, colocando os processos em risco, deve-se prosseguir com a qualificação de desempenho.

2.4 COMPÊNDIOS OFICIAIS

A partir dos compêndios oficiais são extraídos os testes físico-químicos e microbiológicos para serem aplicados nas análises de água para injetáveis; nestes compêndios informa-se a especificação de cada teste a ser realizado e o procedimento de análise.

A Farmacopéia Brasileira (FB) é um compêndio oficial nacional que define as especificações para o controle de qualidade de medicamentos e insumos para saúde. Neste trabalho usou-se a Farmacopéia Brasileira (FB) para seguir as especificações e os procedimentos de análise para os testes analíticos de pH (potencial hidrogeniônico) e endotoxinas bacterianas.

A Farmacopéia Americana (USP) é um compêndio oficial internacional que define as especificações para controle de qualidade de medicamentos. Em comparação com a Farmacopéia Brasileira (FB) é um compêndio mais completo e robusto; sendo assim a ANVISA aceita que as indústrias farmacêuticas nacionais se baseiem nele para realização dos testes analíticos e especificações. Neste trabalho usou-se a Farmacopéia Americana (USP) para seguir as especificações e os procedimentos de análise para os testes analíticos de aspecto, carbono orgânico total (TOC), condutividade e contagem microbiana.

As análises físico-químicas (FQ) que englobam os testes de aspecto, pH, condutividade, carbono orgânico total (TOC) são realizadas no laboratório de controle de qualidade – físico-químico. As análises são realizadas por colaboradores treinados seguindo os procedimentos de análises do departamento que são baseadas nos compêndios oficiais.

Já as análises microbiológicas (MB) que englobam os testes de contagem microbiana e endotoxinas bacterianas, são realizadas no laboratório de controle de qualidade – microbiológico. As análises são realizadas por colaboradores treinados seguindo os procedimentos de análises do departamento, baseados nos compêndios oficiais.

Para o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis ser considerado robusto e confiável o mesmo deverá atender aos critérios de aceitação propostos. Para cada contaminante a ser pesquisado, foi estipulado uma especificação baseada nos compêndios e normas técnicas, como a FB e USP, considerando os parâmetros e valores mais críticos para cada teste.

Na Tabela 1 as especificações utilizadas nos estudos de qualificação de desempenho de água para injetáveis (fase 1, fase 2 e fase 3) e consequentemente no estudo de caso aplicado.

Tabela 1 - Especificações físico-químicas e microbiológicas

Testes	Especificação
Aspecto	Líquido límpido, incolor e inodoro.
TOC	≤ 500 ppb
Condutividade	Máximo de condutividade: ≤ 1,3 µS/cm
pH	5,0 a 7,0
Contagem Total	≤ 10 UFC/100mL
Endotoxinas bacterianas	< 0,25 UE/mL

Fontes: United States Pharmacopeia, 36ª Edição, 2013; Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, 2010.

2.5 MÉTODO E PLANO DE AMOSTRAGEM

O método de amostragem da água para injetáveis é um procedimento interno da empresa, no qual, cada laboratório deve designar a melhor maneira para conduzi-lo. O método de amostragem do laboratório AB esta descrito no procedimento interno EU II CQ 057 - Qualificação, amostragem e análise físico-química e microbiológica de água purificada, água para injetáveis e vapor puro – revisão 06, no qual o passo a passo esta descrito no item 3.3.4.

Segundo a RDC17 e o Guia da Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico é solicitado que as indústrias farmacêuticas elaborem um plano de amostragem para as fases de qualificação de desempenho, contendo todos os pontos de amostragem de água para injetáveis e a periodicidade de amostragem de cada um deles.

O plano de amostragem será utilizado para evidenciar quais pontos de uso/amostragem serão verificados durante as fases da qualificação de desempenho do sistema.

Segue na Tabela 2 o plano de amostragem que deve ser seguido nas fases de qualificação de desempenho utilizado no laboratório AB:

Tabela 2 - Plano de amostragem

Ponto	Localização do ponto	Tipo de monitoramento	Frequência da amostragem	
			Fase 1 e 2 2 semanas cada fase	Fase 3 1 ano
AI 001	Saída do tanque de água para injetáveis	físico-químico e microbiológico	Diário	Diário
AI 002	Preparação de materiais	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 003	Lavadora de ampolas	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 004	Manipulação injetáveis	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 005	Lavadora de frascos	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 006	Manipulação injetáveis	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 007	Manipulação Injetáveis (pia)	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 008	Preparação oncológico	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 009	Manipulação oncológico	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal
AI 010	Retorno do anel	físico-químico e microbiológico	Diário	Semanal

Fonte: a autora.

2.6 FERRAMENTA DA QUALIDADE – DIAGRAMA DE ISHIKAWA

Para auxílio na resolução dos problemas encontrados no estudo de caso, foi aplicada a ferramenta de qualidade Diagrama de Ishikawa também conhecido como Diagrama de Causa e Efeito ou Espinha de Peixe, que permite estruturar hierarquicamente as causas de determinado problema ou oportunidade de melhoria. Pode ser utilizado também com outros propósitos, além do apresentado, por permitir estruturar qualquer sistema que resulte em uma resposta (uni ou multivariada) de forma gráfica e sintética. O uso dos 6M pode ajudar a identificar as causas de um problema e servir como uma estrutura inicial para facilitar o raciocínio na análise. (ESALQ, 2014)

O Diagrama de Ishikawa, também conhecido como Diagrama de Causa e Efeito ou Diagrama Espinha-de-peixe, é uma ferramenta gráfica utilizada para o gerenciamento em processos diversos, especialmente na produção industrial. (ISHIKAWA)

As causas de um problema podem ser agrupadas, a partir do conceito dos 6M, como decorrentes de falhas em:

- Método: toda a causa envolvendo o método que estava sendo executado o trabalho;
- Material: toda causa que envolve o material que estava sendo utilizado no trabalho;
- Mão-de-obra: toda causa que envolve uma atitude do colaborador (ex: procedimento inadequado, pressa, imprudência, ato inseguro, etc.)
- Máquina: toda causa envolvendo a máquina que estava sendo operada;
- Medida: toda causa que envolve os instrumentos de medida, sua calibração, a efetividade de indicadores em mostrar as variações de resultado, se o acompanhamento está sendo realizado, se ocorre na frequência necessária, etc.
- Meio ambiente; toda causa que envolve o meio ambiente em si (poluição, calor, poeira, etc.) e, o ambiente de trabalho (layout, falta de espaço, dimensionamento inadequado dos equipamentos, etc.).

O sistema permite estruturar hierarquicamente as causas potenciais de determinado problema ou oportunidade de melhoria, bem como seus efeitos sobre a qualidade dos produtos. (ISHIKAWA)

Ishikawa observou que, embora nem todos os problemas pudessem ser resolvidos por essas ferramentas, ao menos 95% poderiam ser, e que qualquer trabalhador fabril poderia efetivamente utilizá-las. (ISHIKAWA)

Essa ferramenta dá ao usuário uma lista de itens para serem conferidos por meio do qual se consegue uma rápida coleta de dados para várias análises. Essas informações são utilizadas para se obter uma localização da causa dos problemas. (ISHIKAWA)

A partir de uma definida lista de possíveis causas, as mais prováveis são identificadas e selecionadas para uma melhor análise. Ao examinar cada causa, o usuário deve observar fatos que mudaram, como por exemplo, desvios

de norma ou de padrões. Deve se lembrar também de eliminar a causa e não o sintoma do problema, além de investigar a causa e seus contribuidores tão fundo quando possível. (ISHIKAWA)

- Para identificar as informações a respeito das causas do seu problema;
- Para organizar e documentar as causas potenciais de um efeito ou característica de qualidade;
- Para indicar o relacionamento de cada causa e sub-causa as demais e ao efeito ou característica de qualidade;
- Reduzir a tendência de procurar uma causa "Verdadeira", em prejuízo do desconhecido, ou esquecimento de outras causas potenciais.

Há uma série de benefícios ao utilizar a ferramenta da qualidade – Diagrama de Ishikawa, conforme citado abaixo:

- Ajuda a enfocar o aperfeiçoamento do processo;
- Registra visualmente as causas potenciais que podem ser revistas e atualizadas;
- Provê uma estrutura para o brainstorming;

3 ESTUDO DE CASO

O estudo de caso aplica-se ao laboratório AB o qual possui um sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis implementado desde o ano de 2013 que apresentava resultados dos testes analíticos fora do especificado.

3.1 TRAJETÓRIA

Fundado em 1972, o laboratório AB está entre as maiores indústrias farmacêuticas do país. De capital 100% nacional e fechado, atua em todos os principais segmentos por meio de suas Unidades de Negócios – Prescrição Médica, Genéricos, Hospitalar, Licitações, Oncologia, Serviços a Terceiros, Veterinária, Ampolas e Exportação.

Boas práticas de governança corporativa, mitigação de impactos diretos e indiretos sobre o meio ambiente e ações sociais responsáveis também integram a agenda estratégica do laboratório AB no seu crescimento sustentável.

3.2 TÉCNOLOGIA DE PRODUÇÃO DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS

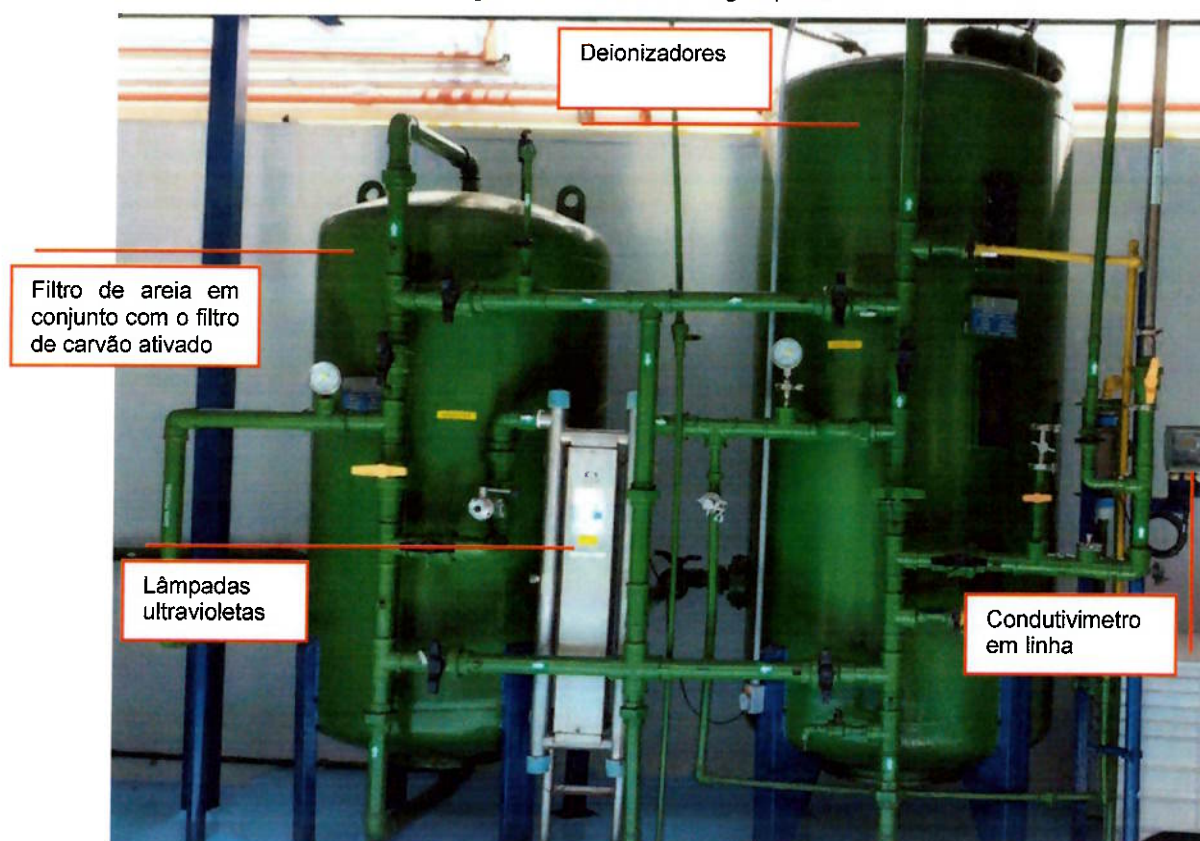
A água para injetáveis no laboratório AB é produzida da seguinte maneira:

A água potável vinda da SABESP por tubulação é estocada em tanques de armazenamento, através das bombas centrifugas, a água potável é conduzida para o filtro de areia onde são removidas as partículas até 15 micras, após o filtro de areia, a água potável passa pelo filtro de carvão ativado onde é removido o íon cloro e na sequência passa pelo conjunto de lâmpadas ultravioletas para remoção dos microrganismos; Após esse procedimento a água potável é encaminhada para o deionizador que possui colunas catiônicas e aniônicas que remove os íons da água potável previamente tratada transformando em água purificada. Na saída do deionizador há um condutivímetro em linha instalado que mede a condutividade da água purificada produzida. A água purificada ao sair do

deionizador através da tubulação é estocada em tanque de armazenamento. O tanque de armazenamento possui um anel de distribuição que alimenta com água purificada o pátio industrial e o sistema de geração de água para injetáveis.

A Figura 1 apresenta o sistema de purificação da água com os componentes filtros de areias, filtro de carvão ativado, lâmpadas ultravioletas, deionizadores e condutivimetro.

Figura 1 – Sistema de água purificada



Fonte: A autora

O filtro de areia consiste de um vaso de pressão construído em material sanitário, com corpo cilíndrico e fechado nas extremidades por calotas abauladas. Externamente o filtro de areia conta com um quadro de operação hidráulico confeccionado em aço galvanizado, onde através das válvulas de controle é possível alterar o fluxo em qualquer sentido.

O filtro de areia opera em fluxo descendente, percolando pelas várias camadas de material filtrante, reduzindo os sólidos em suspensão e auxiliando na remoção de partículas maiores de 5 micras.

O filtro de carvão ativado é um equipamento que tem por finalidade primordial a remoção de cloro livre e de matéria orgânica, agentes estes que causam gosto e cor na água filtrada e podem eventualmente oxidar as resinas de troca iônica utilizadas em tratamento de água.

O filtro é constituído por um vaso construído em material sanitário, com uma camada de carvão ativado, disposto internamente sobre um fundo falso provido de coletores plásticos.

O conjunto de lâmpadas ultravioletas (UV) fornece doses de luz ultravioleta iguais ou superiores a 94 mJ/cm^2 . As lâmpadas ultravioletas são instaladas antes dos deionizadores para garantir a baixa contaminação microbiológica da água potável no pré-tratamento.

O funcionamento do filtro é bastante simples; em regime normal a água entra pela parte superior do aparelho, atravessa o leito de carvão ativo e flui pelo bocal inferior. Em seguida água encaminha-se para o deionizadores.

Os deionizadores com resinas mistas (catiônica e aniônica) reduzem as moléculas na água em tratamento através da atração de cargas opostas; as colunas são construídas em material sanitário com dois visores de inspeção superior e inferior para facilitar o processo de regeneração. A água purificada é armazenada em tanque construído em aço inoxidável 316L e recircula para o sistema durante 24 horas.

O sistema de geração de água para injetáveis com capacidade produtiva de $2,5 \text{ m}^3/\text{h}$ possui 01 destilador que é alimentado por água purificada gerada através do sistema que possui 02 filtros de areia, 01 filtro de carvão ativado, 02 deionizadores conforme explicado no início do item 3.2.

