

VALIDAÇÃO DE PROCESSOS APLICADOS A INDÚSTRIA DE SAÚDE
VALIDATION OF PROCESSES APPLIED TO THE HEALTH INDUSTRY

Aihara, Vanessa¹

RESUMO

ABSTRACT

The production process of medicines, cosmetics and products for the day to day involves several process operations including a supplier of qualitative and quantitative equipment, machinery, ancillary systems and facilities. This process form must comply with the life cycle of the entire plant to meet Good Manufacturing Practices-GMP according to Collegiate Directors Resolution-RDC are 658/2022, 48/2013 e 665/2022 mandatory in the industrial processes of the production chain drugs, cosmetics and health products. Into the registration or post-registration of these products one of the main requirements is the validation process. For the photograph of this descriptive, documentary and retrospective article was applied through literary review and its source data and publications were collected through high impact related scientific articles. This year the commitment of all the sectors involved, the definition of responsibilities and the specific needs for each sector, in order to validate the methodology according to the current norm, is implied.

Keywords: *Produtcs Registration; Validation; Master Plan of Validation; Equipment Qualification; Good Manufacturing Practices; Product Registration.*

1. INTRODUÇÃO

Os produtos considerados para saúde atualmente são enquadrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA de acordo com o risco intrínseco que podem representar à saúde do usuário. Desta forma, o processo de registro se torna parte essencial para os fabricantes cumprirem com os requisitos de segurança, reprodutibilidade e integralidade do produto comprovados através do processo de validação da cadeia produtiva.

O objetivo deste artigo científico é baseado em levantamento através do referencial teórico, o acompanhamento do projeto de elaboração de um Plano Mestre de Validação – PMV de processos industriais aplicados a produtos à saúde.

A escolha deste tema de validação é imprescindível para o cadastro de

¹ Graduada em Ciências Farmacêuticas pela UNINOVE – Universidade Nove de Julho, especialista pelo Centro Universitário Braz Cubas. E-mail: vanessa_aihara@yahoo.com.br

produtos para a saúde junto à Anvisa, seja medicamento, cosmético, correlato ou outros produtos de escala industrial, como um dos requisitos para a obtenção do registro ou pós registro.

A metodologia deste trabalho foi realizada através do embasamento por meio de revisão literária qualificada, o qual sua fonte de dados e informação foram coletadas através de artigos científicos, livros, resoluções e leis nacionais. Para a construção deste artigo descritivo, documental e de caráter retrospectivo

2. VALIDAÇÃO NO BRASIL

O Brasil segue adotando os parâmetros pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e publicando normas seguindo a BPF (Boas Práticas de Fabricação) através da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Historicamente, a concepção de qualidade dentro de uma indústria farmacêutica tinha a percepção que o controle maior seria no produto através de inspeções e análises realizadas pelo setor do controle de qualidade, sendo como conhecida a “era do Controle de Qualidade”. Assim, verificava-se então nos produtos bons que estavam liberados para a venda e quanto à ação dos produtos reprovados, eram descartados gerando uma grande perda financeira para a empresa (ROKEMBACH, 2004)

A partir de então, foi constatado que o foco a ser analisado seria o todo o processo de produção, devendo garantir a sua robustez através da validação do processo, utilidades e sistemas e com a qualificação dos equipamentos para que todas as etapas da produção alcancem a segurança e eficácia dos produtos. Além dos benefícios que a validação exerce na indústria, é um dos requisitos obrigatórios que fazem-se cumprir para garantir as Boas Práticas de Fabricação exigidas pela ANVISA (ANVISA, 2012).

