



ANA MARGARIDA PEREIRA SIMÕES

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e
Bioquímica

ANÁLISE DE TENDÊNCIAS NO SISTEMA DE TRATAMENTO DE ÁGUAS PARA FINS FARMACÊUTICOS

MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

Universidade NOVA de Lisboa
setembro, 2023



ANÁLISE DE TENDÊNCIAS NO SISTEMA DE TRATAMENTO DE ÁGUAS PARA FINS FARMACÊUTICOS

ANA MARGARIDA PEREIRA SIMÕES

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Mário Fernando Eusébio
Professor Auxiliar, Departamento de Química, Universidade NOVA de Lisboa

Coorientadora: Anabela Supico
QU Manager, Hikma Farmacêutica Portugal

Júri:

Presidente: Maria Ascensão Carvalho Fernandes Miranda Reis,
Professora Catedrática, NOVA FCT

Vogais: Cláudia Filipa Reis Galinha Loureiro,
Investigadora Auxiliar, NOVA FCT

Anabela Supico Santos Silva,
QU Manager, Hikma Farmacêutica Portugal

Análise de tendências no Sistema de Tratamento de Água para Fins Farmacêuticos

Copyright © Ana Simões, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa. A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Enquanto estudante da Universidade Nova de Lisboa, tive o privilégio de aprender e crescer nesta instituição, onde vários rostos e associações, desafios e conquistas, tornaram este percurso único e, sem dúvida, memorável, culminando com o presente trabalho onde vários agradecimentos são imprescindíveis.

À Hikma Farmacêutica Portugal, onde tive o privilégio de estagiar e desenvolver a minha dissertação de Mestrado, nomeadamente à engenheira Anabela Supico por orientar e acompanhar o trabalho. A toda a equipa do Controlo de Qualidade da Hikma 2, pela ajuda, apoio, companheirismo e motivação durante cada dia de estágio, cada dúvida e insegurança.

Ao professor Mário Eusébio, pela orientação desde a cadeira de Projeto I até este trabalho, sempre disposto a ajudar e guiar-nos a qualquer hora. Obrigada por motivar e acreditar sempre nos seus alunos.

Por fim, um enorme obrigada aos meus amigos por todo o apoio ao longo deste caminho; à Juventude Mariana Vicentina por me ensinar cada dia a servir melhor e sempre contribuir para o meu crescimento. E, como não podia deixar de ser, um enorme obrigado à minha família por estar presente em todos os momentos exigentes, de menos paciência ou tempo disponível. Serei para sempre grata de ter feito este belo e exigente percurso enquanto estudante.

RESUMO

O presente estudo tem como principal objetivo o estabelecimento de novos Limites de Alerta para os parâmetros analisados no Sistema de Tratamento de Águas para Fins Farmacêuticos. As recentes diretrizes das Boas Práticas de Fabrico (GMPs) exigem que os Limites de Alerta sejam estabelecidos através do tratamento dos dados gerados no processo, acompanhado por uma monitorização regular do sistema a níveis químicos e microbiológicos.

Foram estudados os parâmetros do Sistema de Tratamento de Águas durante os anos de 2021 e 2022, através do uso de ferramentas básicas de Qualidade e de Controlo Estatístico do Processo. Extraíram-se os dados do controlo diário realizado diretamente ao sistema, de análises químicas e microbiológicas de periodicidade mensal e, ainda, de análises diárias da água de cada linha de produção.

A Análise de Tendências permitiu avaliar o comportamento natural do processo e respetivas tendências, assim como as causas de variação associadas. Durante o período de estudo, foi efetuada uma alteração ao Sistema de Tratamento de Águas, que implicou uma mudança de tendência em vários parâmetros, nomeadamente do Cloro e pH, e ainda uma diminuição da dispersão dos resultados. Foram revistos vinte limites de Alerta, em parâmetros cujos limites de especificação se encontravam desajustados e impediam uma análise rigorosa do processo, como o TOC e da Condutividade. Foram também definidos sete Limites de Ação para os parâmetros de controlo diário direto, onde os limites anteriores não se enquadravam com a tendência do processo. Os novos Limites de Alerta estabelecidos são mais estreitos, permitindo uma monitorização rigorosa do sistema, com maior capacidade de resposta e ação, conforme o exigido pelas recentes diretrizes GMP.

Palavras chave: Limites de Alerta, Tratamento de Água, Tendências...

ABSTRACT

The main objective of this study is to establish new Alert Limits for the parameters analyzed in the Water Treatment System for Pharmaceutical Purposes. Recent Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines require that Alert Limits be established by processing the data generated in the process, accompanied by regular monitoring of the system at chemical and microbiological levels.

The parameters of the Water Treatment System were studied during the years 2021 and 2022, using basic Quality and Statistical Process Control tools. Data was extracted from the daily control carried out directly on the system, from monthly chemical and microbiological analyses, and also from daily water analyses performed on each production line.

Trend Analysis made it possible to assess the natural behavior of the process and its trends, as well as the associated causes of variation. During the study period, a change was made to the Water Treatment System, which affected several parameters, namely Chlorine and pH, and also a reduction in the dispersion of the results. Twenty Alert Limits applied to the system were revised for parameters whose specification limits were out of line and prevented a rigorous analysis of the process, such as TOC and Conductivity. Seven Action Limits were also defined for direct daily control parameters where the previously limits did not fit in with the process trend. The new Alert Limits established are narrower, allowing rigorous monitoring of the system, with greater capacity for responder and action, as required by recent GMP guidelines.

Keywords: Alert Limits, Water Treatment, Trends

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Enquadramento do Tema	1
1.2	Objetivos	2
1.3	Estrutura da Dissertação.....	3
1.4	Caso de Estudo	3
2	ESTADO DE ARTE	7
2.1	Diretrizes para a Indústria Farmacêutica	7
2.1.1	Boas Práticas de Fabrico, GMPs.....	7
2.1.2	Sistema da Qualidade Farmacêutica.....	8
2.2	Água para Fins Farmacêuticos	10
2.2.1	Tipos de Água	11
2.2.2	Sistema de Tratamento de Água.....	12
2.2.3	Controlo Microbiano	21
2.3	Qualidade.....	26
2.3.1	Controlo Estatístico do Processo	26
2.3.2	Normalidade	31
2.3.3	Especificações e Limites de Alerta e Ação	36
2.3.4	Cartas de Controlo.....	39
2.3.5	Capacidade do Processo	41
3	METODOLOGIA	45

3.1	Pontos de Amostragem.....	45
3.2	Parâmetros de Amostragem.....	49
3.3	Critérios de aceitação.....	50
3.4	Métodos Analíticos.....	52
3.4.1	Limites de Alerta e Ação.....	52
3.4.2	Qualidade.....	53
4	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS.....	55
4.1	Análise do histórico e respectivas tendências.....	55
4.1.1	Causas de Variação nos parâmetros.....	55
4.1.2	Tendência dos Dados Recolhidos.....	69
4.2	Estudo da Capacidade do Processo.....	88
4.2.1	Avaliação da Capacidade do Processo.....	88
4.2.2	Resumo das Oportunidades de Melhoria.....	100
5	CONCLUSÕES E PROPOSTAS DE TRABALHO FUTURO.....	101
	Referências Bibliográficas.....	103
	Apêndice A: Parâmetros e Especificações.....	111
	A1- Pontos de Amostragem.....	111
	A2- Especificações.....	112
	Apêndice B: Testes de Normalidade.....	114

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2-1 Água para Fins Farmacêuticos	11
Figura 2-2 Diagrama de um Sistema de Tratamento de Águas, seguido de um sistema de distribuição e armazenamento sanitizado com a adição de um gerador de Ozono PEM	18
Figura 2-3 Fluxograma do sistema de ozono embalado.....	18
Figura 2-4 Formação de Biofilme	22
Figura 2-5 Distribuição Normal.....	31
Figura 2-6 Exemplo de Métodos Gráficos de Normalidade.....	32
Figura 2-7 Tipos de Cartas de Controlo.....	41
Figura 3-1 Esquema simplificado do Pré-Tratamento e Sistema de produção de água desionizada	47
Figura 3-2 Esquema simplificado do Sistema de Produção de Água WFI e Vapor Puro.....	48
Figura 4-1 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação na Dureza Total	57
Figura 4-2 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação do Cloro	59
Figura 4-3 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação de pH.....	61
Figura 4-4 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação do TOC.....	63
Figura 4-5 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação da Condutividade	66
Figura 4-6 Diagrama de Causa-Efeito para a Contaminação Microbiológica	68
Figura 4-7 Dados do Controlo diário do Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW)	71
Figura 4-8 Dados do Controlo diário do armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição	73
Figura 4-9 Dados de Dureza Total e Cloro nos anos de 2021 e 2022.....	75
Figura 4-10 Dados de pH no Pré-Tratamento.....	78
Figura 4-11 Dados de pH dos anos 2021 e 2022 para o sistema de Osmoses Inversas.....	79

Figura 4-12 Dados de pH de Água desionizada no Sistema de Tratamento de Águas	80
Figura 4-13 Dados de pH de Água desmineralizada em cada linha de produção.....	84
Figura 4-14 Dados de TOC	86
Figura 4-15 Dados de Condutividade.....	87
Figura 4-16 Capacidade do Processo dos Parâmetros de Controlo Diário.....	90
Figura 4-17 Capacidade do Processo para Dureza e Cloro.....	92
Figura 4-18 Capacidade do Processo para o pH no Pré-Tratamento	94
Figura 4-19 Capacidade do Processo para o pH de Água Desionizada.....	95
Figura 4-20 Capacidade do Processo para o pH da WFI para análises diárias.....	96
Figura 4-21 Capacidade do Processo para o TOC	97
Figura B-1 Teste de Normalidade aos parâmetros do Controlo diário do Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW)	116
Figura B-2 Teste de Normalidade aos parâmetros Controlo diário do armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição	117
Figura B-3 Teste de Normalidade a Dureza Total e Cloro nos anos de 2021 e 2022.....	117
Figura B-4 Teste de Normalidade ao pH no Pré-Tratamento	118
Figura B-5 Teste de Normalidade ao pH para o sistema de Osmoses Inversas.....	118
Figura B-6 Teste de Normalidade ao pH de Água desionizada no Sistema de Tratamento de Águas	119
Figura B-7 Teste de Normalidade pH de Água desmineralizada em cada linha de produção	119
Figura B-8 Teste de Normalidade ao TOC	120

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2-1 Compilação das Unidades de Tratamento de Águas.....	12
Tabela 2-2 Medidas de Desinfecção para evitar a degradação da qualidade da água durante o seu armazenamento e distribuição.....	14
Tabela 2-3 Desvantagens de diferentes métodos de purificação e esterilização de águas	15
Tabela 2-4 Classificação da Severidade, Ocorrência e Detecção para FMEA	30
Tabela 2-5 Métodos Gráficos de Normalidade.....	32
Tabela 2-6 Métodos Analíticos de Normalidade.....	33
Tabela 2-7 Testes de Outliers e respetivas Estatísticas de Teste.....	35
Tabela 2-8 Limites de especificação definidos por cada farmacopeia para os parâmetros de Água DIW e WFI.....	38
Tabela 3-1 Critérios de aceitação do Controlo diário do Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW).....	50
Tabela 3-2 Critérios de aceitação do Controlo diário do armazenamento de DIW, WFI, Vapor Puro e sistema de distribuição	50
Tabela 3-3 Critérios de aceitação das análises químicas da água para o Sistema de Tratamento	51
Tabela 3-4 Critérios de aceitação das análises química da água desionizada, WFI e Vapor Puro	51
Tabela 3-5 Critérios de aceitação das análises química diária da água desionizada e WFI.....	51
Tabela 3-6 Critérios de aceitação das análises microbiológicas.....	52
Tabela 4-1 FMEA para o TOC.....	64
Tabela 4-2 Resultados obtidos para o Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW)	70