A alimentação da água purificada para o sistema de geração de água para Injetáveis é feita por tubulação em aço inoxidável AISI 316L (material sanitário), de forma a evitar a contaminação e proliferação microbianas (biofilme). A água para injetáveis é obtida por sistema de destilação (termocompressão).

A água purificada chega ao sistema de geração de água para injetáveis e alimenta o condensador, que tem como função pré-aquecer a água purificada para alimentar o destilador.

A destilação da água ocorre através do aquecimento e compressão desta água purificada. O aquecimento é feito por trocador de calor e a compressão é proporcionada por compressor centrífugo.

A Figura 2 mostra o destilador instalado na área de utilidades do laboratório AB e seus componentes (compressor centrífugo, painel de comando e trocador de calor).

Figura 2 - Destilador



Fonte: a autora

A destilação é considerada uma técnica mais robusta para obtenção de água para injetáveis, devido à mudança de fase da água, e em alguns casos, por causa do equipamento que é operado em temperaturas muito elevadas. (BRASIL, 2013)

A água para injetáveis produzida é estocada em temperatura acima de 70°C num tanque de armazenamento com capacidade para 4.000 litros de água para injetáveis, que circula pelo anel de distribuição durante 24 horas do dia. O sistema é sanitizado mensalmente por ácido peracético ($C_2H_4O_3$).

A Figura 3 mostra o tanque de armazenamento instalado na área de utilidades do laboratório AB.

Figura 3 – Tanque de armazenamento



Fonte: a autora

O anel de distribuição de água para injetáveis foi construído em aço inoxidável com costura, conforme norma ASTM A 270 TP316L, com extremidades planas, acabamento sanitário, polimento mecânico interno e externo e espessura de

parede de 1,65 mm, medindo aproximadamente 300 metros de comprimento. A distribuição é feita para 10 pontos de consumo localizados no pátio industrial. Possui os componentes de controle de operação indicador / transmissor de condutividade, transmissor indicador de pressão, uma bomba sanitária de circulação com capacidade de 20 m³/h e um filtro para respiro do tanque de estocagem.

A Tabela 3 informa a localização de cada ponto, o nome do ponto e a localização do mesmo dentro do pátio industrial.

Tabela 3 – Relação dos pontos de distribuição de água para injetáveis

TAG	Nome do ponto	Localização do Ponto
AI 001	Saída do tanque de água para injetáveis	Central de água para injetáveis
AI 002	Preparação de materiais	Área de injetáveis II.
AI 003	Lavadora de ampolas	Preparação de materiais
AI 004	Manipulação injetáveis	Manipulação principal
AI 005	Lavadora de frascos	Preparação de materiais
AI 006	Manipulação injetáveis	Manipulação principal
AI 007	Manipulação Injetáveis (pia)	Manipulação principal
AI 008	Preparação oncológico	Preparação de materiais
AI 009	Manipulação oncológico	Manipulação de oncológicos
AI 010	Retorno do anel	Central de água para injetáveis

Fonte: a autora

O anel foi projetado e construído para atendimento das necessidades da área produtiva do laboratório AB. O desenho do anel de distribuição assegura a operação normal e adequada incluindo intertravamentos, pontos de amostragem, válvulas, tubulações de interconexão, conexões, manutenção preventiva e corretiva.

O tanque de armazenamento e anel de distribuição foi configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e possui instrumentos de medição em linha que monitoram a condutividade e temperatura da água para injetáveis; além deste monitoramento em linha são realizadas análises diárias da água para injetáveis pelo controle de qualidade.

A Figura 4 ilustra o instrumento condutivímetro que mede a condutividade da água para injetáveis. Este instrumento é instalado na saída do tanque de armazenamento e no retorno do anel de distribuição garantindo que a água para injetáveis que abastece a fábrica esta com a condutividade dentro do especificado.

Figura 4 – Condutivímetro



Fonte: a autora

A Figura 5 evidencia o controlador de temperatura que mede a temperatura da água para injetáveis. Este controlador de temperatura é instalado no retorno do anel de distribuição garantindo que a água que abastece a fábrica encontra-se acima de 70°C evitando assim possíveis contaminações microbianas.

Figura 5 – Controlador de temperatura



Fonte: a autora

A proliferação de contaminantes microbiológicos e físico-químicos dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição é controlada por

sanitizações periódicas que visam reduzir e controlar a contaminação microbiológica. No laboratório AB é realizado uma sanitização com frequência semanal utilizando ácido peracético ($C_2H_4O_3$).

3.3 IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA

Conforme citado no início do capítulo 3, no ano de 2013, foram conduzidos os estudos de qualificação de desempenho do sistema de água para injetáveis e observaram-se resultados analíticos fora do especificado para as análises de carbono orgânico total (TOC), condutividade e contagem microbiana.

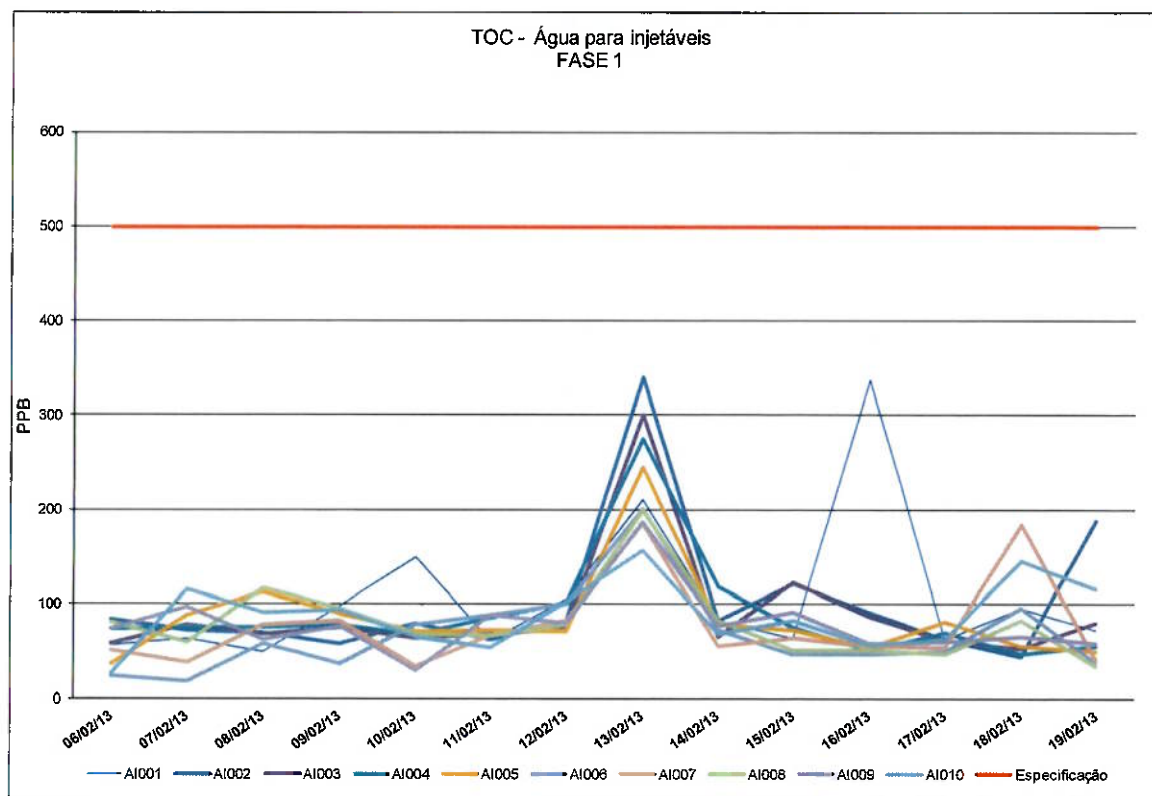
A empresa, preocupada com a qualidade da água para injetáveis que estava sendo utilizadas nos produtos farmacêuticos, propôs diversas ações preventivas para que as não conformidades fossem mitigadas.

3.3.1 Resultados obtidos na Fase 1

A primeira tarefa foi analisar criticamente os dados obtidos na fase 1 que consiste em monitorar os 10 pontos de água para injetáveis do laboratório AB por 14 dias consecutivos. A fase 1 foi executada no período: 06/02/2013 a 19/02/2013.

Para uma melhor visualização dos resultados, foram elaborados gráficos para cada teste analítico (carbono orgânico total (TOC), condutividade, pH e contagem microbiana). Em cada gráfico está compilado todos os pontos de amostragem de água para injetáveis.

A Figura 6 apresenta os resultados do teste carbono orgânico total (TOC) obtidos na fase 1.

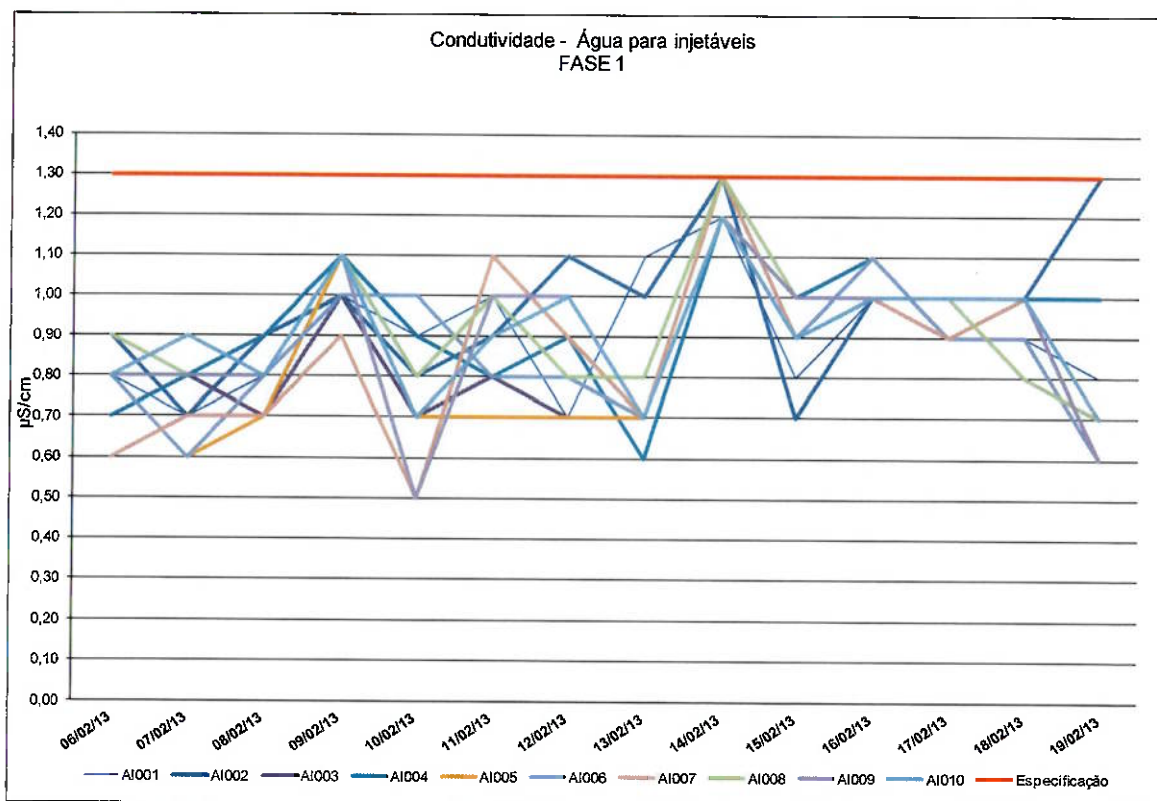
Figura 6 – Teste de carbono orgânico total (TOC) - Fase 1

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de TOC na fase 1, não observou-se resultados fora da especificação e nem tendências analíticas.

A Figura 7 apresenta os resultados do teste condutividade obtidos na fase 1.

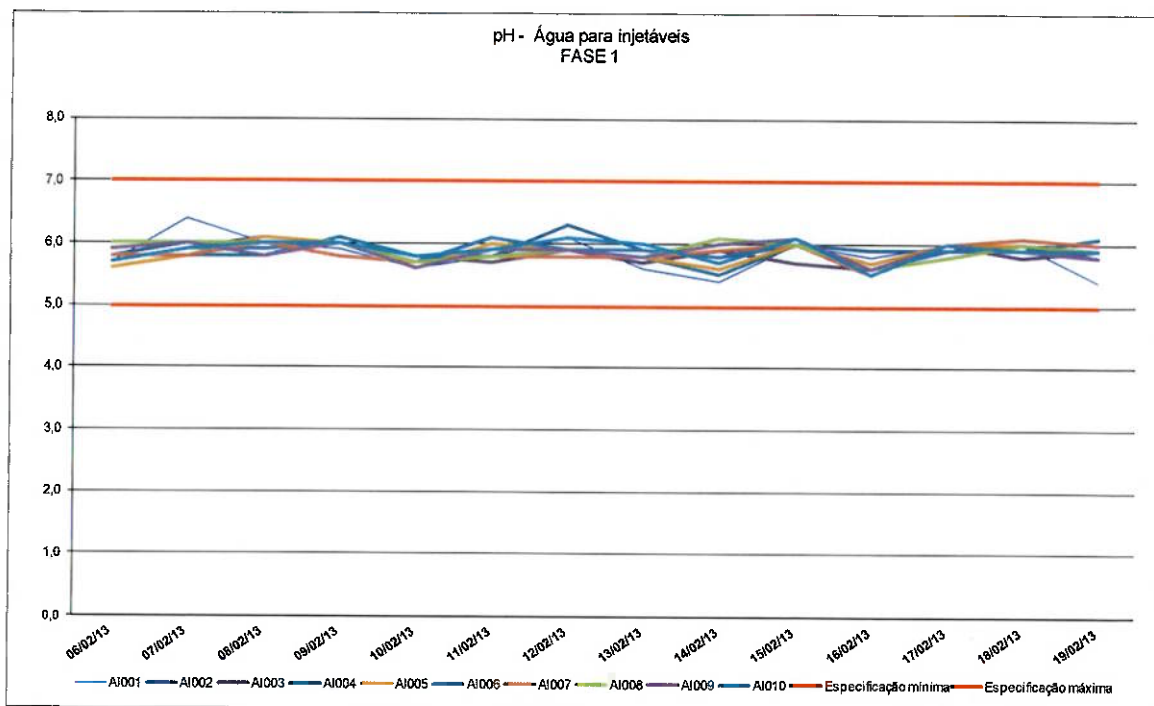
Figura 7 – Teste de condutividade - Fase 1



Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de condutividade na fase 1, não observou-se resultados fora da especificação. Nota-se que alguns resultados estão no limite da especificação, porém os dias consecutivos não apresentam tendências analíticas.