A validação de processos foi introduzida pela agência reguladora FDA (Food and Drug Administration) em 1986 no Guidelines on General Principles of Process Validation nos Estados Unidos, com o intuito de melhorias no processo da qualidade devido a antecedentes durante a fabricação de medicamentos envolvendo intoxicações, contaminações cruzadas, ausência de estudos clínicos, farmacocinéticos e microbiológicos, gerando graves complicações à saúde pública

(TREVISAN, 2016). Assim, cria-se um método contínuo de qualidade aumentando a confiabilidade de produção e diminuindo atrasos e retrabalhos, percas, desvios e reclamações, e acima de tudo, expondo a empresa para a competitividade no mercado com foco na qualidade de seus produtos. A nível internacional, a validação é referenciada pelo FDA (Food and Drug Administration) – Guidance for Industry, 2011 nos Estados Unidos e pela European Medicines Agency (EMA) – Guideline on process validation for finished products, 2014 (MORETTO et al., 2016).

Para alcançar a BPF, a empresa deve definir um sistema de qualidade adequado que envolva princípios de política da qualidade, onde é definido as intenções e diretivas responsável pela alta gestão, e o setor da garantia de qualidade que deve tomar todas as ações e medidas necessárias para satisfazer e cumprir os requisitos da qualidade (TREVISAN, 2016).

3.VALIDAÇÃO E PROCESSO DE REGISTRO DE PRODUTOS

Segundo a ANVISA, 2015, a validação é parte integrante documental atendendo as boas práticas de fabricação – BPF e de que os processos envolvidos estão operando dentro dos padrões e limites estabelecidos das especificações determinadas, garantindo a reprodutibilidade e segurança de que os produtos possam ser comercializados, sendo imprescindível para o registro de cada tipo de produto.

A validação do processo para obtenção do produto também é solicitada para as petições de pós-registro conforme art. 17 da resolução RDC 73/2016, no caso de medicamentos.

Para o registro de produtos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA é necessária que a empresa esteja regularizada junto à Vigilância Sanitária, obtida através da Autorização de Funcionamento da Empresa (AFE), da Licença de Funcionamento e da obrigatoriamente do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) pelo fabricante, com apresentação de demais documentos pertinentes ao funcionamento da empresa e de documentos que caracterizam o produto, descritos no Projeto do Produto.

4. QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

A qualificação de equipamentos e validação de processos estão inseridos no sistema da qualidade de uma empresa, parte integrante da garantia da qualidade e são requerimentos dentro das Boas Práticas de Fabricação (BPF). O sistema da qualidade deve assegurar a qualidade e atender a todas as especificações dos produtos na cadeia produtiva, com constante segurança, efetividade, robustez e reprodutibilidade do processo garantindo o controle do processo e minimizando os riscos aos usuários (ROKEMBACH, 2004).

Atividades de validação que atendam os pré-requisitos devem ser avaliadas e devem fazer parte do escopo de validação como a qualificação de fornecedores e equipamentos, validação de limpeza, processo e metodologia analítica, e demais procedimentos que envolvam todos estes processos devem ser implementados e validados. Se os mesmos não forem validados, as conclusões extraídas dos testes podem não ser confiáveis, gerando falsos resultados de confiabilidade. A qualificação é referida a equipamentos e sistemas enquanto a validação é referida nos processos que envolvem os equipamentos qualificados (FDA, 2011).

Segundo a RDC nº 301/2019 que fala sobre a regulamentação na produção de medicamentos, “a qualificação é o conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados”. A qualificação é frequentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo onde os instrumentos que envolvem a etapa de qualificação devem estar devidamente calibrados (TREVISAN, 2016).

Já para a RDC nº 48/2013 que fala sobre a regulamentação na produção de cosméticos, define “Que as Boas Práticas de Fabricação devem refletir os requisitos mínimos necessários a serem cumpridos pelas indústrias na fabricação, embalagem e armazenamento e controle de qualidade dos referidos produtos.” A equipe para a atividade de qualificação e validação devem estar interligadas em todas as áreas responsáveis, pois são indispensáveis na coleta de informações e no auxílio na elaboração dos protocolos (MORETTO et al., 2016).

5. PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO – PMV

Este plano é um documento onde define-se todo o processo e conduta que deverão ser realizados durante a validação. Nele é definido a gestão como políticas, abrangência, cronograma, responsabilidades, e a conduta de como será realizado a validação, garantindo e satisfazendo às expectativas regulatórias. Segundo a RDC 301/2019 a validação é categorizada por três tipos:

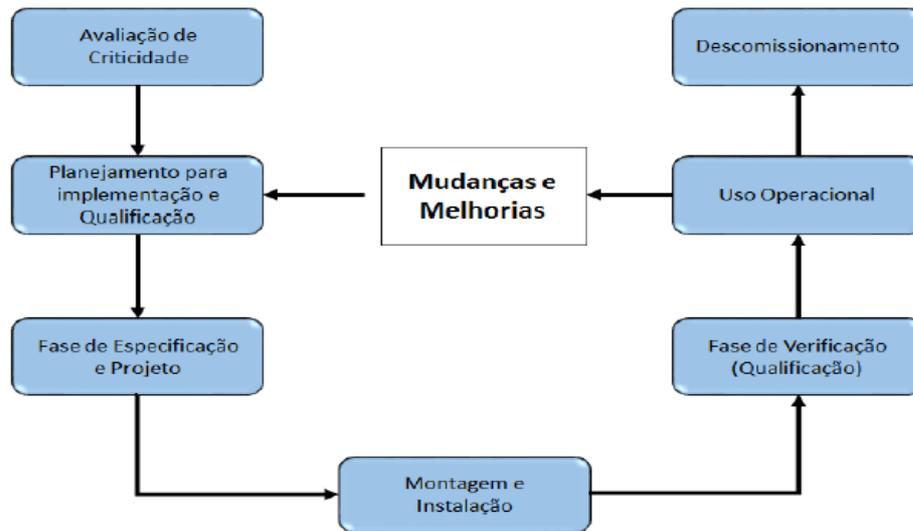
- Validação concorrente: neste tipo de validação os testes são realizados durante a rotina de produção onde os produtos são destinados à venda.
- Validação prospectiva: ocorre no estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco da cadeia produtiva, o qual deve ser detalhado.
- Validação retrospectiva: baseia-se na análise de dados históricos de produção, onde a composição da fórmula ou o produto, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados, além de não ser aplicável à fabricação de produtos estéreis.

No PMV deve ser especificado o tipo de validação sendo a concorrente ou prospectiva. O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita. Qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adotada (ANVISA, 2010),

Segundo Pawlik (2009), o PMV deve prever uma política de gestão do ciclo de vida do programa de validação para garantir que o sistema se encontra capaz de produzir produtos com a qualidade esperada e seguros para os pacientes. Portanto um sistema de controle de mudanças deve estar implantado para comunicar, avaliar e controlar qualquer alteração necessária após uma qualificação inicial.