Tabela 4-3 Resultados obtidos para armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição	72
Tabela 4-4 Compilação dos Resultados obtidos para os parâmetros de Cloro e Dureza Total analisados da Sala de Tratamento	76
Tabela 4-5 Compilação dos Resultados obtidos para o parâmetro de pH analisado da Sala de Tratamento.....	77
Tabela 4-6 Compilação dos Resultados Obtidos do Sistema de Pré-Tratamento e Quattro para a Contagem Microbiológica.....	82
Tabela 4-7 Compilação dos Resultados Obtidos de Água Desionizada, WFI e Vapor Puro para a Contagem Microbiológica.....	82
Tabela 4-8 Compilação dos Resultados obtidos para os parâmetros analisados na água desmineralizada	86
Tabela 4-9 Compilação dos Resultados obtidos para o parâmetro da Condutividade.....	87
Tabela 4-10 Resultados de Capacidade do Processo de Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW).....	89
Tabela 4-11 Resultados de Capacidade do Processo do sistema armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição.....	89
Tabela 4-12 - Resultados da Capacidade do Processo para a Dureza Total	91
Tabela 4-13 Resultados da Capacidade do Processo para o caso do Cloro.....	91
Tabela 4-14 Resultados da Capacidade do Processo para o pH.....	93
Tabela 4-15 Resultados na Capacidade do Processo para o pH da WFI para análises diárias.	96
Tabela 4-16 Resultados para a Capacidade do Processo para o parâmetro da Condutividade	97
Tabela 4-17 Resultados para a Capacidade do Processo para a Contagem Microbiológica....	99
Tabela A-1 Identificação e Localização dos Pontos de Amostragem.....	111
Tabela A-2 Limites de Especificação da Condutividade em função da Temperatura	112
Tabela A-3 Limites máximos dos parâmetros analisados na Água Potável.....	113
Tabela B-1 Tipo de Distribuição seguida por cada parâmetro e respetivo <i>p-value</i>	114

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

GMP	Good Manufacturing Practices (Boas Práticas de Fabrico)
EMA	European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)
FDA	US Food and Drug Administration
ICH	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use</i> (Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano)
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> (Organização Internacional de Normalização)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)
WFI	<i>Water For Injection</i> (Água para Injetáveis)
WPU	<i>Water for Pharmaceutical Uses</i> (Águas para Fins Farmacêuticos)
DIW	Deionized Water (Água Desionizada)
DST	Destilado
TOC	<i>Total Organic Carbon</i> (Carbono Orgânico Total)
IC	Carbono Inorgânico
TC	Carbono Total
POC	Carbono orgânico purgável
NPOC	Carbono orgânico não purgável

RO	Sistema de Osmoses Inversas
UV	Ultravioleta
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
SPC	<i>Statistical Process Control</i> (Controlo Estatístico do Processo)
NPR	<i>Risk Priority Number</i> (Número de Prioridade de Risco)
OOS	<i>Out-of-Specification</i> (Fora de Especificação)
OOT	<i>Out-of-Trend</i> (Fora de Tendência)
CC	<i>Change Control</i>
ISPE	<i>International Society for Pharmaceutical Engineering</i>

SIMBOLOGIA

\bar{X}	Média
σ	Desvio Padrão
C_p	Índice de Capacidade Potencial
LIE	Limites Inferior de Especificação
LSE	Limite Superior de Especificação
LA	Limite de Alerta
H_0	Hipótese Nula
H_1	Hipótese Alternativa
W_i	Transformação de Box Cox
Y_i	Valor de Dados Originais
λ	Parâmetro da transformação Box Cox
C_{pk}	Índice de Capacidade de segunda geração
T	Temperatura (°C)

INTRODUÇÃO

1.1 Enquadramento do Tema

Fundada na Jordânia em 1978, a Hikma Farmacêutica - Portugal é uma indústria farmacêutica especializada na produção de injetáveis e medicamentos genéricos. Está presente em várias partes do globo, desde Estados Unidos e Canadá, MENA (Médio Oriente e Norte de África) e Europa, onde se destaca a instalação fabril de Portugal, na região de Sintra ^[6].

A instalação referida encontra-se dividida em quatro fábricas. A Hikma 2, responsável pela produção de pós de cefalosporinas, foi alvo de pesquisa e recolha de dados para o tópico do presente trabalho, o Sistema de Tratamento de Águas para Fins Farmacêuticos.

A indústria farmacêutica é uma área fortemente regulada, obrigada a cumprir Boas Práticas de Fabrico e diretrizes que controlem uma produção segura de medicamentos.

Esta regulamentação tem sido revista de modo a aumentar a monitorização química e microbiana regular dos Sistemas de Água, através da reavaliação dos Limites de Alerta, de acordo com os dados obtidos e tendências identificadas ao longo do desempenho do sistema. Pretende ainda reforçar a importância da documentação e investigação de cada desvio de tendência, no sentido de determinar causas de variação e atuar rapidamente para prevenir qualquer impacto na qualidade dos produtos e no funcionamento do processo ^[10].

A água é utilizada como matéria-prima na produção, processamento e formulação de produtos farmacêuticos. A indústria farmacêutica atribui uma elevada prioridade à qualidade da água utilizada na produção do produto acabado, na preparação de reagentes intermédios e processos analíticos e, especialmente, no caso de produtos parentéricos. A Água Para Injetáveis (WFI, do inglês *Water for Injection*) é utilizada como excipiente na produção de

preparações parenterais e outras, em que o teor de endotoxinas do produto deve ser controlado e a qualidade da água conforme às Farmacopeias ^[13].

Cada parâmetro do Sistema de Tratamento de Águas é monitorizado, através de limites de especificação provenientes de entidades reguladoras, manuais de instrução ou resultados de validação do processo. Os Limites (ou Níveis) de Alerta são limites que abrangem a variabilidade normal do processo, fixados para permitir um fator de segurança dentro das especificações estabelecidas e, quando excedidos, indicam que o processo deve ser ajustado antes de se tornar prejudicial para toda a produção.

Parâmetros como a Condutividade, o TOC (do inglês, *Total Organic Carbon*) e a Contagem Microbiológica são alvos de limites de especificação e, conseqüentemente, Limites de Alerta, devido à importância da sua monitorização e controlo para a garantia da qualidade da água e de um bom desempenho do processo.

Deste modo, a produção de injetáveis requer um cuidado redobrado no sistema de tratamento da água, com monitorização das tendências, de modo a garantir a segurança, esterilidade e qualidade da mesma, seja esta utilizada quer para as linhas de produção quer enquanto matéria-prima.

1.2 Objetivos

O presente estudo visa estabelecer limites de alerta para os parâmetros relevantes na qualidade do Sistema de Tratamento de Águas, através da análise do seu comportamento e tendência. Pretende-se ainda avaliar o processo em controlo estatístico, incluindo o estudo da capacidade do processo, de acordo com a interpretação do histórico.

Desta forma, foram discriminados os seguintes objetivos:

- Determinar as Causas de Variação para os parâmetros em estudo;
- Analisar Tendências, de acordo com o tratamento de dados históricos;
- Determinar os níveis de alerta e de ação, com base nas tendências;
- Estudar a capacidade do processo, apontando oportunidades de melhoria.

1.3 Estrutura da Dissertação

Este trabalho consiste numa avaliação ao atual Sistema de Tratamento de Águas da fábrica, estabelecendo Limites de Especificação e de Alerta para os parâmetros requeridos, assim como a avaliação da qualidade, de acordo com as GMPs (Boas Práticas de Fabrico, do inglês *GMP, Good Manufacturing Practices*) e a regulamentação atual para a indústria.

O Estado de Arte será desenvolvido no Capítulo 2, onde se apresentarão as teorias relevantes e o enquadramento em que o estudo foi efetuado, de modo a atingir os objetivos definidos. Será explicitada a regulamentação da indústria farmacêutica, e o sistema de qualidade implementado na mesma. Abordar-se-á a eficácia e função das diferentes unidades do Sistema de Tratamento de Água para Injetáveis, tendo em conta a contagem microbiológica e as estratégias de controlo de formação de biofilme no sistema. Serão enunciadas ferramentas de Controlo Estatístico do Processo úteis para a definição de limites de alerta e ação, assim como de Qualidade e Análise de risco aplicáveis ao Sistema de Tratamento de Águas.

No Capítulo 3, explicar-se-á a metodologia de estudo, definindo um plano de recolha de dados, bem como de tratamento dos mesmos, através da explicação dos parâmetros de amostragem e respetivos critérios de aceitação.

O Capítulo 4 consistirá na Apresentação e Discussão dos Resultados Obtidos, onde serão enunciadas as diversas causas de variação dos parâmetros em estudo, os novos Limites de Alerta calculados e ainda se avaliará a Capacidade do processo. Os dados serão apresentados de acordo com as etapas do processo em causa.

Por fim, no Capítulo 5 concluir-se-á a dissertação, destacando os conceitos defendidos e as conclusões subsequentes baseadas nos resultados obtidos. Serão ainda discutidas considerações para trabalhos futuros para a melhoria contínua do processo de Tratamento de Águas e respetivas especificações.

1.4 Caso de Estudo

O presente subcapítulo descreve o Sistema de Tratamento de Água utilizado atualmente pela Hikma 2, seguindo as orientações das Farmacopeias e as diferentes fases, cujo esquema se encontra nas Figuras 3-1 e 3-2.

A água distribuída pelo município (neste caso, pelo SMAS Sintra) abastece a Hikma Farmacêutica através de tubagens de aço galvanizado para um tanque de betão onde a presença

de cloro deve cumprir uma concentração de 0,5 µg/L, que é monitorizada através da válvula A (um dos pontos em estudo).

1.4.1.1 Fase de Pré-Tratamento

Nesta fase, existe uma pré-filtração, onde a água passa por um filtro de membranas de 10µm (microfiltração) ^[16]. Estes filtros removem da água de alimentação os contaminantes sólidos e protegem os equipamentos de partículas que podem inibir o seu desempenho ou reduzir o tempo de vida efetivo.

De seguida, surgem dois descalcificadores, que trabalham em paralelo para diminuir a dureza da água, onde surge a válvula B para analisar a Dureza Total da água. Os descalcificadores utilizam resinas de permuta catiónica à base de sódio (Na⁺) para remover iões, como cálcio (Ca²⁺) e magnésio (Mg²⁺), possíveis de danificar os equipamentos do processo. As camadas de resina dos descalcificadores são regeneradas com uma solução de salmoura concentrada. A água é posteriormente filtrada por um filtro de membranas de 3 µm (microfiltração).

Os aditivos químicos são utilizados no sistema para controlar a presença de microrganismos, auxiliar a remoção de partículas sólidas, remover compostos de cloro e ajustar o pH. No caso da Hikma 2, a remoção de dióxido de carbono é feita através da adição de uma solução de Hidróxido de Sódio a 20%, cujo pH é controlado por um medidor de pH. No final do pré-tratamento, existem filtros duplos de 1 µm, surgindo, de seguida, a análise à válvula C para o pH e a presença de Cloro; e uma adição de bissulfito para remover o Cloro que é, por sua vez, monitorizado pelo redox e analisado através de válvula D.

1.4.1.2 Produção da Água Desionizada

A Água Desionizada (DIW) é produzida pela unidade QUATTRO 3000 que consiste num sistema constituído por um tanque polivalente, uma unidade de Osmoses Inversas (com três osmoses inversas a trabalharem em paralelo) e, posteriormente, uma Eletrodeionização Contínua, CEDI ^[17].

As unidades de osmoses inversas consistem em membranas semipermeáveis, capazes de alcançar uma melhoria da qualidade química, microbiana e endotoxínica. Durante este passo do sistema é analisado o pH das válvulas E, F, G e H.

A eletrodeionização contínua (CEDI) consiste num método eficaz para melhorar a qualidade da água através da remoção de catiões e aniões. As resinas atuam como um condutor, permitindo que o potencial elétrico conduza os catiões e aniões capturados através da resina e membranas adequadas ^[13;15].

De modo a armazenar e distribuir a água desionizada, de acordo com as diretrizes das farmacopeias (USP e EP), a DIW produzida no sistema QUATTRO 3000 é armazenada num tanque pressurizado cilíndrico esterilizável de aço inoxidável 316L AISI a 25°C.

A DIW é recirculada através de tubagens de aço inoxidável com 200m de comprimento a uma pressão máxima de 5 bar. A temperatura do reciclo é regulada através de um permutador de calor (de SS 316L) para manter a mesma a uma T=25°C ou, quando necessária esterilização, aquecer até T=85°C. O ciclo de DIW divide-se em duas ramificações - uma para os laboratórios com oito pontos de uso e outra para uso geral do sistema de tratamento com dois pontos de amostragem. A água desionizada alimenta a produção de Água para Injetáveis (WFI) e Vapor puro.

1.4.1.3 Água Para Injetáveis

A Água para Injetáveis (WFI) é produzida por uma unidade de destiladores multi-efeito, que fornece purificação química e microbiana através de vaporização térmica, eliminação de névoa e condensação de vapor. Assim, a água obtida é estéril e livre de pirogénios, e será posteriormente armazenada num tanque de 5000L pressurizado cilíndrico estéril a 85°C.

A WFI é distribuída em 180m de comprimento, a uma temperatura superior a 70°C, com nove pontos de saída, divididos pelas três linhas de produção da instalação.