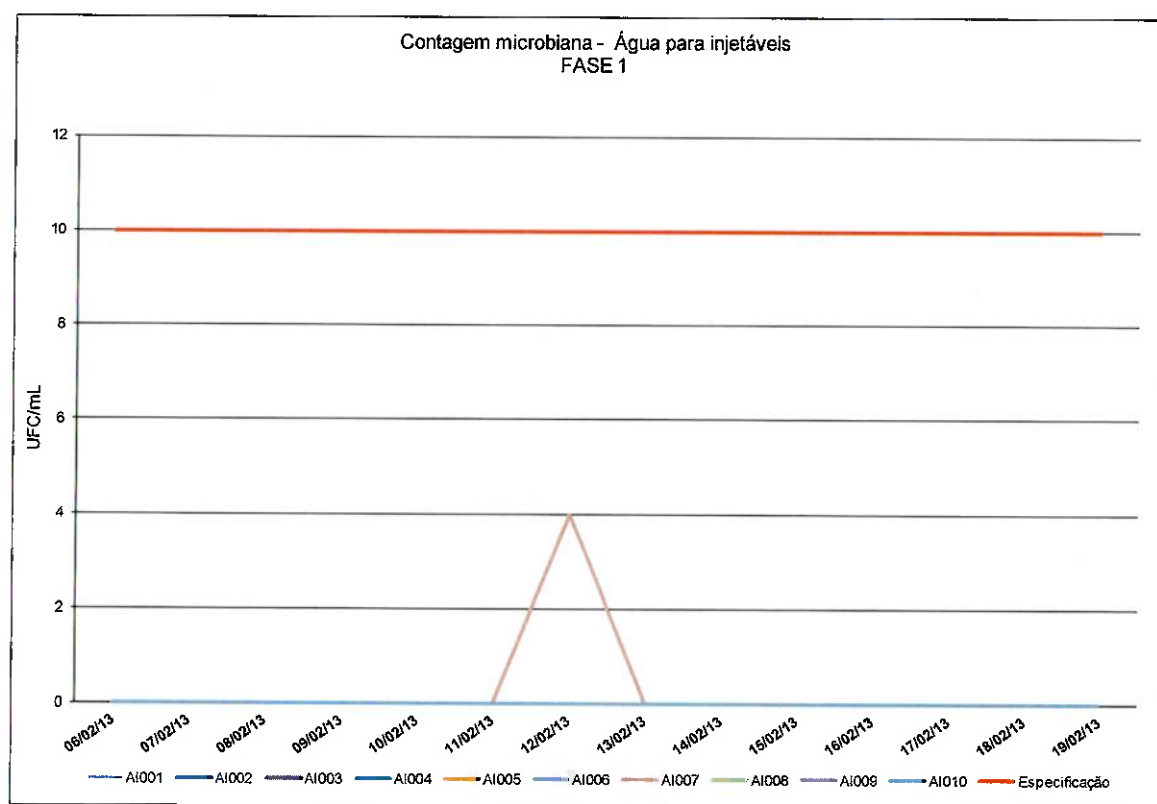
A Figura 8 apresenta os resultados do teste de pH obtidos na fase 1.

Figura 8 – Teste de pH - Fase 1

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de pH na fase 1, não observou-se resultados fora da especificação. Nota-se que os resultados estão em torno da média da especificação do teste. A Figura 8 não demonstra tendências analíticas.

A Figura 9 apresenta os resultados do teste de contagem microbiana obtidos na fase 1.

Figura 9 – Teste de contagem microbiana - Fase 1

Fonte: a autora

Não observou-se resultados fora da especificação para o teste de contagem microbiana. Nota-se que a maioria dos resultados está em torno de zero UFC/mL que demonstra que não há proliferação de microrganismos no sistema de água para injetáveis.

Os testes de aspecto e endotoxinas bacterianas, para a fase 1, não foram compilados em gráficos, pois são testes qualitativos e todos os resultados foram satisfatórios.

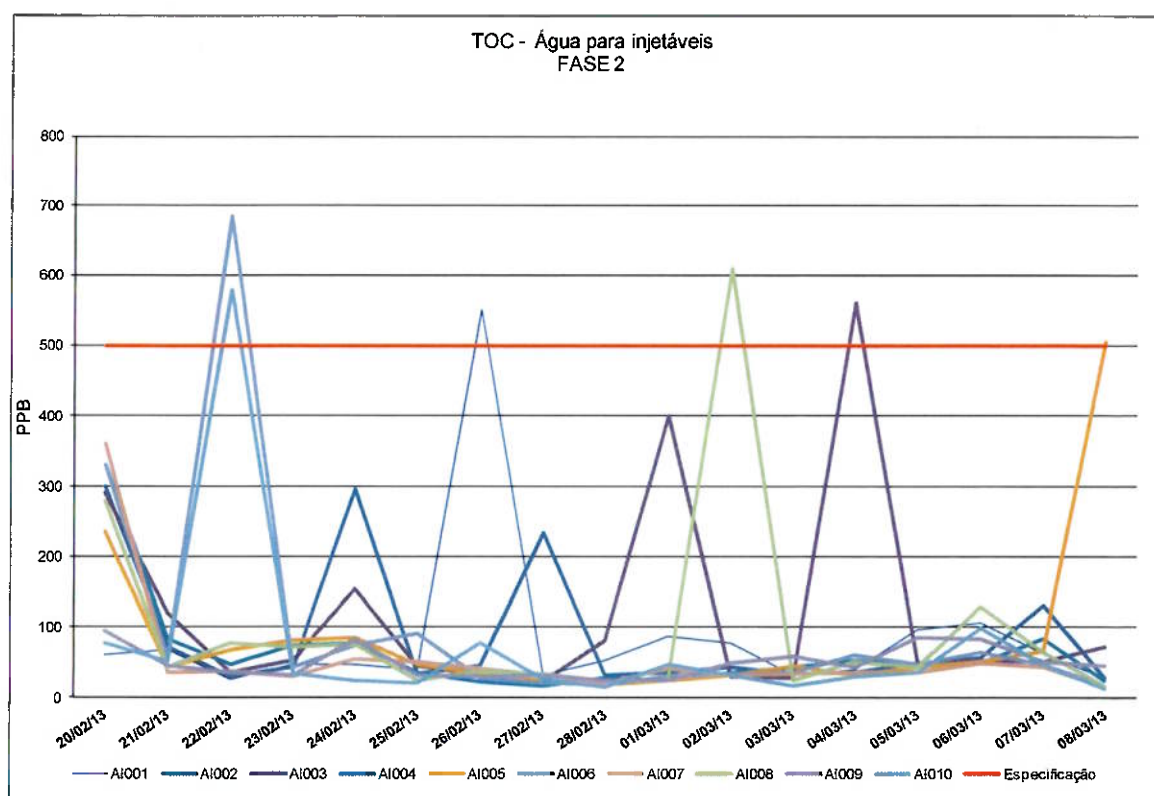
Através dos resultados satisfatórios obtidos na fase 1, observados anteriormente através das Figuras 6 a 9, a fase 1 está aprovada e com isso o laboratório AB pode seguir para a fase 2 de qualificação de desempenho do sistema de água para injetáveis.

3.3.2 Resultados obtidos na Fase 2

Foram analisados criticamente os dados obtidos na fase 2 com o monitoramento dos 10 pontos de água para injetáveis do laboratório AB logo na sequência da fase 1 e também por um período de 14 dias consecutivos, incluindo finais de semana e feriados. A fase 2 foi executada no período: 20/02/2013 a 08/03/2013.

A Figura 10 apresenta os resultados do teste carbono orgânico total (TOC) obtidos na fase 2.

Figura 10 – Teste de carbono orgânico total (TOC) - Fase 2

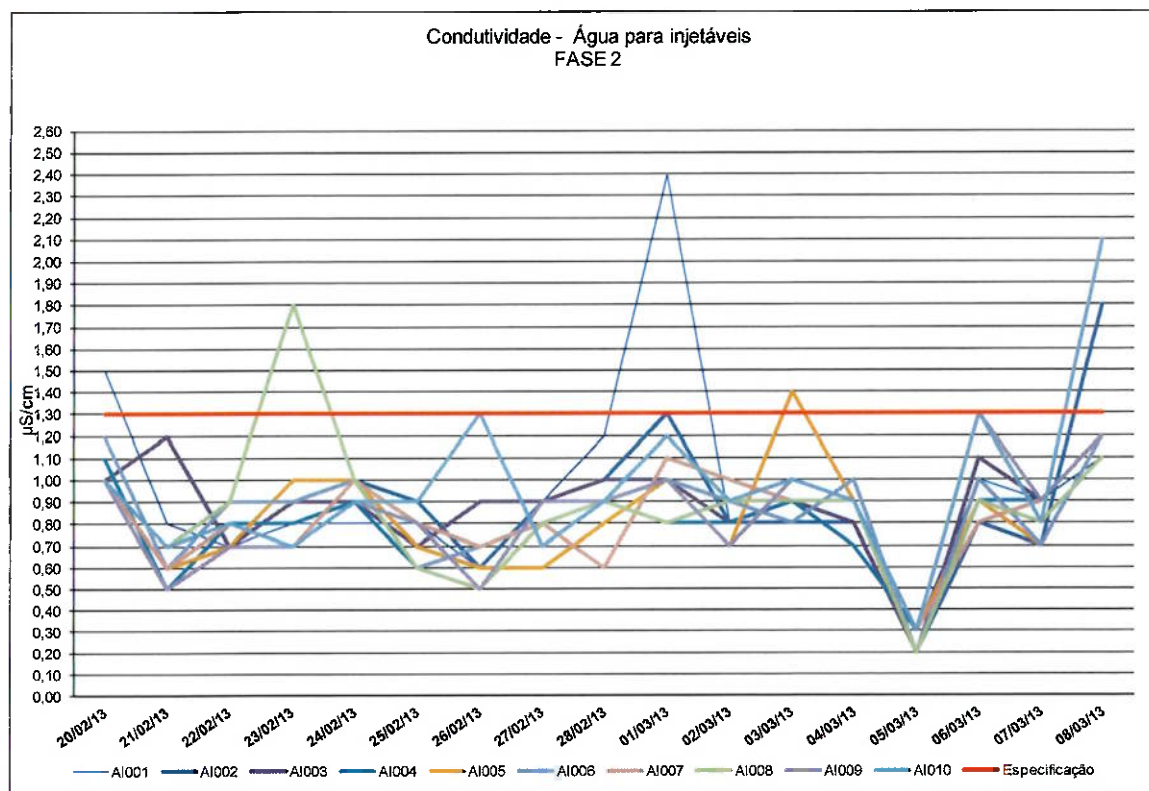


Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 10, foi possível verificar resultados fora da especificação para o teste de carbono orgânico total (TOC). Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

A Figura 11 apresenta os resultados do teste condutividade obtidos na fase 2.

Figura 11 – Teste de condutividade - Fase 2

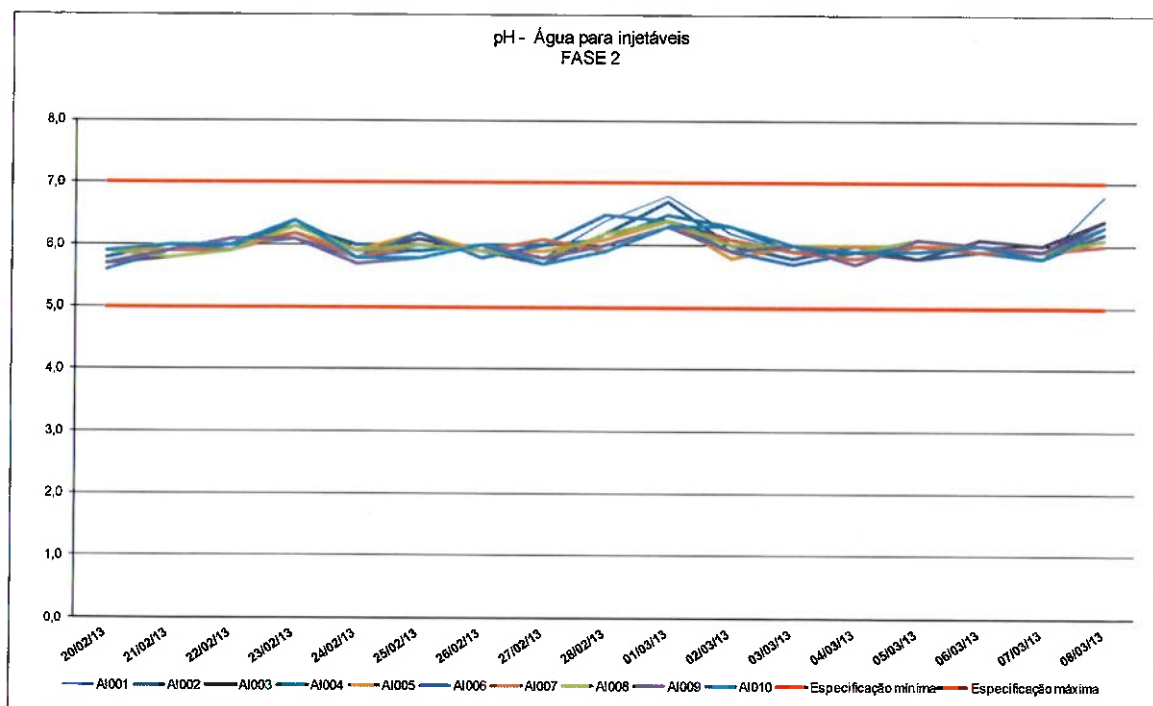


Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 11, foi possível verificar resultados fora da especificação para o teste de condutividade. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

A Figura 12 apresenta os resultados do teste pH obtidos na fase 2.

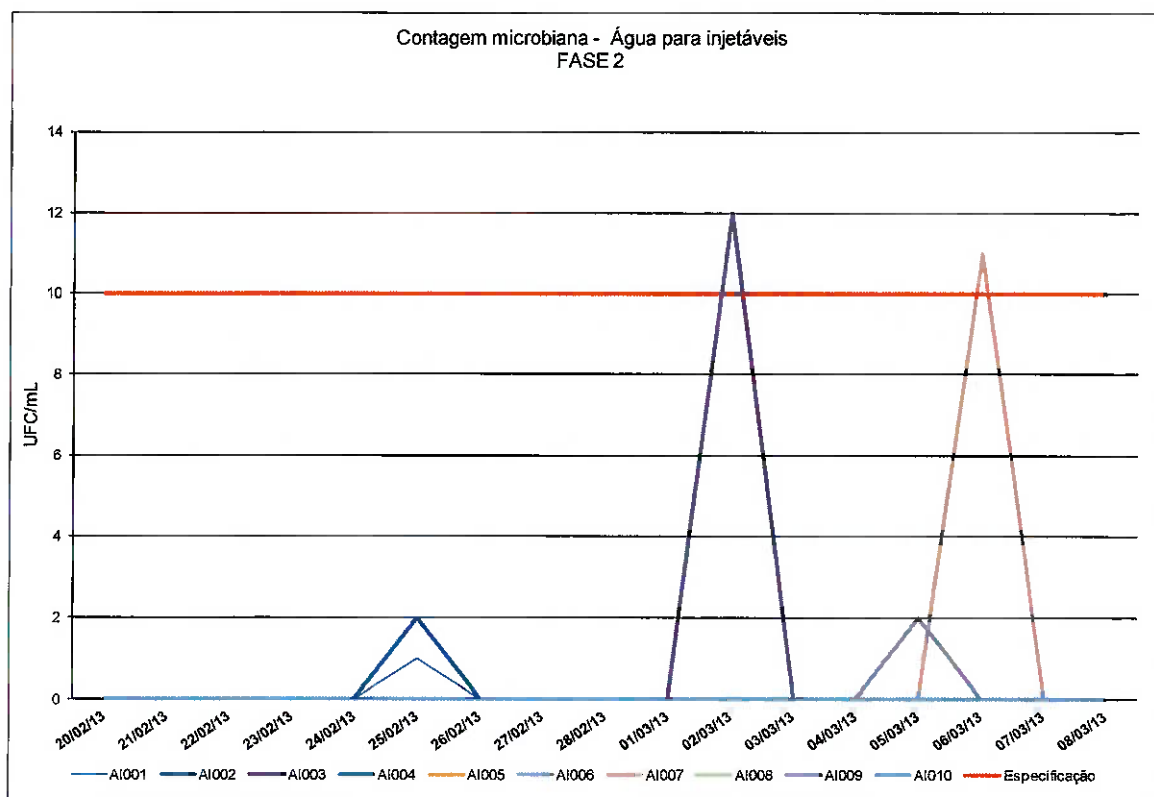
Figura 12 – Teste de pH - Fase 2



Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de pH na fase 2, não observou-se resultados fora da especificação. Nota-se que os resultados estão em torno da média da especificação do teste. A Figura 12 não demonstra tendências analíticas.