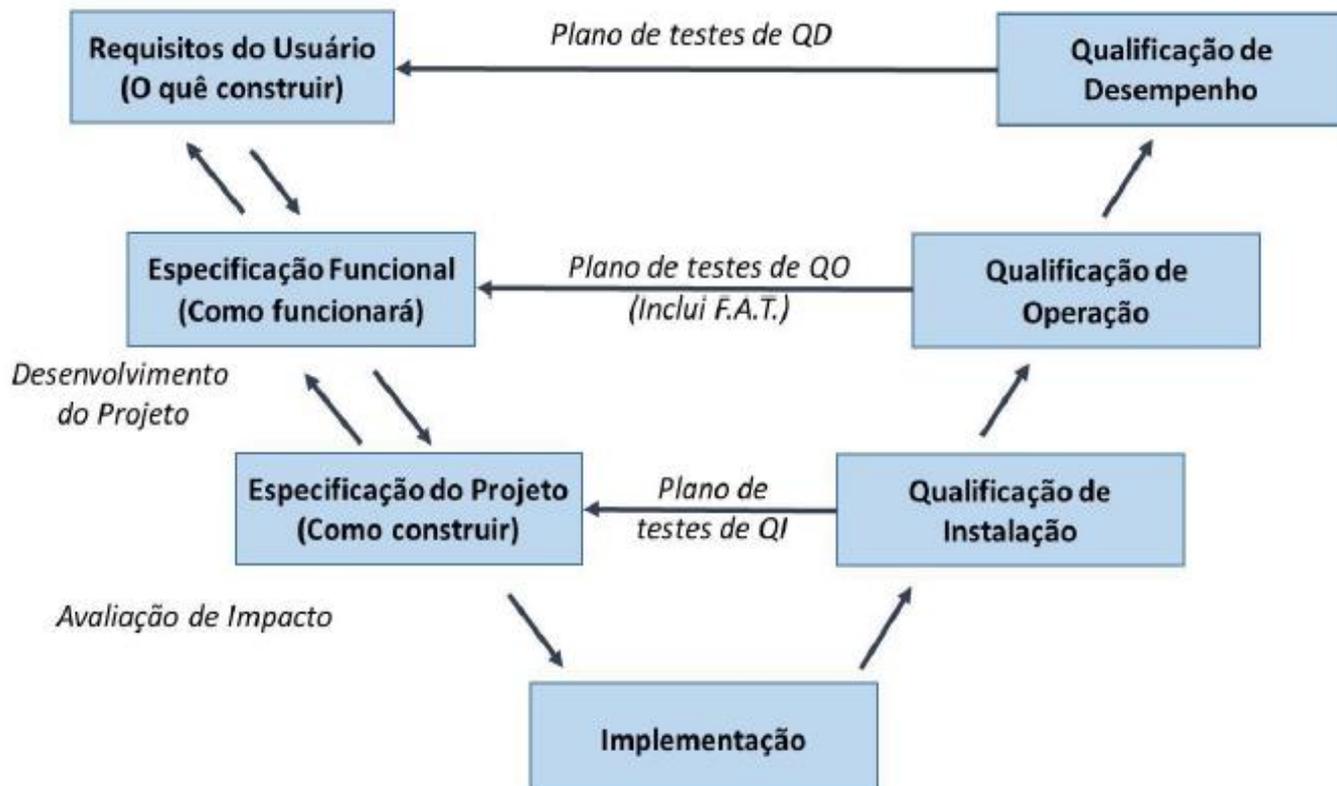
A validação concorrente e a validação prospectiva podem incluir: I - testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade entre lotes; II - simulação das condições do processo; III - testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo; e IV - controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo (ANVISA, 2010),

Figura 1 – Ciclo de Vida do processo de Validação



Fonte: MORETTO, 2016

Figura 2 - ciclo de qualificação de equipamento, modelo em modelo V



Fonte: MORETTO, 2016.

Os resultados obtidos nas revisões e as conclusões da validação devem ser comparados aos critérios de aceitação estabelecidos nos protocolos, baseados nos Requerimentos de Especificação dos Usuários (URS) e normas de Boas Práticas de Fabricação vigentes. Anexos deverão ser descritos ao final do Plano Mestre de Validação (PMV). O documento deverá contemplar o histórico das revisões do documento (RDC 301/2019).

a. Protocolos e Relatórios para a realização da Qualificação

Para a realização da qualificação de um equipamento, os estágios necessários deverão seguir por meio de protocolos e relatórios.

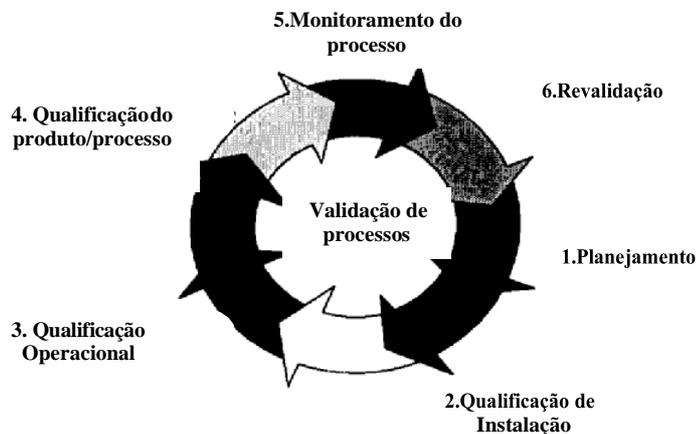
Nos protocolos da qualificação deverão descrever todas as etapas abordadas durante este processo e são realizados por meio de ensaios que deverão devidamente documentados. Os protocolos e relatórios deverão ser elaborados, revisados e aprovados por responsáveis designados no PMV e devem conter anexos para cada etapa da qualificação:

- Ciclo de aprovação do documento – os responsáveis pela execução, revisão e aprovação do documento devem ser identificados com sua respectiva assinatura;
- Data da elaboração do documento e aprovação;
- Revisão do documento – Número da revisão do documento;
- Objetivo – Processo alvo;
- Procedimento – Metodologia aplicada para a execução de teste;
- Critérios de Aceitação – Avaliação dos resultados do teste;
- Verificação – Registro dos dados para a realização do teste;
- Resultado Encontrado – Se o resultado do teste está aprovado ou reprovado;
- Comentários – Caso haja alguma observação em relação ao resultado encontrado;
- Responsável pela execução e aprovação – Os responsáveis deverão assinar e datar todas as folhas ao final do teste.
- Evidências – Lista de todas as evidências contidas;
- Desvios – Anexo que deve conter o registro dos desvios detectados durante os testes;

Alguns dos testes poderão ser anexados evidências para a comprovação dos resultados, que deverão ser identificados ao final do protocolo e na lista de anexos. Após a realização dos testes, é realizado o relatório da qualificação, onde os resultados obtidos como se o equipamento está apto ou não, se possui algum tipo de desvio e ainda, propor sugestões de correção caso tenham sido detectadas, são mencionados por meio de relatórios de conclusão. Este relatório libera para a próxima etapa da qualificação. O ciclo de aprovação do documento deverá ser assinado, revisado e aprovado (MORETTO et al., 2016).

Testes de desempenho deverão ser realizados em triplicata de maneira reprodutível. A validação de processo pode ser estruturada em seis etapas: o Planejamento, a Qualificação de Instalação (QI), a Qualificação Operacional (QO), a Qualificação Processo/Produto, Monitoramento do processo e Revalidação (ROKENBACH, 2004).

Figura 3 - Modelo de Validação de Processo



Fonte: WEBER, 2001.

b. Estágios da Qualificação

i. Cronograma

As atividades realizadas descritas no Plano Mestre de Validação devem ser definidas e acompanhadas durante um tempo definido. As atividades não realizadas

deverão ser reavaliadas e acrescentar no cronograma com a data limite para encerramento das atividades (RDC 48/2013).

ii. Calibração

De acordo com Moretto (2016), os instrumentos que serão considerados críticos deverão ser identificados e a empresa deve possuir procedimento descrevendo sua calibração periódica. A falta de um programa de manutenção preventiva dos equipamentos utilizados na cadeia produtiva e de um programa de calibração dos instrumentos de medição, podem gerar interferências no processo na qualificação dos equipamentos, de validação de processos e metodologia analítica e no processo de produção. Os programas de manutenção preventiva dos equipamentos e de calibração dos instrumentos de medição e inspeção são fundamentais para o sucesso da validação de processos (ROKEMBACH, 2004).

iii. Análise de Riscos – AR

Os equipamentos que não serão qualificados deverão estar evidenciados na análise de risco, sendo estes os que não tem contato direto com o produto. A análise de risco se faz necessária para determinar a criticidade do equipamento e processo, como a calibração, além dos testes que deverão ser realizados a fim de desafiar o equipamento. A atividade de validação começa a partir da implementação de novos equipamentos e processos e termina quando um produto ou processo estiver descontinuado ou equipamento estiver obsoleto. As inspeções são necessárias pois determinam a validação de sistema, integridade, rastreabilidade e inviabilidade de dados; documentação, instalação física (BRASIL, 2015).

iv. Validação de Processos – VP

A validação de processos é realizada por meio de estudos assegurando que o processo se encontra dentro dos requisitos estabelecidos, apresentando conformidade e reprodutibilidade dos processos com resultados confiáveis. Cada etapa do processo considerada crítica deve ser avaliada (MORETTO, 2016).