O gerador de Vapor Puro foi desenhado para produzir vapor puro, estéril e livre de pirogénios, cumprindo os parâmetros de qualidade de WFI quando condensada. A rede de Vapor Puro tem quatro pontos de saída, distribuídos pelas três linhas de produção ^[13].

ESTADO DE ARTE

2.1 Diretrizes para a Indústria Farmacêutica

2.1.1 Boas Práticas de Fabrico, GMPs

Devido à necessidade de distribuição de medicamentos seguros e de alta qualidade, a indústria farmacêutica é obrigada a cumprir as GMPs (Boas Práticas de Fabrico, do inglês, *Good Manufacturing Practices*), que fornecem requisitos a ser cumpridos pelos fabricantes nos seus processos de produção. Para tal, existem entidades reguladoras, documentação oficial e diretrizes definidas que garantem a segurança desta indústria, e a uniformidade relativamente à Validação e Qualificação de processos e operações.

Entidades como EMA (Agência Europeia de Medicamentos) na União Europeia, FDA (*U. S. Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos e, em Portugal, INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.) são responsáveis pelo controlo e supervisão da indústria farmacêutica. Uma vez que a Hikma Portugal fornece produtos para diversos destinos, deve seguir as orientações de várias autoridades, de acordo com o destino de cada produto e os SOPs (Procedimentos Escritos, do inglês, *Standard Operating Procedures*) definidos por caso ^[1-4; 6].

Para o controlo de qualidade dos produtos, são utilizadas as Farmacopeias, definindo o teste, a respetiva descrição e fornecendo ainda critérios para a sua aceitação. Destaca-se a Farmacopeia Europeia (EP) e a Farmacopeia Americana (USP), como referências para a empresa em causa e a sua produção ^[8,9].

Desta forma, os regulamentos GMPs exigem processos de fabrico projetados, controlados e coerentes com os requisitos de qualidade. As especificações estabelecidas, normas e procedimentos devem seguir critérios exigentes de controlo de qualidade, através de um controlo estatístico do processo.

A garantia de qualidade torna-se essencial para satisfazer os requisitos quando o controlo de qualidade da água inclui atributos microbiológicos e químicos ^[7].

Em agosto de 2022, através da publicação do Volume 4 'Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products and Veterinary Use', a União Europeia estabeleceu novos requisitos GMPs que exigem uma monitorização química e microbiana regular e contínua dos sistemas de água. Para responder e atuar nesta diretriz, as empresas terão de aplicar alterações até agosto de 2023 ^[10]. Nos pontos 6.13. e 6.14. do documento em causa, as exigências são relativas aos limites de alerta, que devem basear-se nos dados da qualificação inicial, e posteriormente, devem ser reavaliados periodicamente através dum estudo dos dados obtidos ao longo da monitorização de rotina, investigações ou requalificações. Estes dados de monitorização em curso devem ser analisados, de forma a identificar qualquer tendência adversa no desempenho do sistema. Os respetivos pontos de amostragem baseiam-se nos dados de qualificação, garantindo a inclusão de uma amostra representativa da água utilizada no processo de fabrico.

Para além disso, os desvios ao limite de alerta devem ser documentados, analisados de forma a identificar uma tendência adversa ou numa possível deterioração do sistema. Além disso, cada desvio do limite de ação deverá ser investigado para determinar as causas prováveis e qualquer impacto potencial na qualidade dos produtos e nos processos de fabrico em resultado da utilização da água ^[10].

2.1.2 Sistema da Qualidade Farmacêutica

O ICH (do inglês, *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use*) estabelece diretrizes que harmonizam os procedimentos e especificações de produção para as empresas farmacêuticas, garantindo uma maior segurança e medicamentos de alta qualidade.

A qualidade possibilita uma melhoria contínua, podendo considerar-se qualquer alteração na formulação e no processo de fabrico durante o desenvolvimento ou ciclo de vida como oportunidade.

Por sua vez, uma gestão de risco de qualidade (em inglês, *Quality Risk Management*, QRM) garante a elevada qualidade do produto, promovendo uma abordagem científica com ferramentas úteis para identificar e controlar a qualidade, e uma boa prática de tomada de decisões. Para a avaliação do risco privilegia-se o foco no conhecimento científico, com um nível de formalidade, esforço e documentação proporcional ao risco^[10].

O Sistema de Qualidade Farmacêutica (do inglês, *Pharmaceutical Quality System* - PQS) abrange todo o ciclo de vida do medicamento, desde o desenvolvimento fármaco, transferência de tecnologia, fabrico comercial, até, por fim, à descontinuação do produto. A eficácia do sistema promove tanto a robustez de fornecimento como a conformidade com as GMPs. O sistema de qualidade farmacêutica inclui quatro passos, discriminados por:

1. Monitorização do desempenho do processo e da qualidade do produto: Proporciona a garantia da capacidade contínua dos processos e controlos para produzir um produto de qualidade desejada. Os fármacos produzidos têm uma monitorização contínua da estabilidade do produto, de forma a garantir a qualidade dos mesmos.

2. CAPA, Ação Corretiva e Ação Preventiva: Fornece meios para avaliar, aprovar, implementar e documentar as ações corretivas e preventivas, enquanto medidas de mitigação do risco.

3. Sistema de gestão da mudança (*Change Management Review*): assegura uma melhoria contínua, envolvendo a gestão do risco, a gestão do conhecimento e a participação de equipas de áreas de especialização relevantes.

4. Revisão da gestão: garante a gestão do processo e respetivo desempenho e a qualidade do produto durante o ciclo de vida, assim como o seu fabrico à escala comercial.

O Sistema de Qualidade Farmacêutica deve ser continuamente melhorado, através de revisões periódicas do sistema. A avaliação e monitorização das alterações no processo permitem acompanhar a capacidade do processo e auxiliar a deteção das causas de variação e de não conformidades^[12].

Deve ser estabelecido um sistema formal de *Change Control* para avaliar todas as alterações que possam afetar a produção e o controlo do processo. Qualquer proposta de alterações relevantes para as GMPs deve ser redigida, analisada e aprovada pelas unidades de qualidade^[57], em conformidade com o exigido pelas autoridades.

Os resultados da análise e monitorização pela gestão incluem não só melhorias no sistema e nos processos relacionados como também revisões da política e dos objetivos de qualidade; documentação e comunicação atempada e eficaz dos resultados.

A FDA reforça a importância da implementação das ações corretivas e preventivas (CAPA) para desvios que possam afetar a qualidade do produto. As autoridades reguladoras esperam a investigação dos desvios, a tomada de medidas corretivas e implementação de intervenções para evitar a recorrência do desvio, através de análises causa-raiz ^[59].

A combinação dos diferentes documentos do ICH (Q8 – Desenvolvimento Farmacêutico, Q9 – Gestão de Risco da Qualidade e Q10 – Sistema de Qualidade Farmacêutica) melhora a compreensão do produto e do processo, aumenta o conhecimento e cria a oportunidade de abordagens regulamentares flexíveis e de melhoria contínua. Enquanto a diretriz ICH Q8 reforça a ligação entre o desenvolvimento e o fabrico, a ICH Q9 estabelece a gestão do risco como um facilitador do desenvolvimento farmacêutico e das atividades do sistema de qualidade farmacêutica ^[55].

2.2 Água para Fins Farmacêuticos

A Água para Fins Farmacêuticos (do inglês, *Water for Pharmaceutical Uses*, WPU) está sujeita a uma elevada regulamentação e, no caso da Hikma Farmacêutica, a produção de água para injetáveis cumpre criteriosamente esses regulamentos.

A água de alimentação pode entrar na instalação fabril, originária de fontes naturais, oceânicas ou lençóis freáticos. Os principais contaminantes da água são metais pesados, compostos orgânicos ou agentes patogénicos.

As tecnologias de tratamento de água dividem-se em três áreas, através de Métodos Químicos, Físicos e Energeticamente Intensivos.

Como Métodos Físicos destacam-se técnicas de separação sólido-líquido, nomeadamente a filtração. Enquanto Métodos Químicos, a remoção dos contaminantes da água é feita por interações químicas dos mesmos. No caso de tecnologias Energeticamente Intensivas, privilegia-se os métodos térmicos de esterilização ou eletrólise ^[14,15].

2.2.1 Tipos de Água

Existem muitos tipos diferentes de águas utilizadas para fins farmacêuticos, podendo ser divididas em duas categorias gerais - águas em granel utilizada no processo de fabrico (*bulk*, em inglês); e águas esterilizadas (produzidas, embaladas e esterilizadas para uso comercial), cuja qualidade varia de acordo com a sua fonte ^[13]. A figura 2-1 descreve as demais águas para fins farmacêuticos, sua preparação e utilização.

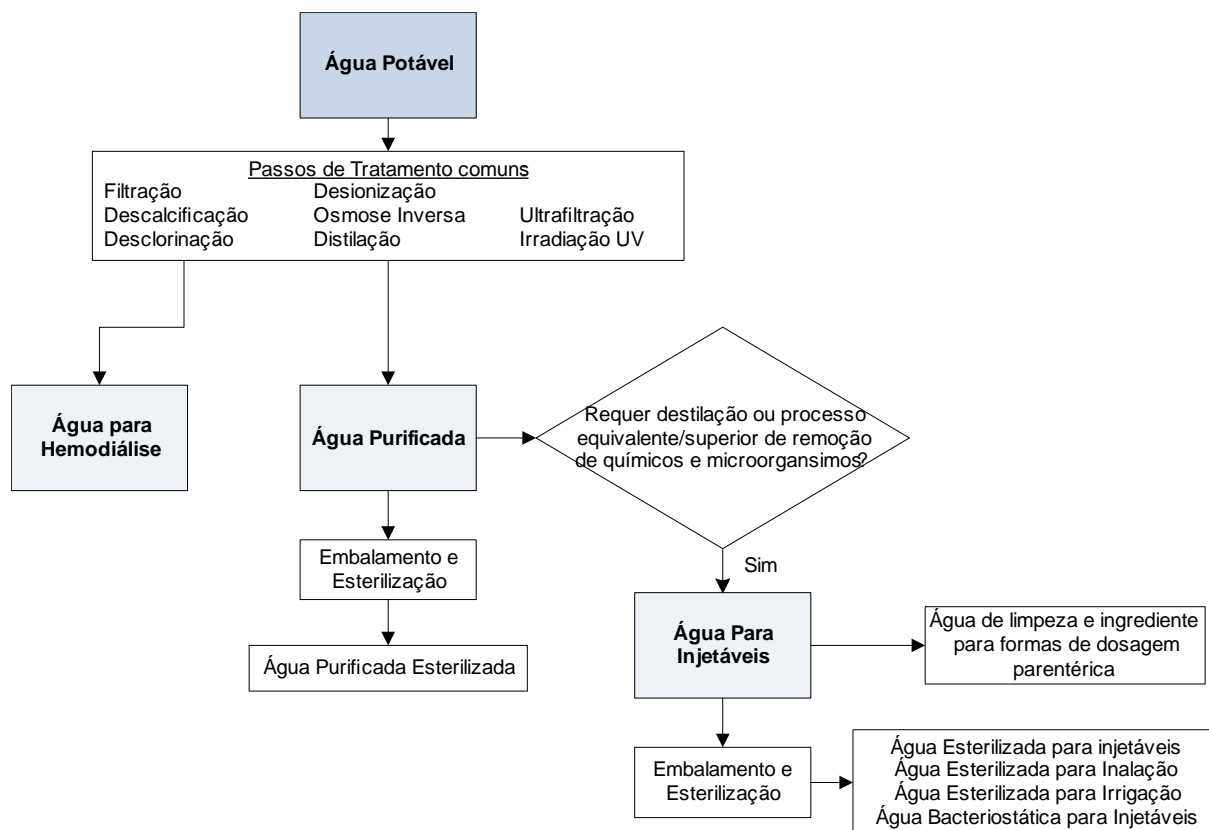


Figura 2-1 Água para Fins Farmacêuticos ^[13]

Cada indústria farmacêutica deve utilizar o grau apropriado de água para o uso farmacêutico em cada caso de produção, seja fabrico de produtos, para diferentes fases de lavagem e limpeza ou na síntese de matérias e produtos. A qualidade da água utilizada deve ter em conta a natureza, a utilização prevista do produto e a fase do processo de fabrico.

A Água Para Injetáveis exige a qualidade mais elevada de Água para fins farmacêuticos, devendo cumprir as especificações relativas a pureza química e microbiológica ^[7].

2.2.2 Sistema de Tratamento de Água

O Sistema de Tratamento de Água tem como objetivo a remoção das impurezas presentes na água de alimentação, o controle do crescimento microbiano e da contaminação dos componentes. Deve cumprir os requisitos das monografias das Farmacopeias, assim como garantir a remoção de bactérias presentes na água de alimentação e a inibição do crescimento de bactérias no sistema.