A Figura 13 apresenta os resultados do teste contagem microbiana obtidos na fase 2.

Figura 13 – Teste de contagem microbiana - Fase 2

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 13, foi possível verificar resultados fora da especificação para o teste de contagem microbiana. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados. Os resultados fora do especificado foram pontuais.

Os testes de aspecto e endotoxinas bacterianas, para a fase 2, não foram compilados em gráficos, pois são testes qualitativos e todos os resultados foram satisfatórios.

De acordo com as Figuras 10, 11 e 13 elaborados para a fase 2 observou-se a incidência dos resultados fora da especificação para os testes que estão relacionados na Tabela 4:

Tabela 4 – Relação de resultados fora da especificação na fase 2

Teste	Quantidade de resultados acima da especificação	Ponto com resultado não conforme
TOC	06	AI001, AI003, AI005, AI006, AI008 e AI010
Condutividade	06	AI001, AI002, AI005, AI008 e AI010
Contagem microbiana	02	AI003 e AI007

Fonte: a autora

Observou-se na avaliação dos gráficos com os resultados não conformes, que não há uma tendência analítica que justifique os resultados fora da especificação. Também evidenciou-se que os resultados insatisfatórios dos testes de carbono orgânico total (TOC), condutividade e contagem microbiana não ocorrerem necessariamente no mesmo dia.

A Resolução RDC 17 permite, na fase 2 resultados fora da especificação, o laboratório AB decidiu por dar sequência a fase 3.

3.3.3 Resultados obtidos na Fase 3

A fase 3 permite ter uma frequência no plano de amostragem reduzido, pois o mesmo será monitorado por 12 (doze) meses, portanto os pontos do anel de distribuição do sistema de água para injetáveis nesta fase 3 serão monitorados semanalmente, exceto os pontos de geração e retorno do anel que foram amostrados diariamente, pois são considerados mais críticos, conforme evidenciado na Tabela 3.

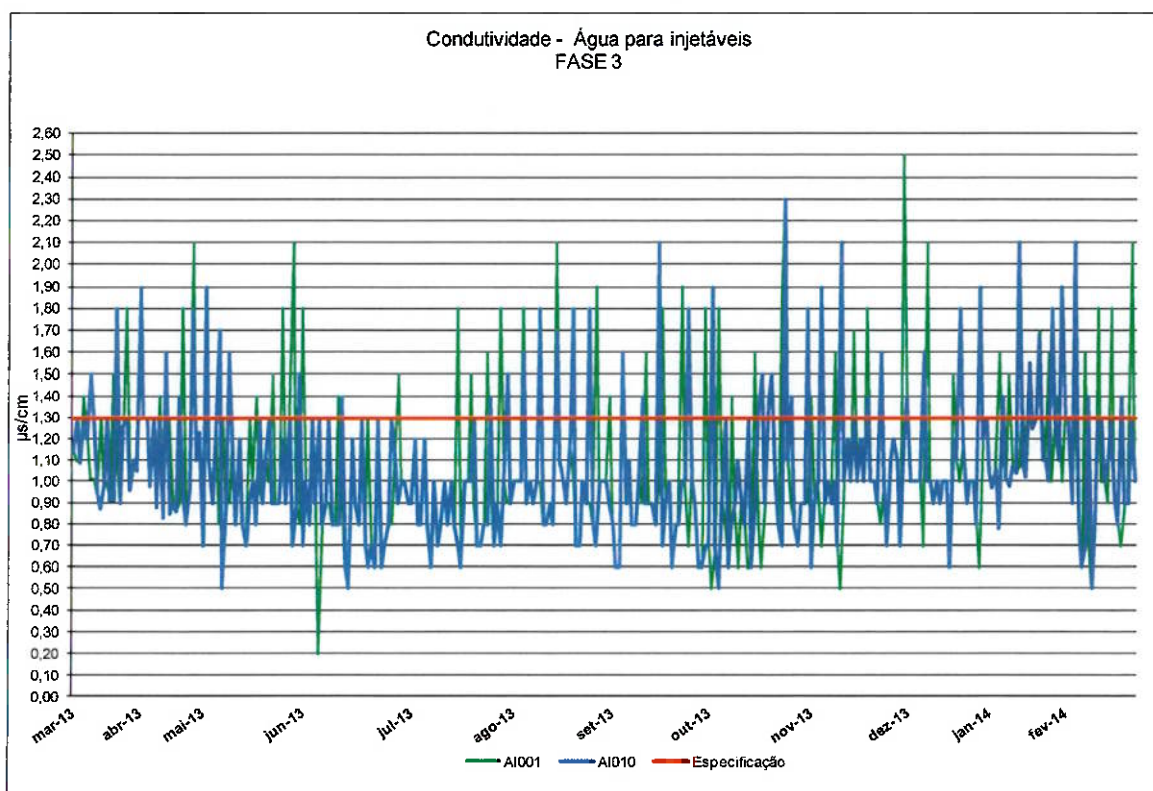
Foram verificados os resultados obtidos durante o monitoramento da fase 3 que ocorreu no período de 10/03/2013 a 10/02/2014.

Para uma melhor visualização dos resultados, foram elaborados 02 gráficos para cada teste analítico (carbono orgânico total (TOC), condutividade, pH e contagem microbiana), sendo um gráfico para os pontos de amostragem diária

(AI001 e AI010) e outro gráfico para os pontos de amostragem semanal (AI002 a AI009).

A Figura 14 apresenta os resultados do teste de condutividade dos pontos de amostragens diárias obtidos na fase 3.

Figura 14 – Teste de condutividade – Pontos diários – Fase 3

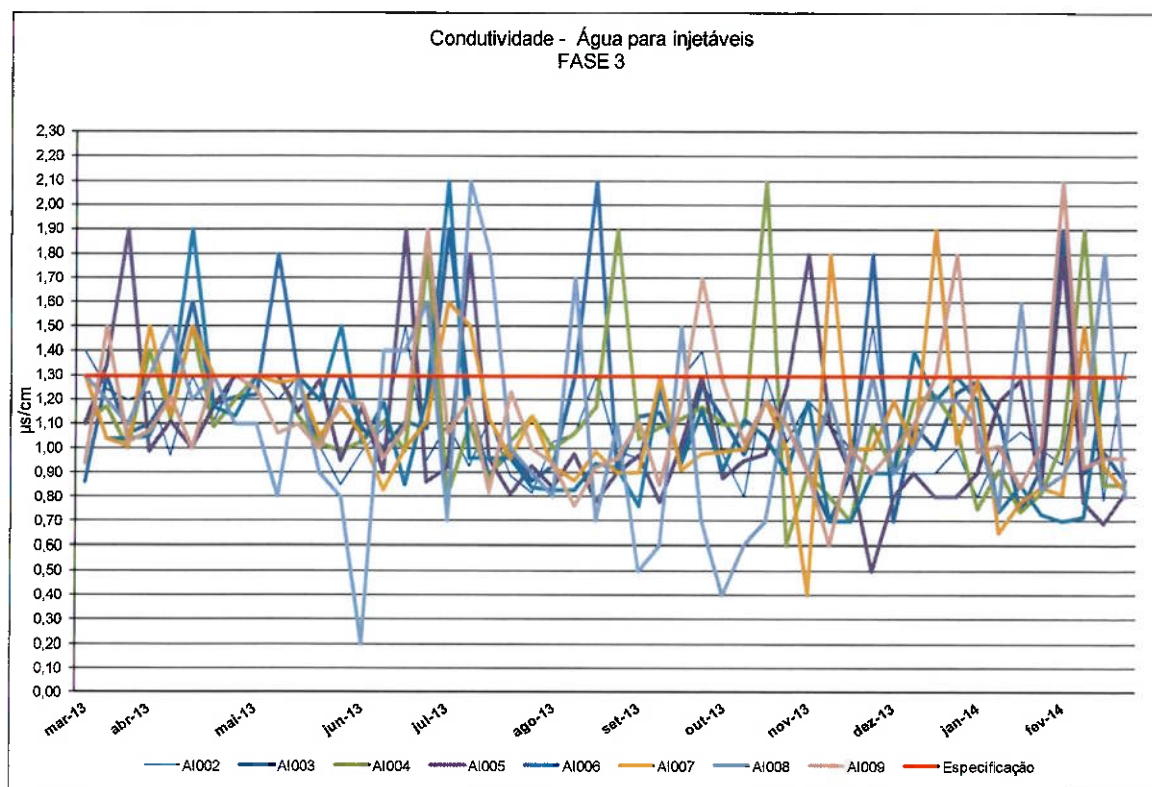


Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 14, foi possível verificar diversos resultados fora da especificação para o teste de condutividade dos pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

A Figura 15 apresenta os resultados do teste de condutividade dos pontos de amostragens semanais obtidos na fase 3.

Figura 15 – Teste de condutividade – Pontos semanais – Fase 3

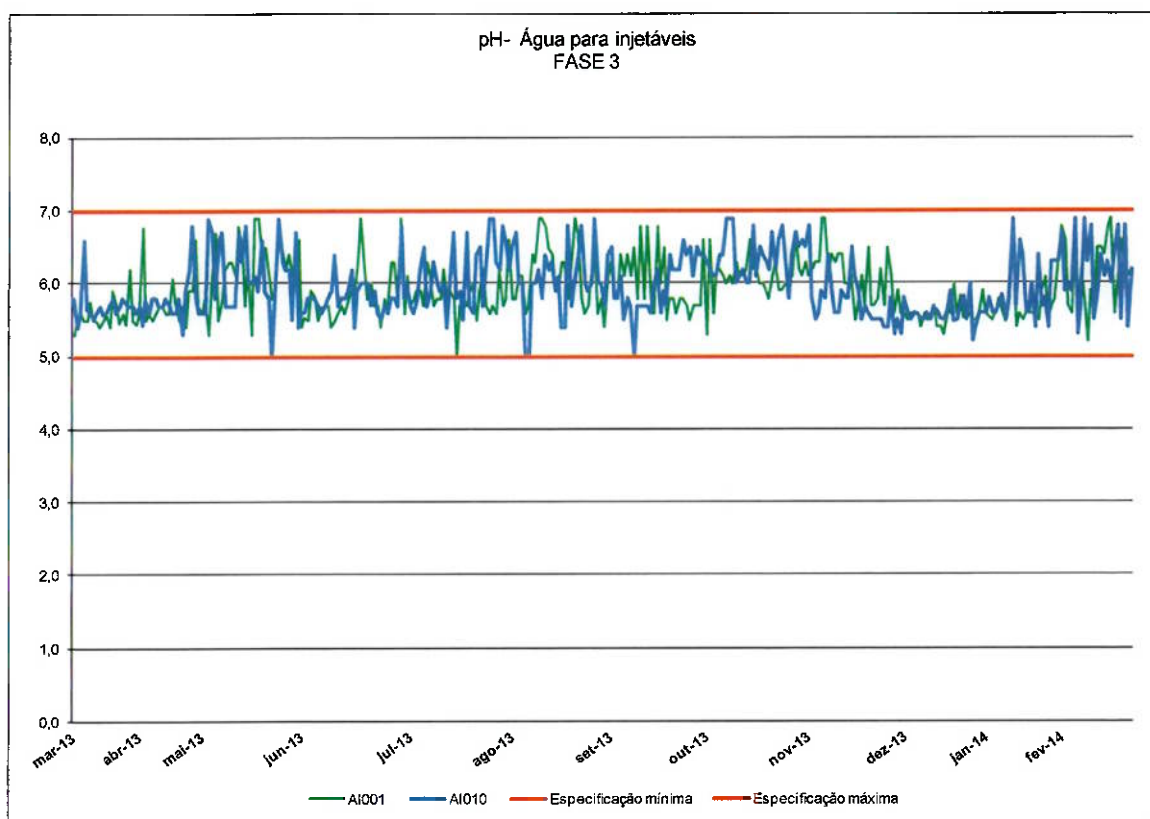


Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 15, foi possível verificar diversos resultados fora da especificação para o teste de condutividade dos pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

A Figura 16 apresenta os resultados do teste de pH dos pontos de amostragens diárias obtidos na fase 3.

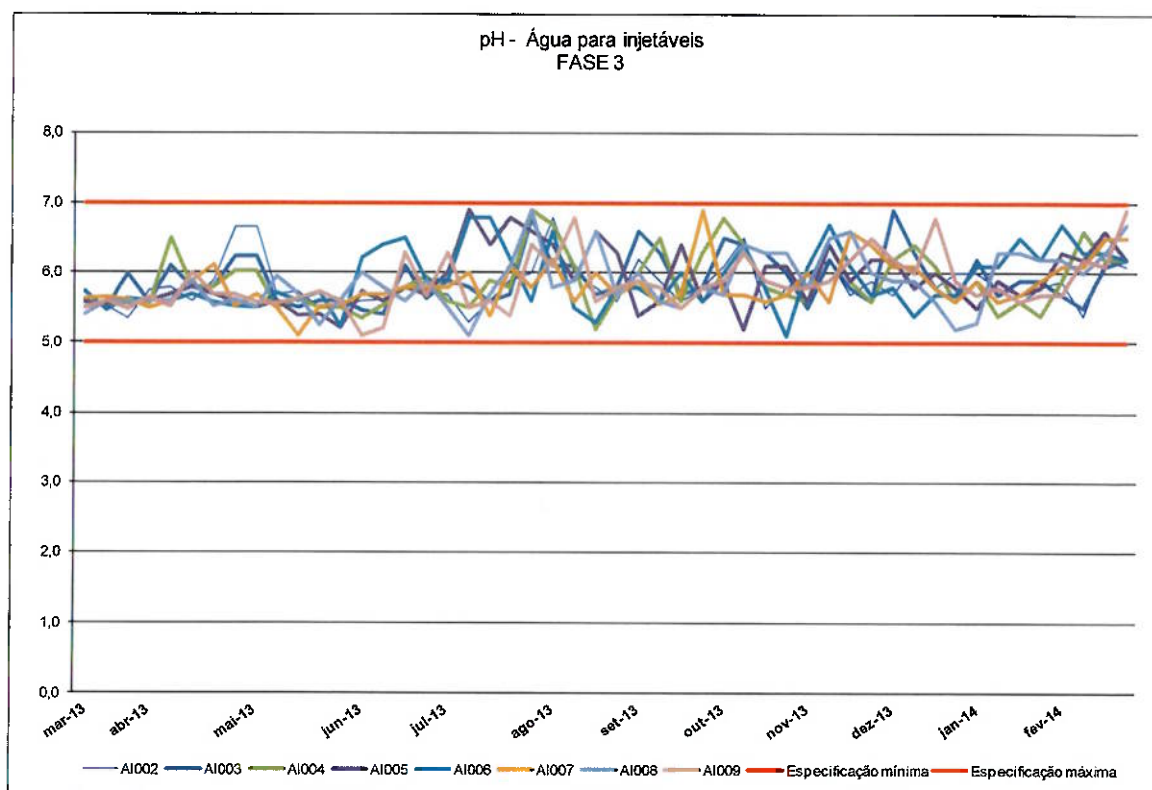
Figura 16 – Teste de pH – Pontos diários – Fase 3



Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de pH na fase 3, não observa-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. A Figura 16 não demonstra tendências analíticas.