Para verificação do desempenho e robustez do processo de validação, averiguar se os equipamentos devem ser calibrados, se há a necessidade de

qualificação destes equipamentos e da realização do teste de desempenho, devendo todas as etapas estarem descritas no Plano Mestre de Validação, assim como o corpo do comitê de validação deverá estar descrito no respectivo documento. Após realizadas as etapas de qualificação de equipamentos e calibração de equipamentos analíticos, verificar se o procedimento é contínuo, ou seja, sem alterações de forma a garantir que a validação permaneça inalterada durante um determinado período de tempo e contínua (ROKEMBACH, 2004).

A validação de processos de fabricação tem por objetivo assegurar, com alto grau de confiança, que os produtos fabricados atendam aos requisitos de qualidade desejados. A validação de processo será conduzida de maneira simultânea ou concorrente, isto é, será realizada durante a produção de rotina e deve ser conduzida de acordo com protocolos escritos previamente aprovados pelo Comitê de Validação (RDC 301/2019).

A validação deve ser conduzida com no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) a fim de demonstrar a consistência do processo. Deve haver uma evidência completa do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, a partir da etapa na qual o processo, a matéria prima ou o produto intermediário utilizado possa ter influência crítica na qualidade do produto. Todos os equipamentos, utilidades, ambientes de produção e metodologias analíticas a serem empregados devem estar validados (MORETTO, 2016).

v. Qualificação de Utilidades

Sistemas computadorizados, gases medicinais, ar comprimido, águas utilizadas no processo industrial, vapor e sistemas de ar deverão ser qualificados, apesar de suas particularidades, possuem características em comum como a qualificação de projeto (PQ), onde o projeto deve satisfazer às boas práticas de fabricação (BPF) ou GMP (*Good Manufacturing Practices*), a qualificação de instalação (IQ) deve verificar se as instalações correspondem ao projeto e, documentações referentes ao fornecedor e da utilidade, como manuais de instalação e operação. Para a qualificação de operação (OQ) são feitas a verificação de procedimentos e treinamento para capacitação dos operadores, verificação das utilidades oferecidas do sistema, como parâmetros de aceitação, situação de

emergência, parada inesperada do equipamento e procedimentos de sanitização (MORETTO, 2016).

Em relação a qualificação de desempenho (DQ) é realizado a amostragem e acompanhamento para verificação do desempenho com possíveis desvios, utilização do sistema durante uma rotina determinada em protocolo. Ele ainda destaca que neste período, poderá ser realizada em duas fases, onde a primeira etapa consiste na verificação da operação e procedimentos com os critérios rígidos para a aprovação. Na segunda etapa, poderá ser realizado um monitoramento mais rotineiro da produção com possíveis investigações em casos de desvio, com critérios mais brandos em comparação à primeira fase (TREVISAN, 2016).

vi. Validação dos Sistemas Computadorizados

A validação dos sistemas computadorizados segue uma abordagem formal, sistemática que proporciona evidência documentada demonstrando o alto grau de segurança que o software e/ou sistema irão consistentemente alcançar (RDC 48/2013). A validação assegura acurácia, segurança e consistência da operação esperada. A validação é requerida para todos os sistemas computadorizados que de alguma forma afetem a qualidade dos produtos e a segurança dos usuários (ROKEMBACH, 2004)

vii. Revalidação

Todas as qualificações de equipamentos e validação de processos que sofrerem qualquer tipo de alteração que impactem no processo deverão ser revalidados ou requalificados para que os resultados atinjam aos resultados esperados. O Plano Mestre De Validação deve contemplar e definir estratégias para a revalidação e o tempo para cada tipo de qualificação de equipamentos e/ou utilidades e revalidação de processos e com definição de cronograma. Ressalta-se que a revalidação deve ser considerada após registro de controle de mudanças aprovadas, garantindo que esta alteração seja devidamente avaliada quanto ao impacto acerca dos processos e o impacto no sistema da qualidade (RDC 301/2019; ANVISA, 2019).