Ao projetar e operar um Sistema de Tratamento de Águas deve considerar-se vários aspectos, como a fonte da qualidade da água e os seus requisitos na indústria farmacêutica, a desinfecção do sistema e os programas de manutenção seguidos ^[13].

Para atingir os atributos de qualidade da água farmacêutica, é necessário um tratamento que inclui vários passos, com diversas unidades de tratamento. Cada unidade de operação contribui para a purificação da água, com propriedades específicas para atingir os valores requeridos dos parâmetros químicos e microbiológicos.

A Farmacopeia Americana descreve as unidades de operação: Pré-Filtração; Carvão Ativado; Aditivos químicos; Absorventes orgânicos; Descalcificadores; Desionização; Osmoses Inversa; Ultrafiltração; Filtração retentora de microrganismos; Irradiação UV; Destilação ^[13]. A tabela 2-1 apresenta uma compilação dos passos de um Sistema de Tratamento de Águas, com respectivas definições, vantagens e desvantagens de cada unidade.

Tabela 2-1 Compilação das Unidades de Tratamento de Águas ^[13; 60; 61] Parte 1/3

Pas-sos	Definição	Vantagens	Desvantagens
Destilação	A água é aquecida até ao ponto de ebulição. O Vapor de água segue para um condensador onde a água de refrigeração diminui a temperatura, o vapor condensa e a água é armazenada.	<ul style="list-style-type: none">- Remove uma grande quantidade de contaminantes;- Altamente eficiente a esterilizar água potável.	<ul style="list-style-type: none">-Requer manutenção cuidada;- Consome elevadas quantidade de água e energia;- Não é sustentável.

Tabela 2-1 Compilação das Unidades de Tratamento de Águas [13; 60; 61] Parte 2/3

Troca Iônica	Filtros a água através de leitos de materiais porosos. A descalcificação é usada como primeiro método de pré-tratamento para reduzir a Dureza Total da água, seguida pela desionização.	<ul style="list-style-type: none"> - Remove compostos inorgânicos dissolvidos; - Regenerável; - Capital de investimento inicial de baixo custo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidade limitada; - Não remove compostos orgânicos, partículas, pirogênios ou bactérias.
Carvão Ativado	Os leitos de carvão ativado são utilizados para adsorver material orgânico de baixo peso molecular, endotoxinas bacterianas e aditivos oxidantes, removendo-os da água.	<ul style="list-style-type: none"> - Remove eficazmente compostos orgânicos e cloro; - Equipamento com longo tempo de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não remove íons nem partículas; - Capacidade limitada devido ao número de ligações; - Propensos a desenvolver elevados níveis de microrganismos.
Ultrafiltração	Filtro de membrana microporosa que remove partículas, de acordo com o tamanho.	<ul style="list-style-type: none"> - Remove eficazmente a maioria das partículas, pirogênios, microrganismos; - Operação eficaz ao longo do seu tempo de vida 	<ul style="list-style-type: none"> - Não remove substâncias inorgânicas ou orgânicas dissolvidas; - O filtro pode obstruir caso circulem contaminantes excessivos de elevado peso molecular.
Osmoses Inversas (RO)	Através de membranas semipermeáveis, limitam a passagem de íons químicos hidratados, compostos orgânicos e microrganismos.	<ul style="list-style-type: none"> - Remove eficazmente todos os tipos de contaminantes; - Requer pouca manutenção; - Os parâmetros operacionais são fáceis de monitorizar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer um bom pré-tratamento de modo a evitar rápida danificação da membrana; - Uma única fase de filtração por RO não é suficiente para as especificações da água desmineralizada.

Tabela 2-1 Compilação das Unidades de Tratamento de Águas [13; 60; 61] Parte 3/3

Radiação UV	A aplicação de luz UV de 254 nm tem utilidade na destruição dos desinfetantes que contêm cloro utilizados nas águas de nascente	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de desinfecção eficaz; - Oxidação de compostos orgânicos para que a água atinja níveis de TOC menores que 5 ppb. 	<ul style="list-style-type: none"> - O CO₂ produzido durante a fotooxidação diminui a resistividade da água; - A luz UV não afeta iões, partículas ou suspensões coloidais
--------------------	---	--	---

Para evitar a degradação da qualidade da água durante o seu armazenamento e distribuição, existem várias medidas de desinfecção ativa e passiva, apresentadas na Tabela 2-2. Enquanto que as medidas de desinfecção passiva requerem uma intervenção no processo, interrompendo a produção de água, as medidas de desinfecção ativa são intencionalmente planeadas no sistema de tratamento de água e podem ser executadas como ação de rotina, com o objetivo de reduzir, a longo prazo, o crescimento microbiano.

Tabela 2-2 Medidas de Desinfecção para evitar a degradação da qualidade da água durante o seu armazenamento e distribuição [62]

Medidas de Desinfecção	
Passiva	Ativa
1) Esterilização com Vapor 2) Esterilização com água quente 3) Desinfecção com agentes químicos, como: <ul style="list-style-type: none"> - Peróxido de Hidrogénio (H₂O₂) - Ácido Peracético - Ozono (O₃)¹ 	1) Adição contínua de agentes químicos (como Cloro) 2) Armazenamento e distribuição quente 3) Irradiação UV 4) Filtração esterilizada 5) Ozonização ¹
¹ O ozono atua tanto como medida ativa (durante a produção), como medida passiva (exigindo uma interrupção)	

Na indústria farmacêutica, o sucesso do fabrico e distribuição de água é de enorme importância, uma vez os sistemas de purificação e distribuição de água são locais inerentes ao crescimento microbiano, o que pode trazer consequências indesejadas à produção. Torna-se necessário uma grande monitorização e a utilização de métodos eficazes e seguros. No entanto, cada método de purificação e esterilização de águas utilizado em sistemas de Tratamento tem diversas desvantagens associadas, consolidadas na Tabela 2-3. Alguns métodos serão abordados com mais detalhe, tendo em conta a inovação e eficácia.

Tabela 2-3 Desvantagens de diferentes métodos de purificação e esterilização de águas [62; 64]

Métodos	Desvantagens
Desinfecção periódica com agentes químicos	<ul style="list-style-type: none"> - Elevados custos de mão-de-obra; - Necessidade de interrupção da produção; - Variações na qualidade da água; - Decomposição de químicos residuais;
Esterilização com Vapor	<ul style="list-style-type: none"> - Custos de instalação elevados; - Necessidade de interrupção da produção; - Variações na qualidade da água;
Filtração esterilizada	<ul style="list-style-type: none"> - Elevados custos de produção; - Necessidade de substituição regular; - Crescimento bacteriano não afetado; - Ausência de proteção do restante sistema; - Necessidade de esterilização periódica;
Irradiação UV	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas efetiva localmente; - Ausência de proteção do restante sistema; - Necessidade de um filtro esterilizado; - Substituição regular dos componentes;
Armazenamento quente	<ul style="list-style-type: none"> - Elevados custos de instalação; - Elevados custos de operação; - Necessidade de arrefecimento do ponto de amostragem;

Irradiação UV:

Mencionada nas Tabelas 2-2 e 2-3, a luz ultravioleta (UV) é uma forma de radiação eletromagnética. As lâmpadas UV de baixa pressão utilizam um tubo de lâmpada fluorescente com adição de mercúrio, emitindo luz ultravioleta com dois picos principais de comprimentos de onda 185nm e 254nm. Estes comprimentos de onda têm demonstrado utilidade na destruição de compostos de Cloro presentes na água e no impedimento do crescimento microbiológico. São ainda utilizados para diminuir os níveis de TOC no sistema de circulação.

Desta forma, a exposição da água a luz UV é uma forma eficaz de remover os últimos vestígios de contaminação orgânica da água e poderá também ser utilizada para higienizar continuamente a água que circula no sistema, considerando que o dispositivo é dimensionado corretamente para o fluxo de água existente. Estes dispositivos inativam uma elevada percentagem de microrganismos, mas não podem ser utilizados diretamente para controlar o biofilme existente. Quando associada a outras técnicas de sanitização química e térmica, a luz ultravioleta é mais eficaz e pode prolongar o intervalo entre sanitizações periódicas.

As lâmpadas UV geram calor durante a operação, o que pode provocar falhas nas lâmpadas ou aumento da temperatura da água. Para o evitar, devem ser implementados controlos de temperatura para garantir o correto fluxo de água [13; 48].

Ozonização:

A utilização do ozono no circuito de tratamento e, particularmente o ozono gerado eletróliticamente, para desinfetar o sistema de águas tem vindo a aumentar [62].

A eficácia do ozono deve-se ao seu efeito oxidante em microrganismos na água (devido à partilha de OH⁻). O ozono ataca diretamente a superfície do microrganismo e destrói a sua parede celular, por sua vez, desfazendo o citoplasma e impedindo a sua reativação. O uso regular de ozono tem demonstrado resultados após poucas aplicações na decomposição do biofilme, diminuindo microbiológica do sistema de água. Uma baixa concentração de ozono (inferior a 0,02 mg/l) é suficiente para a desinfecção da água purificada e manter a contagem microbiológica menor que 1 CFU/100 ml [64].

Existem três técnicas de produção de ozono [65]:

1) Eletrólise: pequenas quantidades de ozono a partir do sistema de água. No entanto, pode não se ajustar às condições dinâmicas do sistema.

2) Produção de UV: método viável de geração de ozono, com limitações de custo, eficiência e concentração.

3) Descarga corona: utiliza uma câmara de reação com uma barreira dielétrica, na qual é aplicada alta tensão a um gás de alimentação de oxigénio para gerar ozono. Permitem ajustes às condições dinâmicas da produção do sistema.

O ozono pode ser gerado num ânodo com elevado potencial eletroquímico, através do uso de materiais que não catalisam a formação de O₂. Para a obtenção de ozono pode ser utilizada uma célula eletroquímica PEM (Membrana de Permuta Protónica, do inglês *Proton Exchange Membrane*), cuja distância entre ânodo e cátodo é curta (de 100 a 200 µm), o que permite a construção de células com uma pequena resistência elétrica onde passam altas correntes ^[62].

A tecnologia de PEM tem várias vantagens, nomeadamente ^[62]:

- O material do ânodo é altamente resistente à corrosão na presença de água purificada, o que possibilita a sua operação sem degradação por vários anos;
- Podem operar a altas densidades de correntes, permitindo a construção de unidades compactas de alto desempenho;
- Apenas geram oxigénio e ozono, pelo que não existem subprodutos ou resíduos sujeitos a acumulação na água;
- Para além de eliminar os microrganismos, remove as endotoxinas do processo de decomposição.

A molécula de ozono é apenas moderadamente estável, com um tempo de meia-vida de cerca de 30 a 60 minutos em condições normais, o que elimina problemas de vestígio de produtos químicos de desinfecção, mas implica a produção de ozono no sistema. Devido à curta meia-vida do ozono e à procura contínua de oxidação de material orgânico na água, é importante reabastecer continuamente o ozono para manter uma concentração estável. Apesar de implicar um investimento suplementar num gerador de ozono, este passo permite evitar o transporte de produtos químicos potencialmente perigosos e reduzir os elevados custos de funcionamento de uma unidade de esterilização de vapor.

Se for necessário garantir a remoção do ozono da água antes da sua utilização, pode ser instalada uma unidade UV no sistema de tubagem. As unidades UV com comprimento de onda de 254 nm são ideais para reduzir o ozono para valores inferiores aos limites mensuráveis na água purificada ^[62].