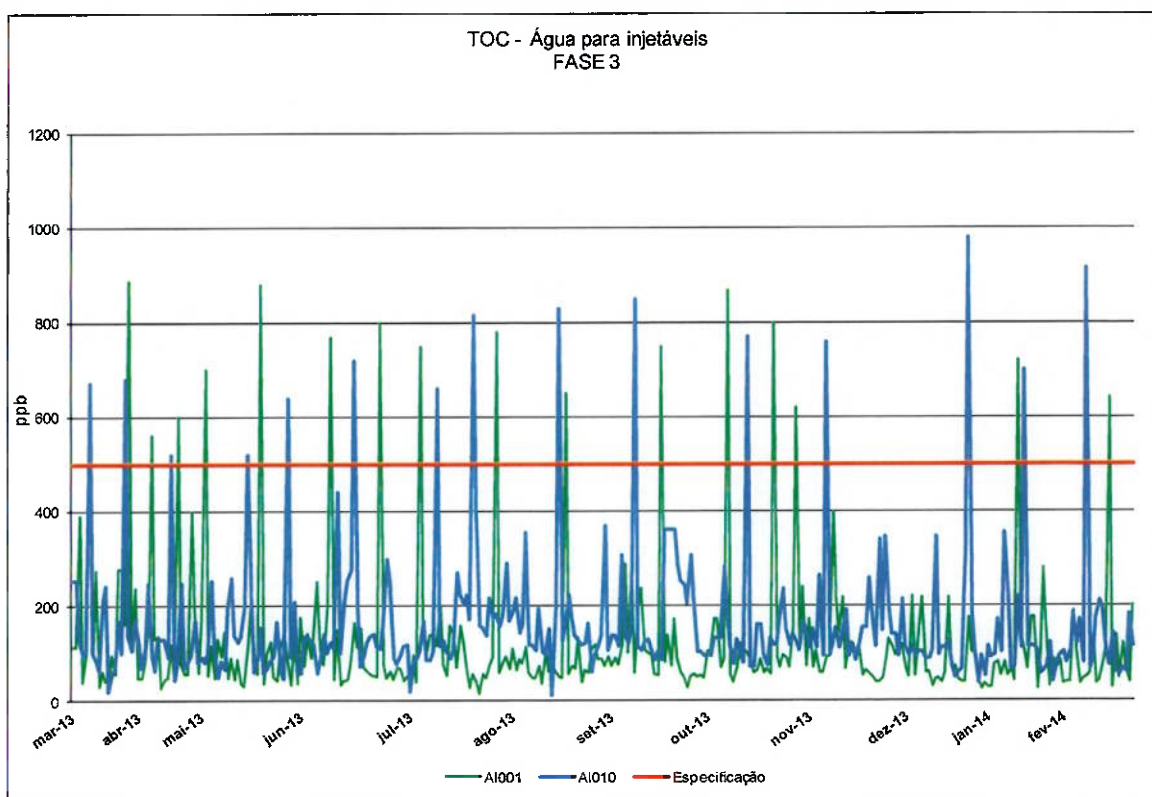
A Figura 17 apresenta os resultados do teste de pH dos pontos de amostragens semanais obtidos na fase 3.

Figura 17 – Teste de pH – Pontos semanais – Fase 3

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de pH na fase 3, não observa-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. A Figura 17 não demonstra tendências analíticas.

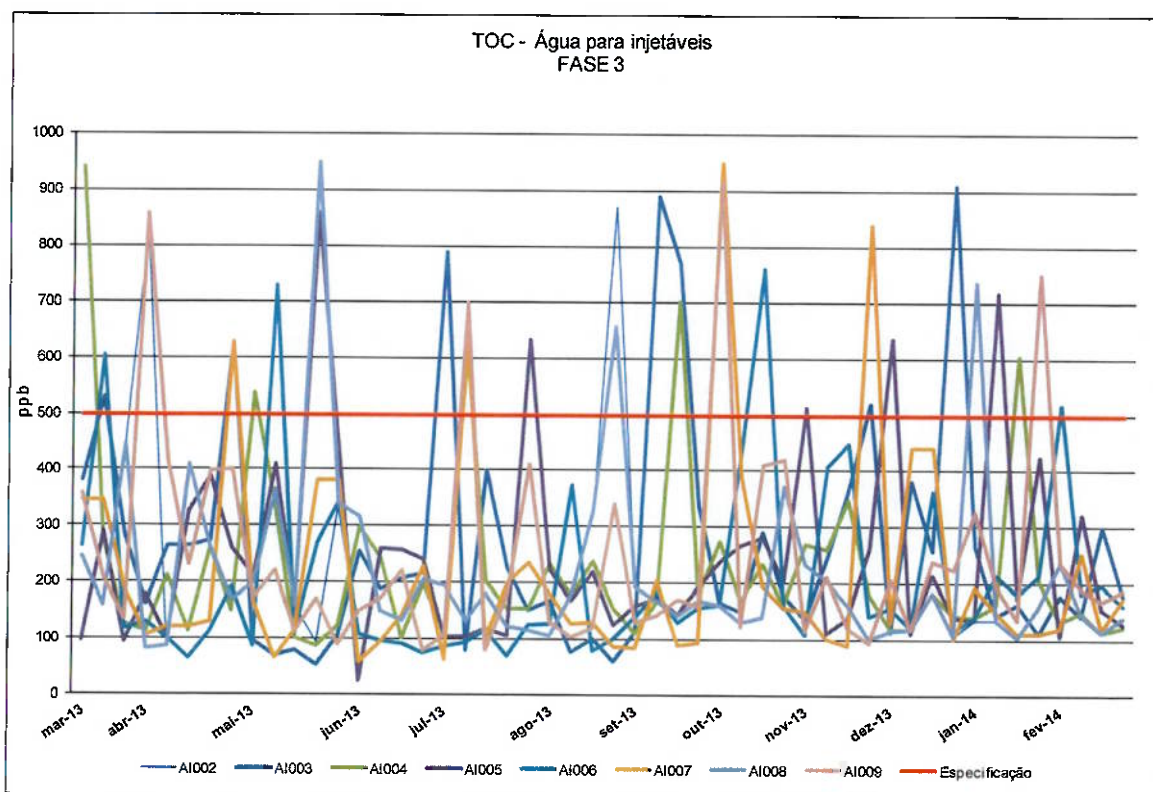
A Figura 18 apresenta os resultados do teste de TOC dos pontos de amostragens diárias obtidos na fase 3.

Figura 18 – Teste de TOC – Pontos diários – Fase 3

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 18, foi possível verificar diversos resultados fora da especificação para o teste de carbono orgânico total (TOC) dos pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

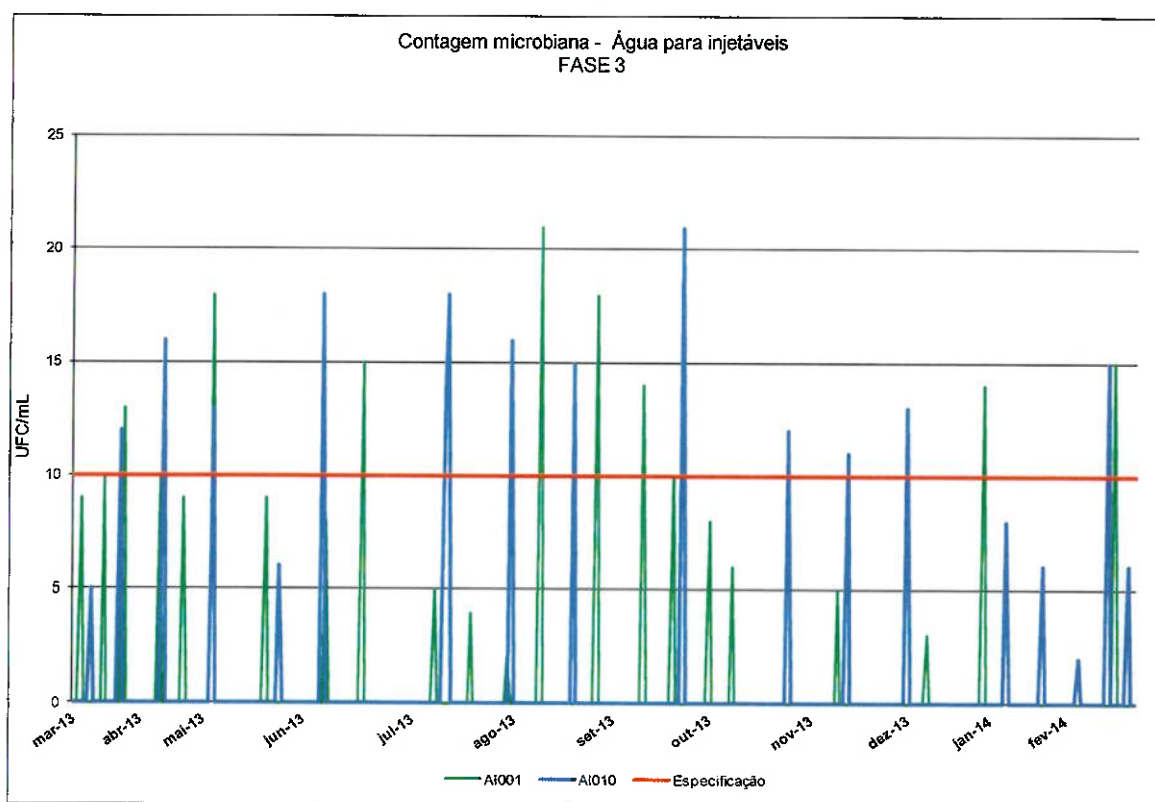
A Figura 19 apresenta os resultados do teste de TOC dos pontos de amostragens semanais obtidos na fase 3.

Figura 19 – Teste de TOC – Pontos semanais – Fase 3

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 19, foi possível verificar diversos resultados fora da especificação para o teste de carbono orgânico total (TOC) dos pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

A Figura 20 apresenta os resultados do teste de contagem microbiana dos pontos de amostragens diárias obtidos na fase 3.

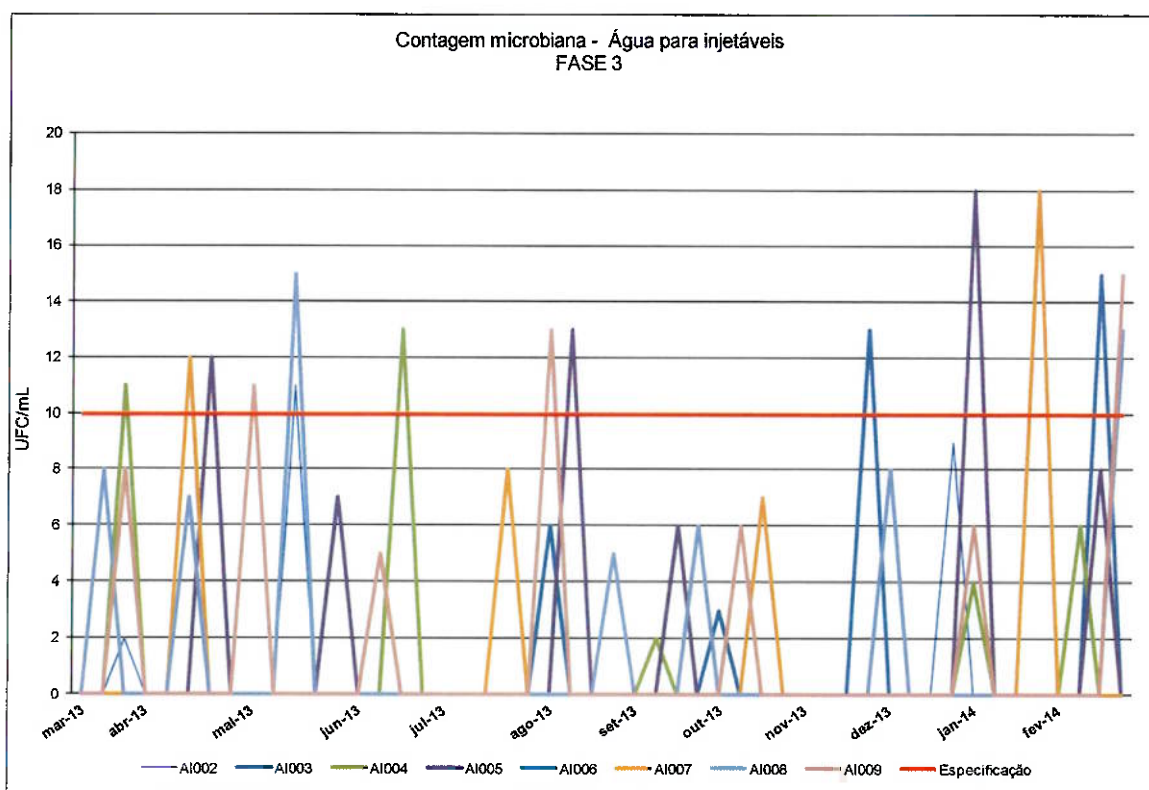
Figura 20 – Teste de contagem microbiana – Pontos diários – Fase 3

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 20, foi possível verificar diversos resultados fora da especificação para o teste de contagem microbiana dos pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

A Figura 21 apresenta os resultados do teste de contagem microbiana dos pontos de amostragens semanais obtidos na fase 3.

Figura 21 – Teste de contagem microbiana – Pontos semanais – Fase 3



Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos demonstrados na Figura 21, foi possível verificar diversos resultados fora da especificação para o teste de contagem microbiana dos pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. Não observou-se tendências analíticas que justificassem os resultados reprovados.

Os testes de aspecto e endotoxinas bacterianas, para a fase 3, não foram compilados em gráficos, pois são testes qualitativos e todos os resultados foram satisfatórios.

De acordo com as Figuras 14, 15, 18, 19, 20 e 21 elaboradas para a fase 3 evidenciou-se um elevado número de resultados insatisfatórios evidenciando uma instabilidade do sistema.

No total, na fase 3, ocorreram 54 análises físico-químicas e microbiológicas para os pontos de consumo de água que são amostrados na forma

de rodízio, ou seja, semanalmente. Já para os pontos de amostragem diária que são considerados mais críticos, pois se trata do ponto de geração de água para injetáveis e retorno do anel de distribuição ocorreram 322 análises físico-químicas e microbiológicas.