Algumas mudanças típicas que requerem revalidação como:

Matéria-Prima: mudanças das especificações.

- Material de Embalagem: qualquer mudança do procedimento de embalagem que possa afetar a estabilidade do produto.
- Processo: qualquer mudança que possa afetar os passos subsequentes do processo e a qualidade do produto, por exemplo, tempo de mistura, temperatura de secagem e processo de resfriamento.
- Equipamento, incluindo instrumentos de medição: qualquer substituição, reparo e manutenção que possam afetar tanto o processo quanto o produto final.
- Na área de produção e utilidades: qualquer substituição, reparo e manutenção que possam afetar tanto o processo como o produto, por exemplo: o reparo e manutenção do sistema de ventilação podem mudar as condições ambientais e em consequência, pode ser necessária sua revalidação.
- Quando são detectados desvios durante uma auto inspeção ou auditoria, ou durante a análise contínua da tendência dos dados de processo (MORETTO, 2016).

viii. Revisão Periódica

O processo de Revisão Periódica deve estar baseado principalmente na revisão dos dados (histórico) do equipamento, sistema, processo ou método, certificando que o mesmo se encontra sob controle, mantendo as suas características originais, operando de modo sistêmico e reproduzível e de acordo com as normas regulatórias vigentes (BRASIL, 2015).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a validação é um documento atestando que o seu processo de qualificação e validação conduza aos resultados esperados, conforme os critérios de aceitação do seu processo em desenvolvimento para seu controle. A etapa de validação requer a redução de perdas e desvios, melhoria contínua no sistema da qualidade com confiabilidade, controle e repetitividade dos processos envolvidos, identificando melhorias que possam ser implementadas para a redução

de custos, deve ser realizada em todos os processos que tenham contato direto com o produto. Dentre os estágios imprescindíveis que são integrantes da qualificação devemos citar: documento que direciona a compra do equipamento, documental, FAT: teste de aceitação no fornecedor para avaliar se equipamento, qualificação de Projeto, Análise de Riscos, qualificação de instalação, qualificação da operação, qualificação de desempenho. Após a comprovação de que o equipamento está apto para tal função através dos testes desempenhados e documentados através dos protocolos, é realizado a validação do processo.

A validação é de extrema importância para o processo de registro do produto ou de pós registro e é parte integrante do controle de projeto satisfazendo as boas práticas de fabricação, de acordo com a RDC vigente para cada classe de produto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia Qualificação / Validação Aplicado a Serviços de Hemoterapia**, 01 de novembro de 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia Para a Elaboração do Relatório Sumário de Validação de Processo de Fabricação de Medicamentos – Guia nº 1**, versão 1, de 07 de outubro de 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guias Relacionados à Garantia da Qualidade**, Brasília: Distrito Federal, 31 de outubro de 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Parte I**. PE 009-14 (Parte I), 1º de julho de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 665 de 30 de março de 2022**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de produtos para a saúde in vitro e correlatos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 48 de 25 de outubro de 2013**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Cosméticos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº73 de 7 de abril de 2016**. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento

de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

MORETTO, Lauro D., Calixto, Jair. **Qualificações e Validações: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica**, volume 17, São Paulo: SINDUSFARMA, 2016.

PAWLIK, Justin. **Validation Masters Plans as commitment documents – Journal of Validation Technology**, spring 2009.

ROKEMBACH, Cecilia de Fatima Queiroz. **Proposta para Elaboração de um Plano Mestre de Validação de Processos Farmacêuticos**, Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2004.

TREVISAN, Carlos Alberto. **Seminário de Validação Aplicada a RDC 48/13**, Conselho Regional de Química, IV Região, 2016.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Food and Drug Administration. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices**. Food and Drug Administration. Revision 1, January 2011.