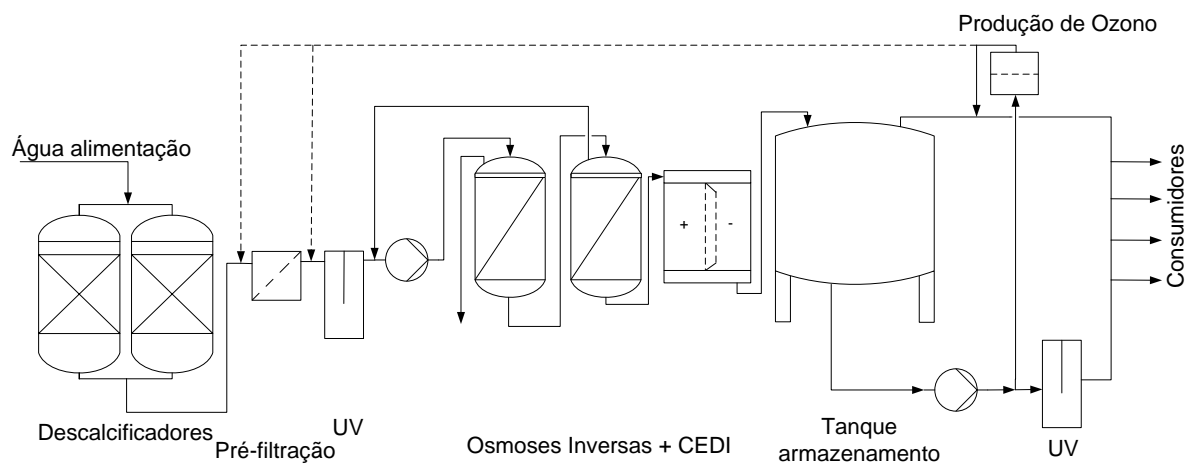


Figura 2-2 Diagrama de um Sistema de Tratamento de Águas, seguido de um sistema de distribuição e armazenamento sanitizado com a adição de um gerador de Ozono PEM. Fonte: [62]

De acordo com o ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*), a administração contínua do ozono torna-se [65]:

- 85% menos dispendioso que a higienização com água quente utilizada 5 vezes por semana;
- 20% menos dispendioso que a higienização com água quente uma vez por semana;
- Dezenas de milhares de dólares menos do que a higienização química bianual;

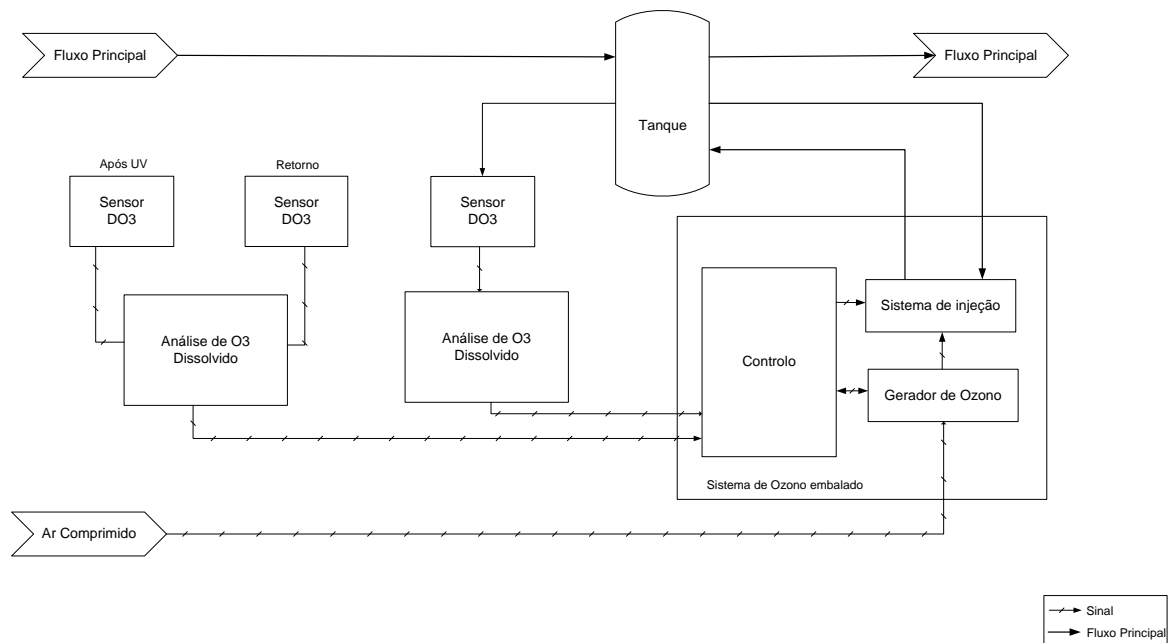


Figura 2-3 Fluxograma do sistema de ozono embalado. Fonte: [65]

Água para Injetáveis “Fria”:

Anteriormente, a produção de Água para Injetáveis estava limitada apenas à produção por destilação devido às normas da farmacopeia europeia. Em 2017, a monografia da Farmacopeia Europeia para Água para Injetáveis (0169) foi revista de modo a permitir a produção de WFI por processos de purificação de qualidade equivalente ou superior à destilação, nomeadamente, a osmose inversa associada a técnicas como eletrodeionização, ultrafiltração ou nanofiltração^[66].

A destilação envolve uma mudança de fase da água para vapor, de modo a remover bactérias e endotoxinas, antes de condensar de volta para líquido, garantindo assim a elevada purificação da água com baixos riscos de contaminação. No entanto, este processo apresenta algumas desvantagens como a elevada intensidade energética, os custos voláteis do combustível e o aumento da pegada de carbono.

Como alternativa, surge a Água para Injetáveis “Fria” (do inglês, *cold WFI*), um processo de purificação de WFI sem recurso à destilação, mas através de um processo à temperatura ambiente.

Técnicas como a desionização, a eletrodeionização, a nanofiltração, ultrafiltração, descalcificação, pré-filtração, desgaseificação e tratamento ultravioleta, juntamente com outras técnicas, podem ser consideradas como alternativas à destilação em conjunto com um sistema de osmose inversa de passagem simples ou dupla^[50].

Deste modo, o novo método pode trazer algumas vantagens, nomeadamente menores custos operacionais. Visto que a destilação requer grandes quantidades de energia proveniente de combustíveis fósseis para a mudança de fase da água, o processo de Água para Injetáveis Fria pode funcionar à temperatura ambiente, com custos energéticos mais reduzidos e também um menor impacto ambiental.

No entanto, a principal preocupação deste método relaciona-se com qualidade microbiológica da água produzida, bem como os mecanismos de controlo existentes para minimizar os riscos associados à proliferação microbiológica ao longo desse sistema, que podem não ser facilmente detetados. Para além disso, os sistemas RO funcionam normalmente à temperatura ambiente e, como tal, oferecem um ambiente ideal para a formação de um biofilme.

Assim, as farmacopeias reforçam a necessidade de um processo de purificação com unidades de comprovada qualidade equivalente ou superior à destilação, projetado de forma a minimizar o risco de contaminação microbiológica e proliferação^[20].

A WHO reforça que, caso sejam utilizados métodos de produção de WFI diferentes da destilação, deve ser assegurado as especificações de cada parâmetro, com monitorização em

linha, a qualidade da água de alimentação, a sequência das fases de purificação requeridas e todos os controlos devidamente localizados [20; 49; 50].

Inteligência Artificial:

Surgem também novos casos de estudo acerca da manutenção do Sistema de Tratamento de Águas para WFI baseada em Inteligência Artificial, através da aplicação destes recursos de algoritmos de aprendizagem automática (*machine learning*) para identificar e prever anomalias para uma manutenção corretiva do processo. Esta tecnologia tem como objetivo evitar a paragem anual do sistema para atividades de manutenção preventiva e utilizar uma abordagem mais científica para o tempo entre paragens, contribuindo para redução de custos e aumento de produtividade.

O caso de estudo do ISPE processa dados de sensores, alarmes e indicadores de parâmetros de qualidade da água para 2018, seguido da construção de modelos preditivos, com base nas tendências identificadas durante o período em estudo. Após processar dados de 2020, foram aplicados os modelos criados para o ano anterior de forma a testar a sua validade. Os resultados deste caso de estudo mostram que os modelos criados são robustos e capazes de identificar anomalias. Ao utilizar modelos de dados e uma inteligência artificial que utiliza a aprendizagem automática, os modelos tornar-se-ão melhores ao longo do tempo, facilitando a tomada de decisões e interpretação de dados. De qualquer forma, é necessária uma métrica de qualidade para periodicamente aferir o ajuste dos modelos a novos dados. Apesar desta abordagem ainda ser limitada por um curto período de tempo (de 14 dias de antecedência) e ser ainda apenas informativo, esta tecnologia permite identificar qualquer anomalia, servir de base para a janela de tempo preditiva e de identificação de componentes específicos que mais afetam a produção e o tempo de inatividade do sistema. Com este estudo, numa próxima fase poderão ser tomadas medidas com base nas informações da IA e uma possível validação de algoritmos para decisões GMP [77].

2.2.3 Controlo Microbiano

Certos microrganismos são mais propensos a colonizar sistemas de águas farmacêuticas, principalmente bactérias procarióticas e fungos eucarióticos^[13].

2.2.3.1 Fontes de microrganismos

As duas principais fontes de contaminação - exógena e endógena - diferem de acordo com a sua origem.

A contaminação microbiana exógena da água provém de fontes externas como água, operações de manutenção, monitorização do processo e equipamento, podendo ser bactérias aquáticas, microrganismos do solo, ar ou de origem humana.

Já as contaminações endógenas podem surgir de operações unitárias num sistema de purificação de água que não seja devidamente mantido e operado ou de sistemas de distribuição. Estes microrganismos podem adsorver-se a resinas de permuta iónica e filtros de membrana, iniciando a formação de biofilmes. A colonização a jusante do processo pode correr quando os microrganismos são expelidos das superfícies colonizadas pelo biofilme existente e transportados para outras etapas do processo. Estes microrganismos podem ligar-se ainda a partículas em suspensão.

2.2.3.2 Endotoxinas

A endotoxina bacteriana é um lipopolissacarídeo, componente da membrana celular externa da bactéria gram-negativa. A forma monomérica da molécula de endotoxina não existe em águas de alta pureza, devido à natureza anfíbia da molécula. Alguns tipos de água farmacêutica, como a Água para Injetáveis (WFI), limitam rigorosamente a quantidade de endotoxinas a que podem estar sujeitos.

As endotoxinas podem ser introduzidas no sistema a partir da água potável ou libertadas dos biofilmes presentes no sistema. A quantificação de endotoxinas em amostras de água não são bons indicadores do desenvolvimento de biofilme devido à multiplicidade de fontes de endotoxinas.

De forma a controlar os níveis de endotoxinas, deve-se controlar as potenciais fontes de contaminação, o que inclui reduzir a carga biológica da água de alimentação, assim como minimizar o desenvolvimento de biofilmes nas superfícies de tubagens. A remediação da

endotoxina pode ser realizada através da remoção proporcionada pelas várias operações da unidade dentro do sistema de tratamento como a osmose inversa, desionização ou destilação.

2.2.3.3 Formação de Biofilme

O biofilme forma-se perante a aderências das bactérias a superfícies em ambientes húmidos, produzindo substâncias viscosas, a matriz EPS (do inglês, *extracellular polymeric substances* - substâncias poliméricas extracelulares), enquanto proliferam no local. Esta matriz viscosa facilita a adesão do biofilme às superfícies e a fixação de células planctónicas adicionais, formando uma camada microbiana. A Figura 2-4 ilustra a formação de biofilme num sistema de águas.

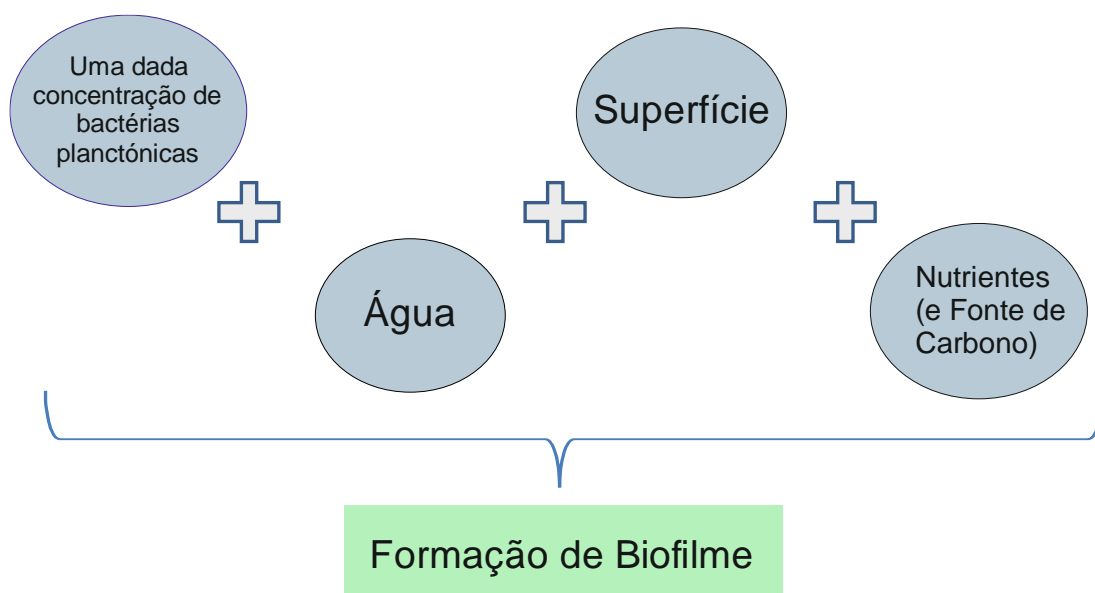


Figura 2-4 Formação de Biofilme

A matriz EPS de biofilmes facilita a adsorção do biofilme, a concentração de nutrientes na água e retém os metabolitos e produtos residuais das células de biofilme incorporadas, que podem servir como nutrientes. Esta matriz é ainda responsável pela resistência do biofilme aos desinfetantes químicos.