A Tabela 5 relaciona a incidência dos resultados fora da especificação para os testes de condutividade, carbono orgânico total (TOC) e contagem microbiana:

Tabela 5 – Relação de resultados fora da especificação na fase 3

	Condutividade	Carbono orgânico total (TOC)	Contagem microbiana
AI001	45	17	8
AI002	6	2	2
AI003	6	7	3
AI004	6	5	2
AI005	5	5	3
AI006	3	3	2
AI007	6	4	2
AI008	9	3	2
AI009	5	4	3
AI010	45	15	12
Total de desvios encontrados por teste	136	65	39

Fonte: a autora

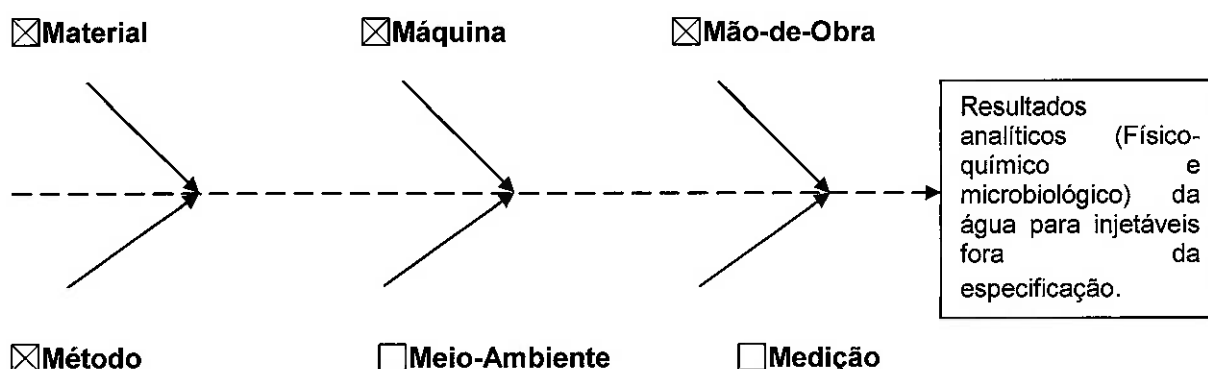
Observou-se na avaliação dos gráficos com os resultados não conformes, que não há uma tendência analítica que justifique os resultados fora da especificação. Também evidenciou-se que os resultados insatisfatórios dos testes de carbono orgânico total (TOC), condutividade e contagem microbiana não ocorrerem necessariamente no mesmo dia conforme observado também na fase 2.

3.3.4 Uso da ferramenta de qualidade Diagrama de Ishikawa para melhoria do sistema de água para injetáveis

Diante de tantos resultados fora da especificação, foi proposta uma análise crítica do sistema de água para injetáveis. Realizou-se o emprego da ferramenta de qualidade Diagrama de Ishikawa.

A Figura 22 ilustra como o Diagrama de Ishikawa deve ser elaborado, em cada haste do diagrama deve ser avaliado os materiais, métodos, mão de obra, máquinas, meio ambiente e medidas (medição) utilizadas no processo que ajude a chegar na causa raiz (efeito) do problema.

Figura 22 – Diagrama de Ishikawa usando os 6M



Fonte: A autora

A partir do Diagrama de Ishikawa citado na Figura 22, foram avaliados os pontos abaixo utilizando os 6M:

- 1) **Materiais:** Os materiais utilizados na amostragem de água para injetáveis para os testes físico-químicos são realizados em frascos de vidro, tipo *vial* (pequeno frasco de vidro, que são frequentemente utilizados para armazenar drogas ou reagentes que apresentam no estado líquido, em pó ou cápsula. Também podem ser utilizados como recipientes de amostra, por exemplo, dispositivos de cromatografia). O *vial* no laboratório AB não é descartável, podendo não estar bem limpo para a próxima amostragem. Outro ponto do material de amostragem é que esse tipo de *vial* possui um septo de borracha que é perfurado toda vez que o laboratório AB faz a análise, pois o equipamento que mede o carbono orgânico total (TOC) possui uma agulha que perfura o septo do *vial* no momento da análise. Ao reutilizar esse septo que possui furos, a amostra de água fica em contato com o oxigênio, que pode interferir na amostra, pois o contato da água com o oxigênio causa um

elevado aumento nos resultados obtidos no teste de carbono orgânico total (TOC).

Já os materiais utilizados na amostragem e análise dos testes microbiológicos são estéreis. O saco estéril, fornecido pelo fabricante Nasco, utilizado na amostragem possui data de validade e é lacrado, sendo que o lacre só é removido durante a amostragem. É utilizado também luvas estéreis, máscaras descartáveis e álcool 70% filtrado em filtro hidrofílico com membrana de 0,22µ para sanitizar o ponto antes da coleta da água para injetáveis.

- 2) Métodos: Os métodos de amostragem são padronizados para cada laboratório. Para o laboratório AB o procedimento de amostragem é realizado por um colaborador do controle de qualidade, seguindo o procedimento referenciado no documento interno EU II CQ 057 - Qualificação, amostragem e análise físico-química e microbiológica de água purificada, água para injetáveis e vapor puro – revisão 06 descrito abaixo:

Coleta da amostra Físico-química:

Efetuar a coleta em frascos identificados com a data e o número do ponto de uso a ser amostrado;

Abrir a válvula para coleta, drenar a água por pelo menos três minutos;

Enxaguar o frasco com a água a ser coletada, desprezando o líquido do enxágüe;

Coletar de maneira que o frasco não encoste ao ponto amostrado;

Coletar a água de forma que ela escorra pelo frasco, para evitar formação de bolhas de ar;

Coletar a água até que ela transborde ao fechar o frasco;

Encaminhar os frascos ao Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico, para efetuar as análises pertinentes dos pontos;

A coleta para as análises físico-químicas deve ser efetuada antes da coleta para as análises microbiológicas, pois para coletar as amostras do Controle Microbiológico é necessário sanitizar o ponto com álcool 70 % o qual pode interferir nos resultados físico-químicos.

Coleta da amostra microbiológica:

Identificar o saco nasco estéril com a data e o número do ponto de uso a ser amostrado;

Utilizar luvas cirúrgicas descartáveis estéreis e máscara durante toda a amostragem da água. Estes EPIs deverão ser colocados apenas no local da amostragem;

Sanitizar as luvas estéreis com solução de álcool 70% antes de iniciar a amostragem;

Fazer assepsia do ponto a ser amostrado com solução de álcool 70% e aguardar no mínimo 1 minuto antes de abrir a válvula de amostragem;

Abrir a válvula deixando a água drenar por no mínimo 1 minuto;

Abrir o saco nasco estéril cuidadosamente e coletar, aproximadamente, 200 mL de água;

Fechar o saco nasco estéril e fechar a válvula do ponto amostrado.

Evitar que a abertura do recipiente coletor entre em contato com as mãos ou com o bico do ponto, a fim de evitar contaminações.

A partir da avaliação do procedimento de amostragem de água para injetáveis foi questionado em reunião o tempo de drenagem para que a válvula de água deve permanecer aberta para a drenagem. O tempo de drenagem da válvula interfere diretamente nos resultados dos testes de condutividade e microbiológicos. Se um ponto de consumo produtivo não é muito utilizado, pode gerar um depósito de partículas e contaminantes no bico da válvula não sendo removido adequadamente num tempo de drenagem curto.

Outro procedimento avaliado foi o método de sanitização realizada no anel de distribuição do sistema de água para injetáveis. A sanitização é realizada por ácido peracético ($C_2H_4O_3$) com frequência semanal. O sistema de água para injetáveis opera com temperatura acima de 70°C. Com essa temperatura elevada não seria necessário realizar sanitizações químicas frequentes, pois causam um desgaste na tubulação do anel de distribuição.

- 3) Mão de obra: Segundo o procedimento a amostragem deveria ser realizada pelos colaboradores do controle de qualidade, porém durante a investigação foi evidenciado que a amostragem estava sendo realizada por diversos colaboradores da produção, pois o controle de qualidade alegou que não teria mão de obra disponível para realizar a atividade em tempo hábil. Foi decidido acompanhar esses colaboradores da produção para verificar como estava sendo realizado o procedimento de amostragem.

Após o acompanhamento dos colaboradores da produção na atividade de amostragem de água verificou-se que alguns colaboradores realizavam primeiramente a amostra microbiológica e depois a amostra físico-química. O procedimento de amostragem é claro e elucida que primeiramente deve ser realizada a amostragem físico-química, pois o álcool 70% utilizado para sanitizar os pontos de consumo produtivo na amostragem microbiológica interfere nos resultados de carbono orgânico total (TOC) elevando consideravelmente os resultados. O teste de carbono orgânico total (TOC) mede o número de carbonos que a amostra de água possui. Se o ponto de consumo estiver contaminado com álcool (a molécula de álcool possui carbonos na sua estrutura) o carbono orgânico total (TOC) vai ler erroneamente a amostra e apontar um resultado falso positivo.

- 4) Máquinas: Foi avaliado o equipamento de destilação, os instrumentos instalados para monitoramento *online* (em linha) da água, a tubulação do anel de distribuição da água, tanque de armazenamento e troca das resinas do carvão e filtros do sistema. Não evidenciou-se anormalidades no sistema do lado externo e os instrumentos estavam com os certificados de calibração em dia.

Contratou-se uma empresa terceirizada para realizar um teste de endoscopia do sistema de água para injetáveis. Este teste de endoscopia avalia a parte interna do sistema, que apontou pontos de corrosão no anel de distribuição. A água para injetáveis já causa uma corrosão natural do anel de distribuição. Esta corrosão natural associada com o excesso da sanitização química, realizada com ácido peracético ($C_2H_4O_3$), interfere diretamente nos resultados de condutividade por gerar aumento dos íons presentes.

- 5) Meio ambiente: Foram avaliados os locais de instalação do sistema de geração e armazenamento de água para injetáveis e as salas que possuíam pontos de água para injetáveis. O sistema de geração e armazenamento fica localizado na central de águas na parte externa da fábrica. Já os pontos de água para injetáveis estão localizados na parte interna da fábrica. Tanto o meio ambiente interno quanto o externo possuem uma frequência de limpeza da área diariamente. Não foram observadas possíveis falhas neste item.
- 6) Medidas: Foram avaliadas as calibrações dos instrumentos de análise do controle de qualidade físico-químico e microbiológicos empregados na análise de água e não foram evidenciadas possíveis falhas neste item.

3.3.5 Plano de ação proposto para mitigar os desvios de qualidade

A partir do levantamento das possíveis causas abordadas no Diagrama de Ishikawa foi possível elaborar um plano de ação preventiva para que fossem mitigados os resultados fora da especificação para os testes de condutividade, carbono orgânico total (TOC) e contagem microbiológica.

A primeira ação adotada foi a utilização de frascos tipo *vial* e septos descartáveis para a amostragem físico-química; assim seria possível eliminar os possíveis contaminantes gerados por *vial* mal lavado e septo furado.

O procedimento de amostragem também foi revisado alterando o tempo de drenagem físico-química e microbiológica para 5 minutos; desta forma os

pontos poucos utilizados teriam um tempo maior de drenagem para remover todos os contaminantes depositados nos bicos das válvulas.

A mão de obra é um fator em potencial de causa da falha, pois foi verificado que não estava cumprindo o procedimento. O controle de qualidade, em acordo com a diretoria industrial, conseguiu a contratação de um colaborador exclusivo para essa atividade, não havendo mais a necessidade da produção auxiliar nas amostragens de água.

Após receber os laudos da endoscopia da parte interna do sistema de água para injetáveis no qual estava apontado pontos de corrosão no interior do anel de distribuição, o laboratório AB optou por trocar partes da tubulação do anel de distribuição que estaria corroída e realizar as sanitizações a quente ao invés de utilizar sanitização química. A sanitização química com ácido peracético ($C_2H_4O_3$) é altamente corrosiva em tubulações de aço inox e não é adequado a sua realização em alta frequência. Após a troca das tubulações optou-se por alterar o tipo de sanitização no anel de distribuição sendo adotado o procedimento de sanitização térmica.

As ações preventivas citadas acima foram concluídas no final de março/2014. Um novo monitoramento do sistema de água para injetáveis foi iniciado no mês de abril e terá duração de 06 meses de acompanhamento.

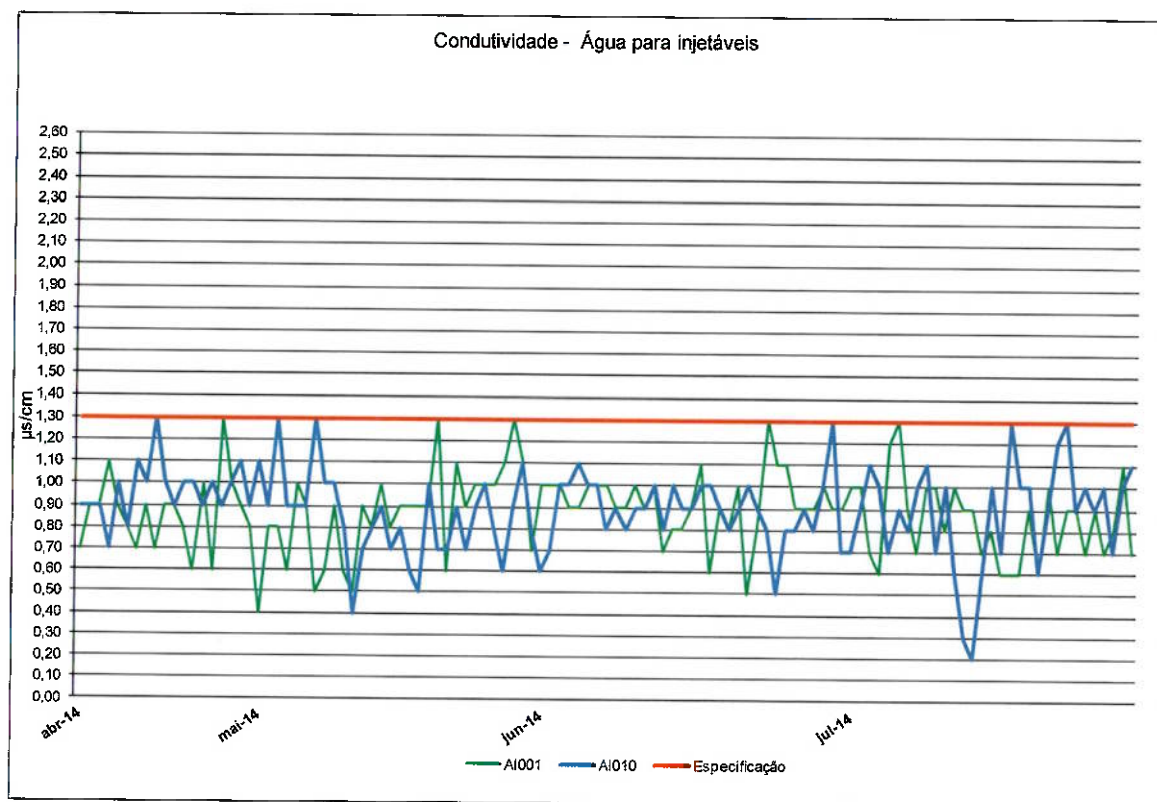
3.3.6 Resultados do monitoramento do sistema de água para injetáveis após implementações das ações preventivas

Os gráficos com os resultados obtidos até o final do mês de julho/2014 foram avaliados conforme figuras a seguir.

Para uma melhor visualização dos resultados, foram elaborados 02 gráficos para cada teste analítico (carbono orgânico total (TOC), condutividade, pH e contagem microbiana), sendo um gráfico para os pontos de amostragem diária (AI001 e AI010) e outro gráfico para os pontos de amostragem semanal (AI002 a AI009).

A Figura 23 apresenta os resultados do teste de condutividade dos pontos de amostragens diárias obtidos após a implementação das ações preventivas.