As bactérias formadoras de biofilme tendem a colonizar todas as superfícies dos sistemas de distribuição e purificação de água, incluindo leitos de carvão ativado, de resina desionizantes e sistemas de osmose inversa. A monitorização frequente é importante para verificar o controlo microbiológico. Nos sistemas de distribuição da água farmacêutica, a adesão

microbiana iniciará a formação do biofilme, agravando a contaminação da água, reduzindo a sua qualidade estética, aumentando a taxa de corrosão das tubagens e diminuindo a segurança microbiológica através do aumento da sobrevivência dos agentes patogénicos ^[18].

Deste modo, o controlo de endotoxinas e, por sua vez, o controlo do crescimento de biofilme torna-se crucial no Sistema de Águas para Injetáveis.

A formação de biofilme em sistemas de tratamento recentes pode ser causada por um design de má qualidade, seja no tipo de material utilizado na tubagem, no acabamento e diâmetro da mesma, na velocidade da água em circulação ou na presença de pontos mortos (*dead legs*) ^[19].

Caso exista no sistema, a unidade de carvão ativado está associada a grande probabilidade de desenvolver elevados níveis de microrganismos, podendo as bactérias formar aglomerados nas resinas. As resinas dos descalcificadores são também propensas à formação de biofilmes, devido à resina orgânica e à necessidade de um fluxo lento para permitir uma troca iónica adequada. Para o controlo do crescimento deste biofilme é necessária uma manutenção de rotina ^[61].

Em sistemas de água estabelecidos, a formação de biofilme está associada a paragens ou períodos de reduzida utilização de água, e após reparações e manutenção. As tubagens são mais suscetíveis de desenvolver contaminação do que qualquer outra parte do sistema de água ^[19].

Um estudo realizado pela *Beckman Coulter Life Sciences* ^[44] estudou as possíveis fontes de contaminação de Águas para Injetáveis, nomeadamente:

- TOC devido à queda de folhas de outono: Os níveis de matéria orgânica na água potável podem variar consoante a estação do ano, como, por exemplo, maiores níveis de queda de folhas podem aumentar o conteúdo orgânico da água de alimentação do sistema. Apesar das estações de tratamento de água removerem uma percentagem de contaminantes da água de alimentação, um aumento da presença de contaminantes pode resultar num consequente aumento do conteúdo orgânico no Sistema de Tratamento.

- TOC no ponto de amostragem: ao recolher amostras para testes laboratoriais, a prática comum de desinfeção com isopropanol, para evitar alguma contaminação microbiana, pode, em contrapartida, introduzir material orgânico no ponto de amostragem e, por sua vez, no sistema.

- Resultados falsos de TOC: Desvios no sensor de analisador de TOC, ou falhas na calibração do medidor de TOC ou Condutividade podem conduzir a resultados desajustados do valor real.

2.2.3.4 Estratégias de controlo

Os microrganismos podem proliferar em componentes de tratamento de água e sistemas de armazenamento ou distribuição. Deste modo, a minimização da contaminação microbiana é realizada através de um sistema adequado, com sanitização periódica e medidas de prevenção da proliferação.

Para remover o biofilme podem ser implementadas técnicas, nomeadamente a sanitização e a inspeção regular de utilidades, equipamento e tubagens ^[20].

Existem várias formas de sanitização de um sistema, entre as quais ^[13]:

1) Sanitização Térmica: A higienização do sistema através de técnicas de sanitização térmica inclui a circulação periódica de água quente e a utilização de vapor, com um intervalo de temperaturas de 65°C a 80°C, de acordo com a USP, com recirculação contínua de água a pelo menos 65°C na zona mais fria do sistema de distribuição. Já o uso de temperatura superiores a 80°C não é indicada, por não contribuir para o controlo microbiano do sistema ou para a redução do biofilme.

2) Sanitização Química: Os métodos químicos utilizam agentes oxidantes como ozono, peróxido de hidrogénio e ácido peracético. No entanto, os agentes químicos podem não penetrar completamente a matriz do biofilme. Microrganismos num biofilme bem desenvolvido podem ser muito difíceis de matar, mesmo com os agentes químicos.

Quanto menos desenvolvido o biofilme, mais eficaz será a inativação do mesmo, pelo que se privilegia uma ação rápida e primordial na sua eliminação. Para tal, devem ser incorporadas rotinas frequentes de higienização e limpeza, com regular verificação da sua eficácia ^[67].

3) Sanitização por UV: A luz UV no comprimento de onda de 254nm pode ser utilizada para desinfetar continuamente a água que circula no sistema, aquando equipamentos dimensionados adequadamente para o fluxo de água. Apesar de não controlarem o biofilme antes ou depois do equipamento, a unidade permite inativar uma elevada percentagem de microrganismos circulantes.

Para além da sanitização, privilegia-se também um tratamento mecânico do biofilme.

Elevadas velocidades da água dificultam a fixação das bactérias a uma superfície, uma vez que é necessário um intervalo de tempo considerável para a sua fixação. A taxa máxima de crescimento de um biofilme ocorre a velocidades de fluxo de 1m/s, variando consoante o tipo

de bactéria. Deste modo, as estratégias de controlo devem incluir a utilização de elevadas velocidades, superiores a 2,2 m/s ^[67].

Os sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água devem ser construídos com materiais preventivos de lixiviação e resistentes à corrosão. Para cumprir os requisitos, é aconselhado o uso de aço inoxidável (SS316, com maior teor de molibdénio, ou termoplásticos como o fluoreto de polivinilideno (PVDF) e o polipropileno (PP)) ^[20]. Ao estabelecer especificações para estes sistemas, deve-se considerar fatores como a localização da sala na planta, as temperaturas dos sistemas e o risco das estratégias para controlo da contaminação.

Para aumentar a probabilidade de deteção de biofilme, a indústria deve ter um plano de amostragem robusto, de forma a minimizar os riscos de biofilmes e de problemas gerais de contaminação, tendo em conta a qualidade da água fornecida ao sistema e a avaliação de pontos ao longo da produção de água. A EMA sugere que o retorno do circuito deve ser objeto de amostragem todos os dias de utilização do sistema, para fornecer uma garantia adicional da qualidade da água utilizada nos processos de fabrico. Todos os pontos devem ainda ser amostrados, num plano rotativo, de modo a garantir que todos os pontos do sistema são recolhidos pelo menos uma vez por semana ^[20].

É necessária uma vigilância constante para uma gestão bem-sucedida dos sistemas de água purificada. Para garantir que o biofilme é removido e que a qualidade da água é consistente com a especificação, após a remoção de biofilme, deve existir um período de monitorização intensa. Deve-se evitar paragens de circulação de água e fugas (através da instalação de filtros nas saídas de ar dos tanques de armazenamento para impedir a entrada de microrganismos transportados pelo ar).

Os melhores princípios de design do sistema incluem ^[68]:

- Fluxo de água turbulento através dos tubos, para minimizar os riscos de adesão microbiana e consequente formação de biofilme;
- A instalação de Tanques de armazenamento de Água para Injetáveis (WFI) equipados com filtros de ventilação retentores de bactérias hidrofóbicas, que não podem ser uma fonte de contaminação e cuja integridade do filtro deve ser testada antes da instalação ^[69].

2.3 Qualidade

2.3.1 Controle Estatístico do Processo

Ao manter a qualidade de um processo industrial, é necessário definir sistemas que controlem e garantam a qualidade do mesmo. É o caso do Controle Estatístico do Processo (do inglês, *Statistical Process Control* - SPC), uma ferramenta que utiliza estatísticas para controlar um processo de produção.

Qualquer estatística é definida como uma variável aleatória que varia de acordo com a amostra.

O Controle Estatístico do Processo permite a monitorização do comportamento do processo através de cartas de controlo estatístico, a redução da sua variabilidade e obtenção da capacidade de produção, comparando com as especificações definidas previamente e estimativas ou cálculos dos parâmetros do processo ^[21].

O SPC tem uma abordagem estruturada, definindo a importância, as necessidades e os passos para que o processo se encontre sob controlo estatístico, pelo rastreio do processo, da recolha, medição e análise dos dados, identificando causas de variação ^[22].

O objetivo do SPC consiste em promover a melhoria contínua, através da redução da sua variabilidade e prevenção de ocorrência de resultados Fora de Especificação (do inglês, *Out of Specification* - OOS), assim como estudar e compreender o processo, controlando e monitorizando a estabilidade do mesmo.

O SPC tem várias fases, das quais se destaca uma primeira fase de compreensão do processo, controlando-o de modo a identificar a sua variabilidade. Numa segunda fase, privilegia-se o estabelecimento de limites e remoção de causas especiais de variação. Após estabelecer novos limites de controlo, segue-se uma nova monitorização e controlo do processo.

O controlo estatístico do processo distingue-se de outros métodos estatísticos por avaliar o processo em todas as suas fases e não apenas na fase final ^[23].

Para o controlo estatístico, existem ainda dois tipos de dados a tratar, sendo estes dados contínuos (variáveis) e dados de atributos (discretos) ^[22].

2.3.1.1 Causas de Variação

Um processo de produção está sujeito a causas de variação, podendo estas ser comuns ou especiais. As causas de variação podem ocorrer em fatores como mão-de-obra, métodos, matéria-prima, equipamento, metrologia e ainda meio-ambiente ^[21]. A maioria destas variações são pequenas, sendo parte de um padrão que flutua de forma natural ^[22].

No caso das Causas Comuns, estas influenciam um processo que se encontra sob controlo estatístico, provocando um padrão de resultados aleatório ^[21]. Todos os processos são afetados por variabilidade de causa comum que pode ser reduzida, mas não eliminada ^[22]. 80 a 85 % dos problemas num processo são provocados por causa comuns.

Já para as Causas Especiais, consistem em causas pontuais não integradas na distribuição estatística do processo em controlo e englobam apenas 15 a 20% dos problemas. É realizada uma análise causa raiz de forma a identificar e estudar o comportamento da causa.

Um processo pode encontrar-se sob controlo estatístico, estudado através de cartas de controlo, e não ter capacidade de produzir consoante as especificações. Para tal, deve ser estudada a capacidade do processo, considerando a distribuição de uma determinada característica do produto e a sua conformidade com as especificações definidas.

Existem várias ferramentas úteis para determinar as causas de variação de um processo e de Análise de Risco, também sugeridas pelas GMPs, nomeadamente a FMEA (*Failure Mode Effect Analysis*), a HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*), o Diagrama de Causa e Efeito (Ishikawa), a FTA (*Fault Tree Analysis*), entre outras.

2.3.1.2 Diagrama de Causa-e-Efeito

Aquando necessário o estudo mais detalhado sobre um problema, pode ser utilizado o Diagrama de Causa-Efeito para estudar as potenciais causas. Ao definir claramente o problema e identificar as respetivas causas, este Diagrama relaciona graficamente as causas com os efeitos produzidos.

As causas gerais são divididas em seis categorias – Mão-de-obra; Método; Meio; Máquina; Materiais e Medições; permitindo ainda que as causas sejam ramificadas em níveis e probabilidade de ocorrência.

Após a construção de um Diagrama de Causa-e-Efeito é importante definir e implementar ações corretivas e, posteriormente, avaliar a eficácias dessas ações no processo ^[21].

2.3.1.3 Análise de Risco

A Análise de Risco, utilizada em várias aplicações industriais, tem assumido grande importância nos processos de fabrico de produtos farmacêuticos, sendo necessária para todos os processos, equipamentos e produção. Tem como objetivo eliminar perigos ou reduzir o nível do seu risco, acrescentando prevenções e medidas de controlo. Fazem parte de um plano de gestão de segurança e saúde no trabalho, permitindo sensibilizar para os perigos e riscos e prevenir lesões ^[71,72].

Existem diversos métodos de gestão do risco, aplicados na Indústria Farmacêutica, como [11, 71, 72].

- *Fault Tree Analysis*, FTA: pressupõe a falha da funcionalidade de um produto ou processo. Avalia as falhas do sistema uma de cada vez, combinando múltiplas causas numa cadeia. Pode ser utilizada para investigar desvios, compreendendo a causa principal e garantindo a aplicação de melhorias eficazes.