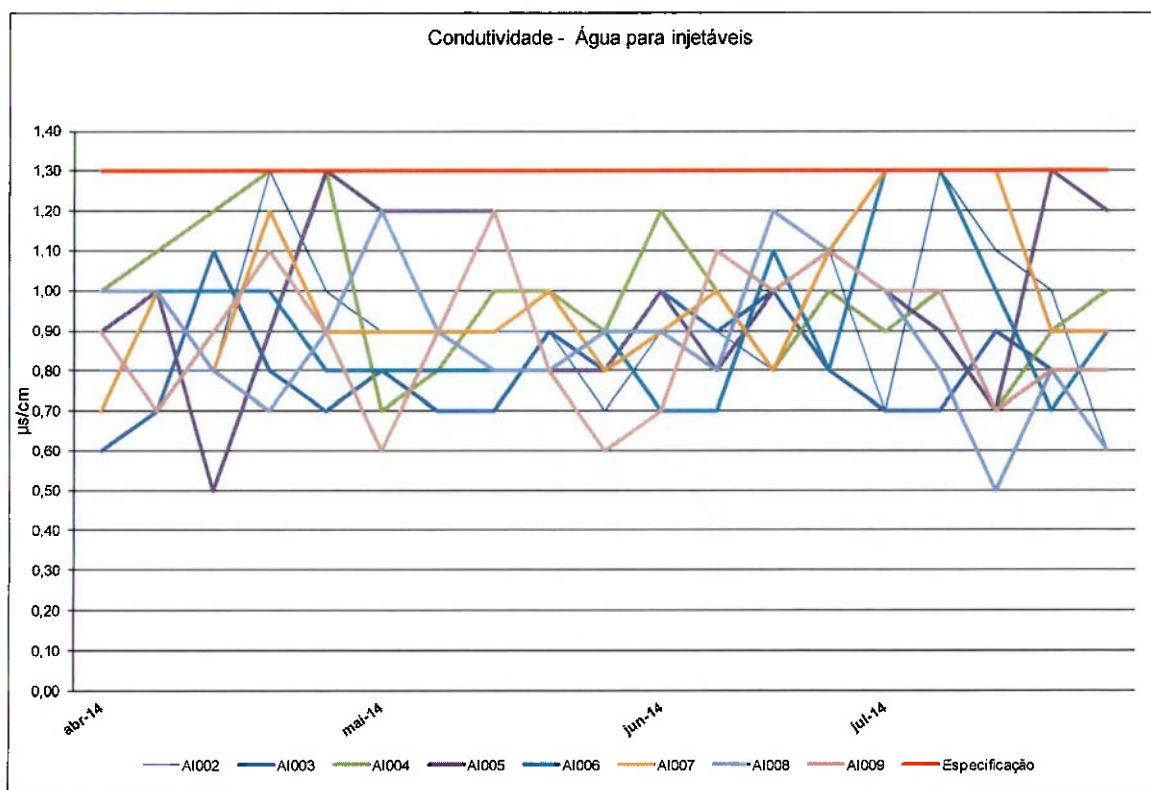
Figura 23 – Teste de condutividade – Pontos diários



Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de condutividade após a implementação das ações preventivas, não evidenciou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. A Figura 23 não demonstra tendências analíticas.

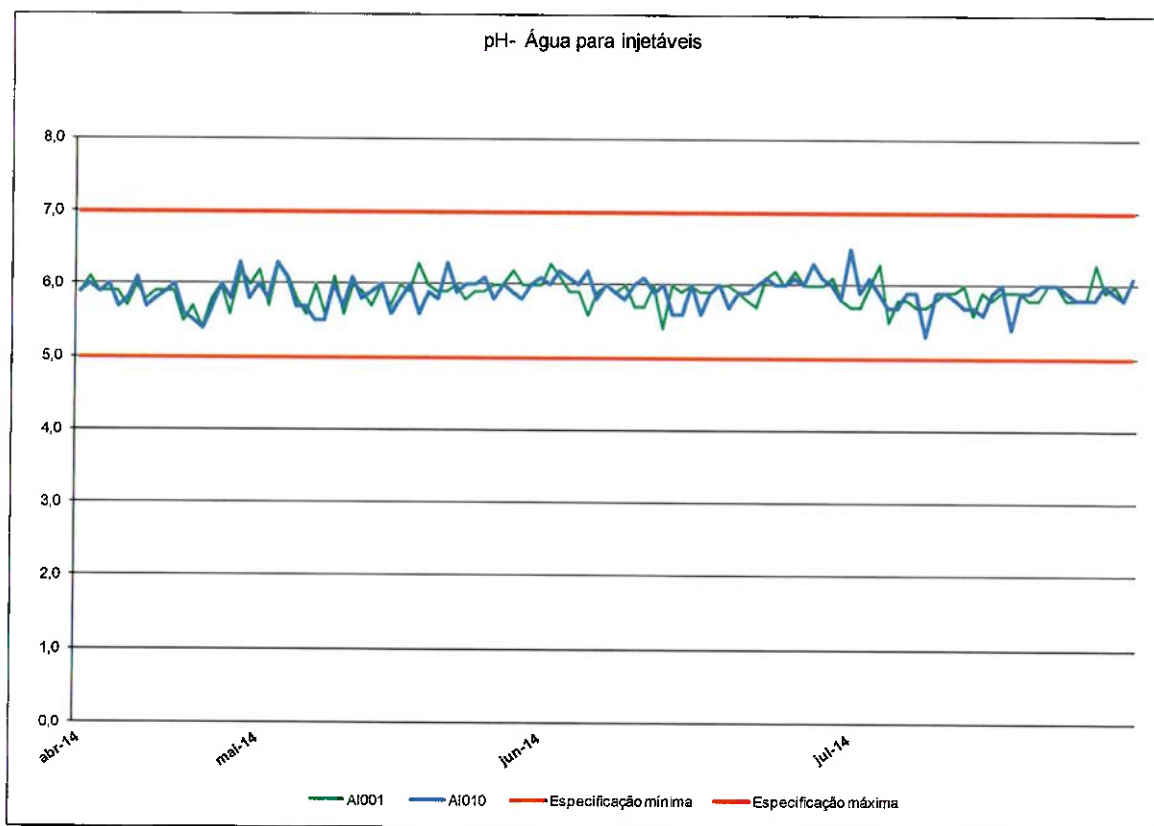
A Figura 24 apresenta os resultados do teste de condutividade dos pontos de amostragens semanais obtidos após a implementação das ações preventivas.

Figura 24 – Teste de condutividade – Pontos semanais

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de condutividade após implementação das ações preventivas, não observou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. A Figura 24 não demonstra tendências analíticas.

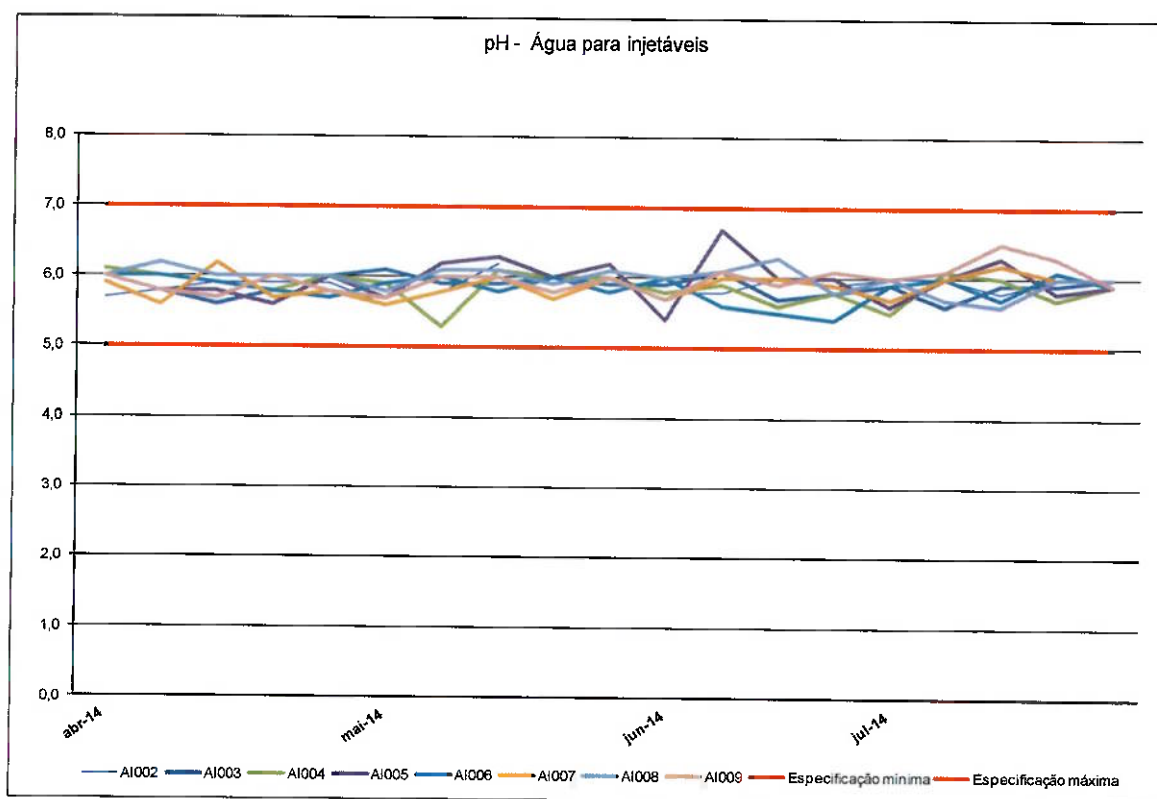
A Figura 25 apresenta os resultados do teste de pH dos pontos de amostragens diárias obtidos após a implementação das ações preventivas.

Figura 25 – Teste de pH – Pontos diários

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de pH após implementação das ações preventivas, não observou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. A Figura 25 não demonstra tendências analíticas.

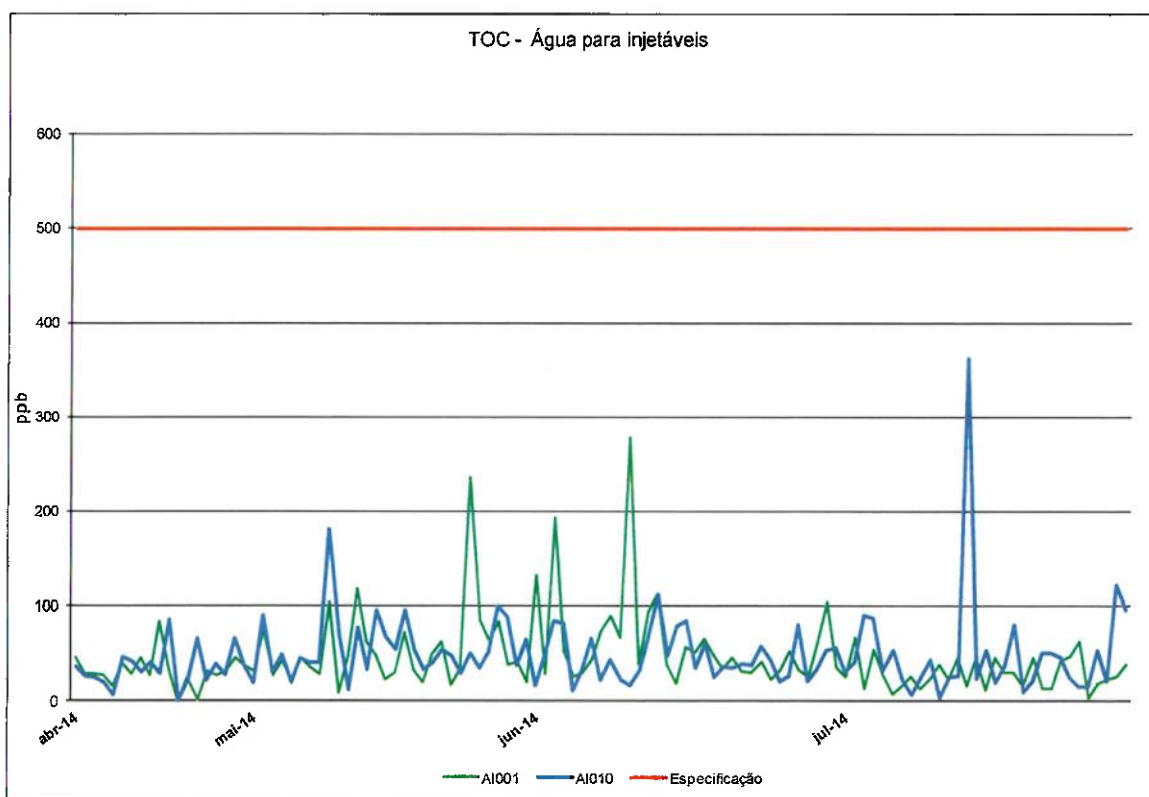
A Figura 26 apresenta os resultados do teste de pH dos pontos de amostragens semanais obtidos após a implementação das ações preventivas.

Figura 26 – Teste de pH – Pontos semanais

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de pH após implementação das ações preventivas, não observou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. A Figura 26 não demonstra tendências analíticas.

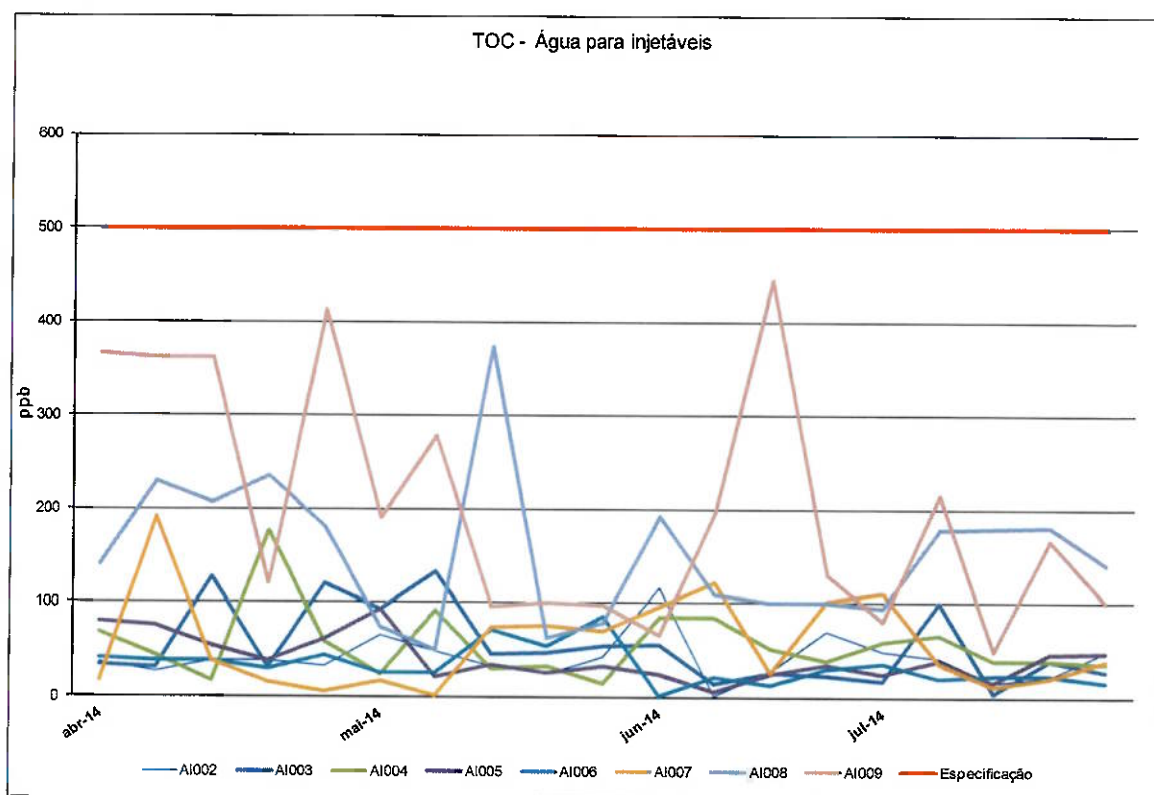
A Figura 27 apresenta os resultados do teste de carbono orgânico total (TOC) dos pontos de amostragens diárias obtidos após a implementação das ações preventivas.