- *Hazard Operating Analysis*, HAZOP: Avalia os riscos associados a desvios do projeto e o seu funcionamento. Pode ser aplicado ao processo de fabrico (produção, formulação, equipamentos e instalações) e na sua avaliação dos riscos de segurança.

- *Hazard Analysis and Critical Control Points*, HACCP: Aplica princípios técnicos e científicos para analisar, prevenir e controlar o risco dos perigos decorrente do desenvolvimento, produção e utilização de produtos. Pode utilizar-se para identificar e gerir riscos com perigos físicos, químicos e biológicos.

- FMEA, *Failure Mode Effect Analysis*: elabora uma avaliação dos potenciais modos de falha de um processo e do seu provável efeito nos resultados ou no desempenho do produto. Este método decompõe metodicamente a análise de processo complexos em várias etapas, permitindo eliminar, reduzir ou controlar potenciais falhas.

A ferramenta FMEA está em conformidade com os aspetos GMPs e cumpre os requisitos regulamentares. Ao utilizar esta ferramenta é possível mitigar o risco e controlar os modos de falha prováveis de qualquer nova instalação, equipamento ou sistema, nomeadamente o sistema de água purificada ^[72].

A FMEA identifica os elementos do sistema que o tornam vulnerável, podendo ser utilizada para monitorizar a eficácia as atividades de controlo de risco, assim como analisar uma operação de fabrico e respetivo efeito no processo ^[24].

A FMEA permite melhorar a qualidade e segurança de um produto/processo; uma redução de custos que inclui a diminuição do tempo de desenvolvimento e a redução do tempo de trabalho; identificar e eliminar precocemente os modos de falhas potenciais; e minimizar as alterações tardias e custos associados. No entanto, apresenta algumas limitações como identificar apenas os principais modos numa perspectiva *top-down*. Neste caso, a FTA é mais adequada para esse tipo de análise, sendo a FMEA útil como complementaridade de identificação de mais causas. A FTA torna-se útil para estabelecer relações de causa e efeito entre vários eventos de falha suscetíveis de surgir. A FMEA consegue consolidar as informações obtidas pela FTA e facilitar o estabelecimento de prioridades quantitativas sobre as ações a tomar para corrigir ou mitigar esses modos de falha de acordo com a sua criticidade ^[71; 73].

Para a quantificação do risco, existe um indicador de avaliação da falha, o Número de Prioridade de Risco, NPR (do inglês, *Risk Priority Number*) obtido através da multiplicação dos seguintes fatores:

- 1) Severidade(S): indica o nível de impacto de um modo de falha no processo, classificado de 1 a 3, sendo 3 a severidade mais elevada.
- 2) Ocorrência(O): quantifica a probabilidade de o modo de falha estar presente
- 3) Detecção (D): contabiliza a capacidade de deteção do modo de falha e de prevenção de fugas.

Assim, o Número de Prioridade de Risco, NPR, é definido por:

$$NPR = S \times O \times D \quad (2.1)$$

Estes fatores podem ser classificados através de níveis, abordado na tabela 2-4.

Tabela 2-4 Classificação da Severidade, Ocorrência e Detecção para FMEA [74]

Nível	Severidade (S)	Ocorrência (O)	Detecção (D)
3	Grande Impacto na qualidade do produto, no desempenho geral do sistema e na segurança do operador. Lacunas em relação a normas (GMPs)	Ocorre quase sempre que o sistema é utilizado	Nenhum método de detecção específico.
2	Impacto menor na qualidade do produto, no desempenho geral do sistema e na segurança do operador.	Ocorre ocasionalmente.	Detetada por meios indiretos ou por observação, como indicação indireta ou inspeção visual.
1	Sem impacto na qualidade do produto, no desempenho geral do sistema, na segurança do operador; Sem lacuna em relação a normas (GMPs)	Ocorrência extremamente rara ou improvável.	Existe uma técnica de detecção ou inspeção a 100% específica para a falha, como um alarme, mensagem de erro ou paragem do sistema.

2.3.2 Normalidade

A Distribuição Normal, ou distribuição gaussiana, é uma distribuição de probabilidade estatística simétrica em relação à média. A Distribuição Normal com média μ e variância σ^2 é representada por $X \sim N(\mu, \sigma^2)$. Apresenta uma forma semelhante à de um sino ^[21].

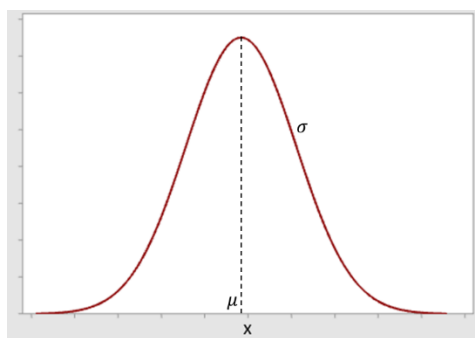


Figura 2-5 Distribuição Normal

É importante avaliar se o conjunto de dados segue uma distribuição normal ou não normal, através de testes de normalidade.

Existem dois métodos principais de avaliação da normalidade - Gráfico e Analíticos (incluindo testes estatísticos). Embora possuam a vantagem de realizar um julgamento objetivo da realidade, os testes estatísticos podem não ser suficientemente sensíveis a amostras de pequena dimensão. Já a interpretação gráfica permite uma avaliação adequada da normalidade em casos onde os testes analíticos possam não ser sensíveis.

Um gráfico de probabilidade normal é um meio importante para determinar o grau de normalidade da distribuição de dados. Um valor de p inferior a 0,05 indica que os dados não têm uma distribuição normal. Os resultados que não são normalmente distribuídos não podem ser processados da mesma maneira na avaliação da capacidade. A transformação de dados não normais, ou a determinação e eliminação da causa da não normalidade são métodos para obter resultados normalmente distribuídos. A melhor opção é melhorar o processo para que os dados tenham uma distribuição normal ^[26; 27].

2.3.2.1 Métodos Gráficos

Tabela 2-5 Métodos Gráficos de Normalidade [21; 27; 28]

Método	Histograma	Diagrama de Caule e Folhas	Diagrama de Extremos e Quartis	Diagrama Q-Q	Diagrama P-P
Definição	Distribuição de um conjunto de dados. Mostra a frequência de ocorrência dos valores de uma variável.	Variante do histograma. Os valores são apresentados como caule (1º algarismo) e folha (2º algarismo)	Distribuição de dados de acordo com os 5 números (mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil, máximo).	Representa os quantis da distribuição de uma variável em relação aos quantis da distribuição normal.	Compara as probabilidades cumulativas esperadas e observadas.

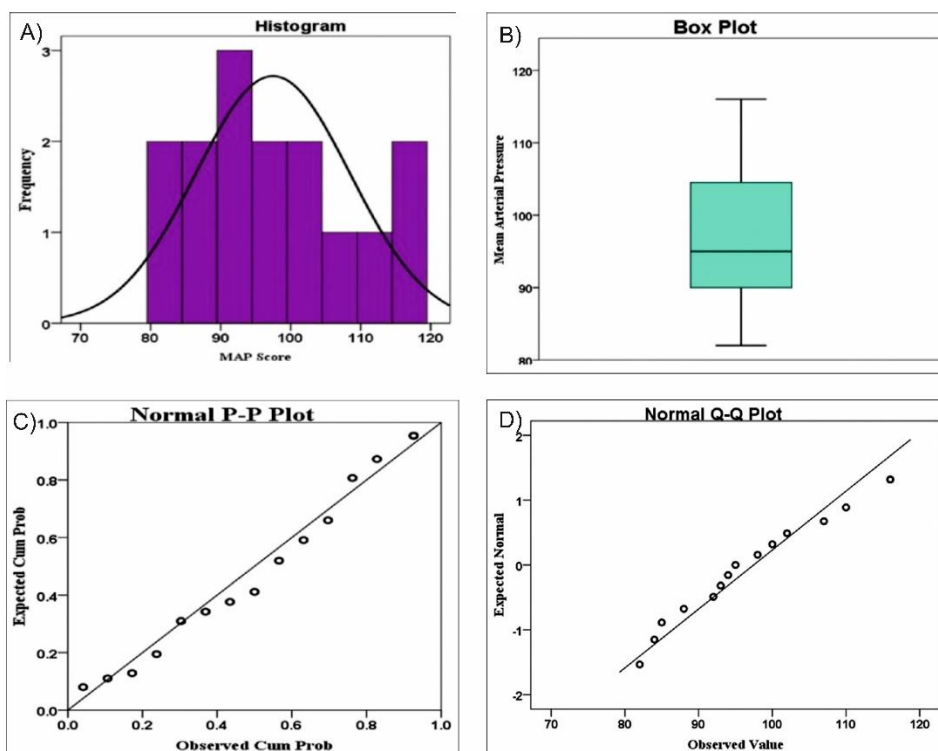


Figura 2-6 Exemplo de Métodos Gráficos de Normalidade, onde A) Histograma; B) Diagrama de Extremos e Quartis; C) Diagrama P-P; D) - Diagrama Q-Q. Fonte: [27]

2.3.2.2 Métodos Analíticos

Para aplicar os métodos estatísticos de normalidade, os dados em estudo têm de seguir uma distribuição normal. A tabela 2-6 aborda vários métodos analíticos de normalidade e respectiva estatística de teste.

Tabela 2-6 Métodos Analíticos de Normalidade [28; 56]

Teste	Kolmogorov-Smirnov	Lilliefors	Shapiro-Wilk	Anderson Darling	D'Agostino-Pearson
Definição	Teste em que a função de distribuição cumulativa teórica é contrastada com a dos dados.	Teste de KS corrigido, onde os parâmetros da população desconhecidos são estimados.	Depende da correlação entre determinados dados e as suas pontuações normais correspondentes.	Compara a função de distribuição acumulada empírica dos dados da amostra com a distribuição esperada se os dados forem normais.	Determina a assimetria e a curtose, determinando o ponto em que a distribuição difere do valor esperado por uma distribuição normal.
Estatística de Teste	$D = \sup_{x} S(x) - F_0(x) $	$T = \sup_x F(x) - S(x) $	$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{(\sum_{i=1}^n x_i - \bar{x})^2}$	$A^2 = -n \sum_{i=1}^n \frac{2i-1}{n} (\ln(F(x_i)) + \ln(1 - F(x_{n+1-i})))$	$DP = \frac{\sum_{i=1}^n (i - (n+1)/2)x_{(i)}}{n^2 \sqrt{m_2}}$
N	$N \geq 50$	$N \geq 30$	$N \leq 50$		$N \geq 30$

O software Minitab utiliza o teste de Anderson-Darling para os estudos da normalidade, que segue o Teste de Hipótese.

$$H_0 : \text{O conjunto de dados segue uma distribuição normal.} \quad (2.2)$$

$$H_1 : \text{O conjunto de dados não segue uma distribuição normal.}$$

O Teste de Hipótese consiste num método de inferência estatística que permite determinar, com base nos resultados obtidos de uma amostra, se determinada hipótese sobre uma população deve ou não ser rejeitada. A hipótese a testar, a Hipótese Nula (H_0), contém uma igualdade na sua formulação. Até que haja evidência estatística que possa refutar a Hipótese

Nula, assume-se que é verdadeira ao longo do teste. A alternativa à Hipótese Nula é a Hipótese Alternativa (H_1) [21].

Uma distribuição não normal pode surgir devido à existência de valores *outliers*, amostras de pequena dimensão inconclusivas e dados representados incorretamente. As distribuições não normais podem não ter simetria, conter valores extremos ou uma curva de distribuição diferente. Os testes estatísticos realizados a distribuições normais podem ter um mau desempenho em dados não normais. Nestes casos, a realização de testes de *outliers* e o estudo das tendências dos dados tornam-se alternativas de estudo dos dados.

Quando o *p-value* < 0,005, encontra-se uma Distribuição Não Normal. Uma vez que o *p-value* é menor que 0,05, é possível afirmar com 95% de confiança que os dados seguem uma Distribuição Não Normal.

Perante uma Distribuição Não Normal é possível transformar os dados, utilizando a transformação de Box Cox, definida por:

$$\begin{cases} W_i = Y_i^\lambda, \text{ se } \lambda \neq 0 \\ W_i = \ln(Y_i), \text{ se } \lambda = 0 \end{cases} \quad (2.3)$$

onde Y_i - valor de dados originais e λ - parâmetro da sua transformação.

Para minimizar o desvio padrão dos dados transformados, o λ ideal é o valor entre -5 e 5. Esta transformação pode ser realizada através do software Minitab [57].

Após a transformação, analisa-se estatisticamente a variável transformada, verificando se o processo se encontra sob controlo estatístico.