Figura 27 – Teste de TOC – Pontos diários

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de TOC após implementação das ações preventivas, não observou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. A Figura 27 não demonstra tendências analíticas.

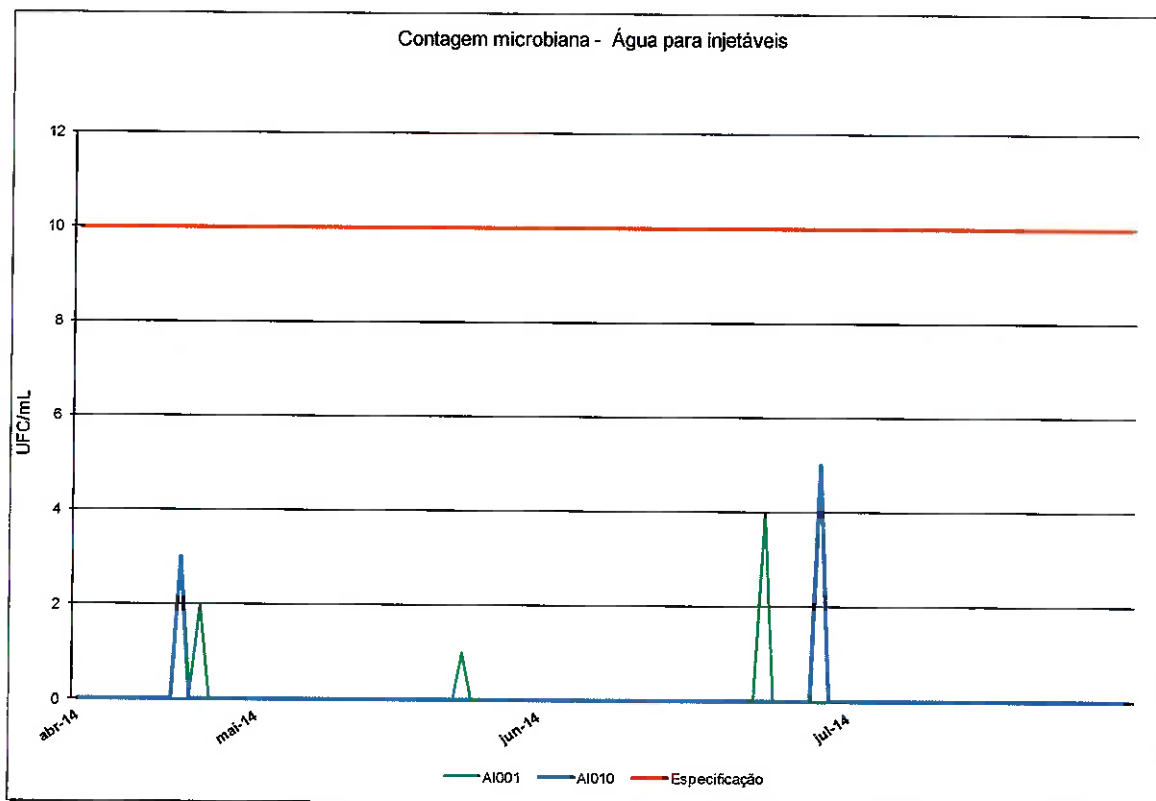
A Figura 28 apresenta os resultados do teste de TOC dos pontos de amostragens semanais obtidos após a implementação das ações preventivas.

Figura 28 – Teste de TOC – Pontos semanais

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de TOC após implementação das ações preventivas, não observou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. A Figura 28 não demonstra tendências analíticas.

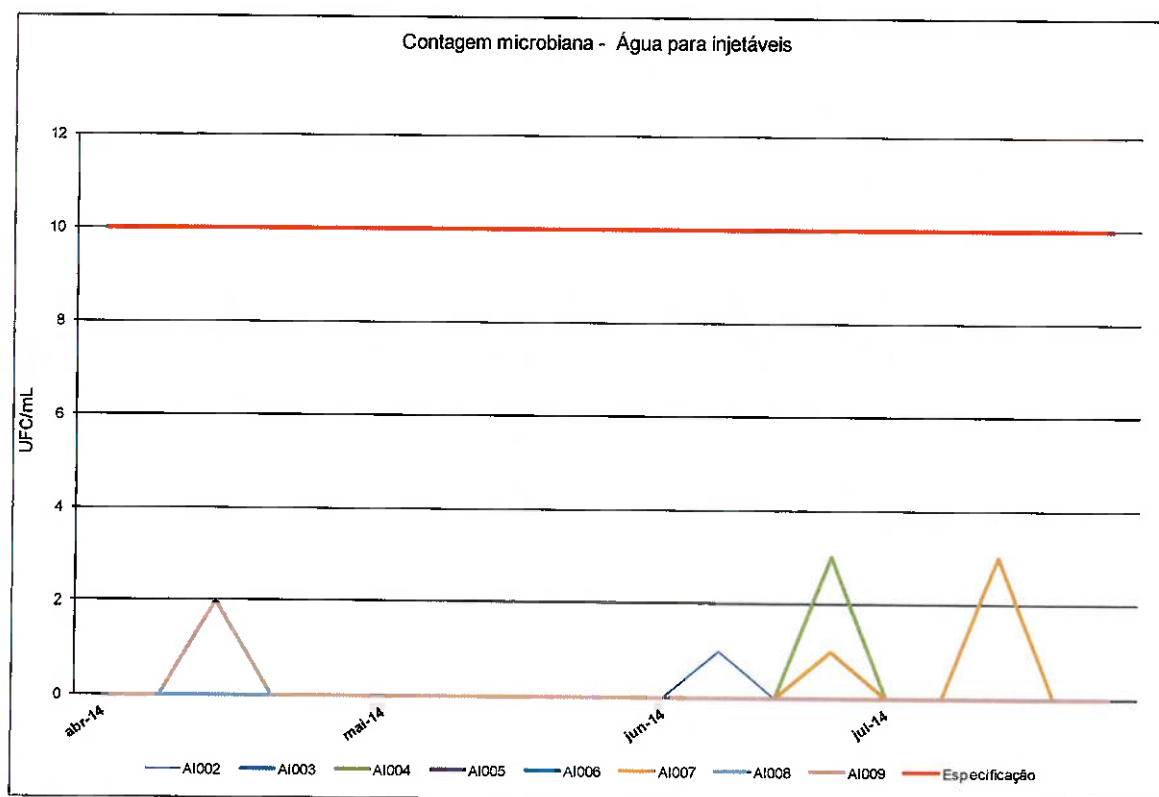
A Figura 29 apresenta os resultados do teste de contagem microbiana dos pontos de amostragens diárias obtidos após a implementação das ações preventivas.

Figura 29 – Teste de contagem microbiana – Pontos diários

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de contagem microbiana após implementação das ações preventivas, não observou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens diárias AI001 e AI010. A Figura 29 não demonstra tendências analíticas.

A Figura 30 apresenta os resultados do teste de contagem microbiana dos pontos de amostragens semanais obtidos após a implementação das ações preventivas.

Figura 30 – Teste de contagem microbiana – Pontos semanais

Fonte: a autora

Através dos resultados obtidos para o teste de contagem microbiana após implementação das ações preventivas, não observou-se resultados fora da especificação para os pontos de amostragens semanais AI002 a AI009. A Figura 30 não demonstra tendências analíticas.

Conforme informado no início do capítulo 3, não foram compilados em gráficos os resultados de aspecto e endotoxinas bacterianas, pois são análises qualitativas. As análises destes testes foram satisfatórias.

Observou-se que as ações propostas no plano de ação citado no item 3.3.5 foram satisfatórias e durante o período de abril a julho/2014 de monitoramento iniciais não foram observados resultados fora do especificado para os testes de aspecto, condutividade, carbono orgânico total (TOC), pH, contagem microbiana e endotoxinas bacterianas.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos antes da intervenção do plano de ação foi possível verificar que o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis não era robusto e confiável comprometendo a qualidade da água utilizada nos processos produtivos, em especial produtos injetáveis.

O laboratório AB esteve em desacordo no que tange aos seus sistemas de obtenção de água para injetáveis exigidos pela ANVISA necessitando de um plano de ação para adequar-se a Resolução RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010.

Os sistemas de água para injetáveis para uso farmacêutico devem ser qualificados, pois são sistemas críticos, uma vez que impactam diretamente na qualidade e segurança dos medicamentos.

Na indústria em questão, a qualificação de desempenho ocorreu uma parte antes da utilização da água em produtos farmacêuticos (fase 1 e fase 2) e a outra parte ocorreu com a liberação da água para a utilização na fabricação dos produtos farmacêuticos (fase 3). Na época essa decisão tomada de liberação para a produção (fase 3) foi incorreta, pois não foram avaliados os resultados fora da especificação obtidos na fase 2. Diante de tantos produtos manipulados com uma água para injetáveis de baixa qualidade a empresa se propôs a realizar uma ação para os produtos fabricados que estão disponíveis no mercado consumidor.

Para solucionar a falta de qualidade da água gerada pelo sistema foi aplicada a ferramenta da qualidade, Diagrama de Ishikawa onde foram identificados os problemas citados no capítulo anterior e foi possível tratar um a um mitigando os resultados fora da especificação da água para injetáveis.

A ferramenta da qualidade Diagrama de Ishikawa apresentou como vantagem seu emprego imediato na avaliação de impactos mais relevantes na obtenção de água para injetáveis. Foram obtidas informações sobre os procedimentos adotados para amostragem, material de construção dos destiladores, manutenção e limpeza do sistema de geração, armazenamento e distribuição de

água para injetáveis. Foram encontradas as causas raízes e foi possível elaborar um plano de ação para solucionar os desvios encontrados no sistema de água para injetáveis. Após a implementação das ações foi possível observar que os resultados fora da especificação foram mitigados.

Notou-se que uma causa em potencial do elevado número de resultados fora da especificação estava relacionada a mão de obra. É muito importante que qualquer empresa esteja atenta nos treinamentos realizados para os funcionários e sempre buscar reciclagens dos mesmos.

Outro ponto que interferiu bastante nos resultados fora da especificação foi o desgaste causado pela sanitização química com ácido peracético ($C_2H_4O_3$) que foi comprovado pelo laudo da endoscopia do sistema. Fica provado que ao implementar esse tipo de sanitização a empresa não se atentou nos possíveis danos que poderia acarretar no sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis.

Atualmente, o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis ainda encontra-se em monitoramento e possui previsão de conclusão no mês outubro/2014.

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.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 36ª Edição, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico.** Brasília-DF, 2013.

FARMACOPEIA BRASILEIRA, volumes 1 e 2, 5ª Edição, 2010.

EUROFARMA. **Institucional.** Disponível em:
<<http://www.eurofarma.com.br/versao/pt/institucional/perfil.asp>>. Acesso em:
18.mai.2014.

ESALQ. **Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz.** Disponível em:
<<http://www.esalq.usp.br/qualidade/ishikawa/pag1.htm>>. Acesso em: 04.ago.2014.

ISHIKAWA, Kaoru. **Introduction to Quality Control**; Ed. 3A Corporation, 1990.

GLOSSÁRIO

Amostragem - processo típico de retirada de amostras a serem enviadas para análise. As amostragens serão realizadas de acordo com o Plano de Amostragem.

Biofilme - formação de bactérias organizadas constituídas por estruturas celulares que aderem à superfície inerte de, por exemplo, uma tubulação. A associação dos organismos em biofilmes constitui uma forma de proteção ao seu desenvolvimento, fomentando relações simbióticas e permitindo a sobrevivência em ambientes hostis, por exemplo, cantos mortos das tubulações.

Bomba de alta pressão - equipamento utilizado para enviar (sistema peristáltico), através da aplicação de alta pressão (em bar), a água purificada do tanque de armazenamento para o anel de distribuição.

Bomba Centrífuga - bomba utilizada para impulsionar líquidos, na qual o movimento do mesmo é consequência do acréscimo de energia que lhe é comunicada pela força centrífuga. Esta força é consequência da rotação de um eixo no qual é acoplado um disco (rotor, impulsor) dotado de pás (palhetas, hélices) o qual recebe o fluido pelo seu centro expulsando-o pela periferia.

Carbono orgânico total (TOC) - parâmetro utilizado para avaliação da quantidade de material orgânico presente na água para injetáveis. Será estipulado um valor máximo aceitável deste contaminante de acordo com o descrito nos compêndios oficiais.

Compressor centrífugo - equipamento industrial concebido para aumentar a pressão de um fluido em estado gasoso (ar, vapor de água, hidrogênio, etc...).

Condutividade - indica a quantidade de sais, íons positivos e negativos, (carga elétrica) presentes na água.

Contaminantes microbiológicos - microrganismos, fungos e/ou patógenos que são capazes de contaminar a água em processo de obtenção e/ou distribuição colocando o sistema em risco de contaminação;

Desvio de qualidade - afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.

Elementos sanitários - material que não é susceptível a contaminação microbiológica e que resiste a determinados métodos de sanitização.

Especificação - documento descrevendo em detalhes os requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. As especificações servem como base da avaliação da qualidade.

Estéril – ambiente, objeto ou superfície no qual microrganismos são ausentes ou incapazes de se reproduzir.

Forma farmacêutica - é o estado final que as substâncias activas apresentam depois de serem submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado. Elas podem ser sólidas (comprimidos, pós ou cápsulas), semissólidas (creme ou pomadas) ou líquidas (xaropes).

Limites de ação - limite máximo permitido em relação a uma especificação. Caso o limite de ação seja ultrapassado, abrir plano de investigação de falhas.

Microrganismos - são organismos que só podem ser vistos ao microscópio. Incluem os vírus, as bactérias, os protozoários, as algas unicelulares, fungos (as leveduras unicelulares assim como os demais fungos pluricelulares) e os ácaros.

Não estéril - ambiente, objeto ou superfície no qual microrganismos são capazes de se reproduzir.

pH - mede o equilíbrio entre as concentrações de OH^- (oxidrilas) e H^+ (hidrogênio) presentes na água. Dependendo da concentração destas moléculas, as características ácidas e básicas da água poderão ser alteradas. As variações de pH na água se dão, na maioria das vezes, pela quantidade de sal presente na mesma.

Plano de amostragem - descreve quais os pontos, quantidade, frequência e como serão realizadas as amostragens de um estudo.

Qualificação - operações documentadas de acordo com um plano de testes pré-determinados e critérios de aceitação definidos, garantindo que componentes equipamentos e instalações estejam adequados ao uso pretendido.

Septo – tampa de borracha que é acoplada junto ao frasco tipo *vial*.

Sanitização química – é utilizado um agente químico na desinfecção de uma determinada superfície, tubulação ou área.

Sanitização térmica – é utilizada água quente acima de 70°C na desinfecção de uma determinada superfície, tubulação ou área.

Validação - Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

Vial - pequeno frasco de vidro, que são frequentemente utilizados para armazenar drogas ou reagentes que apresentam no estado líquido, em pó ou cápsula. Também

podem ser utilizados como recipientes de amostra, por exemplo, dispositivos de cromatografia.