2.3.2.3 Tendências

As tendências, parte do SPC, permitem estudar a direção geral do processo, sendo utilizadas como prevenção de possíveis resultados fora de especificações ou de produtos não conformes. As diretrizes das GMPs exigem que os processos Fora de Especificação (do inglês, *Out Of Specification*, OOS) e Fora de Tendência (do inglês, *Out of Trend*, OOT) sejam compreendidos. Deste modo, os processos necessitam de estar dentro dos limites de especificação e sob controlo estatístico, caso contrário, torna-se elevada a probabilidade de produzir um produto defeituoso ou de má qualidade.

A análise de tendências engloba técnicas para detetar um padrão de comportamento numa sequência quer temporal quer de lotes. Quando um resultado de teste se encontra fora dos limites pré-definidos, define-se um resultado fora de tendência (OOT) [22].

2.3.2.4 Outliers

Um *outlier* consiste num ponto que se encontra a uma distância anormal de outros valores numa amostra aleatória de uma população [29].

Para determinar os valores *outliers* de uma amostra, esta pode ser sujeita a Testes de *Outliers*.

Tabela 2-7 Testes de Outliers e respetivas Estatísticas de Teste [30; 31; 32]

Teste	Z-score	Z-score Modificado	Grubbs	Dixon	LOF
Definição	Mede quantos desvios padrão um ponto de dados está afastado da média. Dados com elevados z-score são considerados potenciais <i>outliers</i> .	Utiliza a mediana e o desvio absoluto da mediana (do inglês, <i>Median Absolute Deviation</i>) em vez da média e desvio padrão.	Encontra um único <i>outlier</i> num conjunto de dados, comparando o máximo (ou mínimo) com a média e o desvio padrão. Assume a normalidade e amostras de pequena dimensão.	Determina se o valor mais extremo numa amostra é <i>outlier</i> . Aplica-se em conjuntos de dados muito pequenos e normalmente distribuídos, numa estatística de teste uni- ou bilateral	Deteta os outliers em amostras de grande dimensão, comparando a densidade local dos pontos e dos vizinhos.
Estatística de Teste	$Z = \frac{x - \mu}{\sigma}$	$Z_{modif} = \frac{0,6745 * (x - mediana)}{MDA}$	$G = \frac{\mu - y_1}{\sigma}$	$r_{ij} = \frac{y_{i+1} - y_1}{y_{n-j} - y_1'}$ $i = 1,2; j = 0,1,2$	

2.3.3 Especificações e Limites de Alerta e Ação

O valor objetivo (do inglês, *Target Value*) consiste num valor singular ao qual se visa um parâmetro mensurável. Uma vez que o processo está sujeito a variações, são estabelecidos limites ao valor objetivo, de acordo com as fronteiras de aceitação e rejeição de dados.

Os Limites (ou Níveis) de Alerta e Ação facilitam um controlo do processo mais adequado. Os parâmetros físicos considerados críticos para o funcionamento ou higienização do processo, neste caso para o Sistema de Tratamento de Águas, devem ser controlados. Para definir estes limites, podem ser utilizados dados em tempo real e dados com tempos de ciclo mais longos. A validade dos dados deve ser verificada para assegurar a exatidão dos dados e ser representativa do sistema de qualidade da água. As empresas devem estabelecer limites de controlo em processo baseados tanto em dados históricos, como nas especificações dos fabricantes do sistema, permitindo a avaliação do seu desempenho e a implementação de decisões necessárias para evitar valores impróprios.

É comum estabelecer limites iniciais de Alerta e Ação com base nas capacidades do equipamento. Para novos sistemas de água, os limites podem sofrer alterações à medida que as operações unitárias exibem efeitos de envelhecimento (mais comuns durante o primeiro ano).

Os Limites de Alerta são limites definidos para garantir o fator de segurança e estabelecidos com base na formulação do processo. Se os valores excederem os Limites de Alerta, deve ser considerado um ajustamento ao processo para restabelecer a conformidade, apesar de se tratar de um aviso que não implica a necessidade de uma ação corretiva.

Já no caso dos Limites de Ação, a sua excedência implica que a qualidade do produto se desvie do intervalo normal de funcionamento, pelo que devem ser tomadas medidas para contornar o problema.

Para garantir a qualidade do produto, são então estabelecidos limites de alerta e ação. O processo deve ser continuamente avaliado e, considerando os resultados obtidos, podem ser tomadas medidas. Se o produto estiver fora dos Limites de Alerta, mas dentro dos Limites de Ação, pode ser libertado, após avaliação do supervisor do departamento em questão. Quando o produto estiver fora das especificações, será aberto um inquérito para avaliar o impacto do caso na qualidade do produto. Confirmando os danos, o lote será rejeitado.

As farmacopeias americana e europeia divergem no estabelecimento de limites e especificações dos parâmetros. No caso da farmacopeia americana, a USP <1231> não requer a avaliação de parâmetros como nitratos, metais pesados (removido do documento em 1996) e pH (retirado em 1998) [40].

No caso da Condutividade, tanto a monografia da farmacopeia americana *Water Conductivity* <645> [75], como a monografia da farmacopeia europeia '*Water for Injections*' (0169) [66] defende três fases de medição da Condutividade, onde na primeira fase surge a especificação de limites de condutividade de acordo com a temperatura e, numa terceira fase, é exigida a medição do pH para uma associação de valores de pH a limites máximos de condutividade. Deste modo, o pH pode ser considerado como parte integrante do teste de condutividade, uma vez que a terceira fase da análise inclui a medição do pH e, por isso, o pH da água não consegue exceder as especificações da água de $5 < pH < 7$ ao passar nas especificações da condutividade.

Para o parâmetro do TOC, os métodos analíticos para a sua medição pretendem oxidar completamente as moléculas orgânicas numa amostra de água em dióxido de carbono (CO₂), medindo os níveis de CO₂ resultantes e, assim, expressar a resposta como concentração de carbono. Todos os métodos necessitam de discriminar entre carbono inorgânico - possivelmente presente na água a partir de fontes como o CO₂ dissolvido e o bicarbonato; e o CO₂ gerado a partir da oxidação de moléculas orgânicas na amostra.

Pela USP <643> *Total Organic Carbon* [76], são definidas duas abordagens de medição de TOC. A primeira abordagem determina o TOC subtraindo o carbono inorgânico (IC) ao carbono total (TC).

$$TOC = TC - IC \quad (2.4)$$

A segunda abordagem começa por retirar o IC da amostra, antes de efetuar qualquer medição do carbono. No entanto, ao remover o IC, também se elimina algumas das moléculas orgânicas que podem ser recuperadas, oxidadas a CO₂ e quantificadas como carbono orgânico purgável (POC). A restante matéria orgânica na amostra é também oxidada a CO₂ e quantificada como carbono orgânico não purgável. Deste modo, surge uma nova forma e cálculo do TOC:

$$TOC = POC + NPOC \quad (2.5)$$

Em águas farmacêuticas, a quantidade de POC é desprezável, logo $TOC = NPOC$

Tanto o parâmetro do TOC como da condutividade permitem a medição online dos parâmetros como alternativa, desde que se garanta que a amostra de água testada é

representativa da água utilizada na produção [75; 76; 13; 40]. Para o TOC, a medição online torna-se vantajosa, uma vez que os equipamentos recolhem automaticamente amostras do sistema de tratamento de água, eliminando muitas das possíveis fontes de erro manual e contaminação da amostra, diminuindo os recursos de controlo de qualidade, os erros laboratoriais, os custos de amostragem e os atrasos associados à análise laboratorial tradicional de água. Este tipo de medição permite ainda uma obtenção de dados a tempo real, permitindo a identificação de mudanças no processo e a rápida tomada de decisões com base nas flutuações observadas [43, 45].

É de salientar que a purificação da água se inicia com água de alimentação potável, que possui diretrizes e requerimentos prévios com especificações de qualidade (Apêndice A2).

Apesar das farmacopeias não especificarem uma periodicidade de análises, a USP reforça que os sistemas de água devem ser monitorizados com base nos dados de validação do sistema e frequência suficiente para garantir que o sistema se encontra sob controlo e continua a produzir água de qualidade aceitável. As amostras devem ainda ser recolhidas em locais representativos do sistema de tratamento e de distribuição, tendo em conta os atributos desejados da água amostrada [13].

A tabela 2-8 resume as diversas especificações para os parâmetros de análise do Sistema de Tratamento de Água nas duas farmacopeias - europeia (EP) e americana (USP).

Tabela 2-8 Limites de especificação definidos por cada farmacopeia para os parâmetros de Água DIW e WFI

Teste	EP	USP
pH	5,0 - 7,0	5,0 - 7,0
Cl (Cloro, mg/l)	<0,5	-
Ca/Mg (Dureza Total)	Teste colorimétrico	-
Nitratos	< 0,2 ppm	Não Requerido
Metais Pesados (ppm)	Não Requerido	<0,1 (Não requerido para WFI)
Condutividade (µS/cm)	< 1,3 (a 25°C)	< 1,3 (a 25°C)
TOC (ppb)	<500	
Contagem Microbiológica	100 CFU/ml para DIW 10 CFU/ml para WFI	
Nível de endotoxina	0,25 EU/ml for WFI	

2.3.4 Cartas de Controlo

As cartas de controlo são uma das ferramentas de Controlo Estatístico de Processo, onde os dados são tratados num gráfico de medições em função do tempo ou lote. Esta é dividida por zonas, consoante a média do processo e os seus desvios padrões ^[22].

A característica mais importante da carta de controlo é a monitorização de um processo com base na média e nos limites de controlo, sendo estas ainda úteis para ajudar a detetar tendências que possam ser indicativas de uma falta de controlo.

O cálculo dos Limites de Controlo deve utilizar 20 ou 30 pontos, uma vez que um menor número de dados não fornece precisão suficiente.

Para a elaboração das cartas de controlo e estabelecimento de tendências, devem ser seguidos vários passos, nomeadamente:

- > Amostras recolhidas num intervalo de tempo exato com uma dimensão de amostra, n , definida, no qual o número de amostras necessária para estabelecer os limites de controlo é de, pelo menos, 30;
- > Após a recolha de dados, deve-se verificar a normalidade dos dados;
- > Os dados não devem ser autocorrelacionados;
- > De acordo com os dados do processo, deve-se escolher o tipo de gráfico mais adequado para o caso

Na prática industrial, a distinção entre duas fases na aplicação de cartas e controlo tem se tornado útil. Numa primeira fase, os dados históricos são utilizados para fornecer uma base de referência, avaliar a estabilidade, detetar causas especiais e estimar os parâmetros descritivos do processo.

Já numa segunda fase, foca-se na monitorização contínua das amostras de dados recolhidas ao longo do tempo, com uma distribuição de probabilidade adequada ao processo em causa ^[33].

Para avaliar as características de qualidade do processo, deve-se efetuar uma análise da distribuição dos resultados para os associar a uma distribuição específica (normal, binomial ou Poisson).

Consideram-se dois tipos de cartas mais utilizadas – de Variáveis (características suscetíveis de serem expressas em escala contínua) e de Atributos (assumindo apenas valores discretos) [21].

As **Cartas De Controlo Variáveis** são úteis para processo mensuráveis em escala contínua. Carta \bar{X} e R (Média e Amplitude): Através dos valores da média e amplitude de cada amostra, para amostras com a mesma dimensão n e $n < 10$.

Carta \bar{X} e S (Média e Desvio Padrão): Através do cálculo da média e desvio padrão da amostra, com dimensão $n > 10$.

Carta X -MR (Cartas de Observações Individuais e Amplitudes Móveis (MR, Moving Range): Uma única observação individual forma a amostra, $n=1$. Recorre-se a amostras fictícias, de observações consecutivas, entre as quais se calcula a amplitude móvel.

As **Cartas De Controlo De Atributos** são úteis em características sujeitas a classificação binária (conforme; não-conforme) e em testes iniciais de empresas. No entanto, têm menor sensibilidade em detetar alterações do processo, ou em avaliar a capacidade do processo.

Carta p Para o controlo da proporção de unidades não conformes, com amostra de dimensão constante ou variável. Retirar periodicamente amostras da população, determinando a proporção de unidade não conformes dessas amostras.

Carta np para o controlo do número de unidades não conformes, somente aplicável quando as amostras têm dimensão constante.

Carta c para o controlo do número de defeitos, só no caso de amostras com dimensão constante. Útil para casos em que diversas fontes de variação provocam vários defeitos numa unidade do produto.

Carta u para o controlo do número de defeitos por unidade, com dimensão constante ou variável. Útil para resultados com amostras de dimensões diferentes e em controlo de número de defeitos por unidade (ex: área).

A Figura 2-7 esboça a seleção do tipo de Cartas de Controlo.

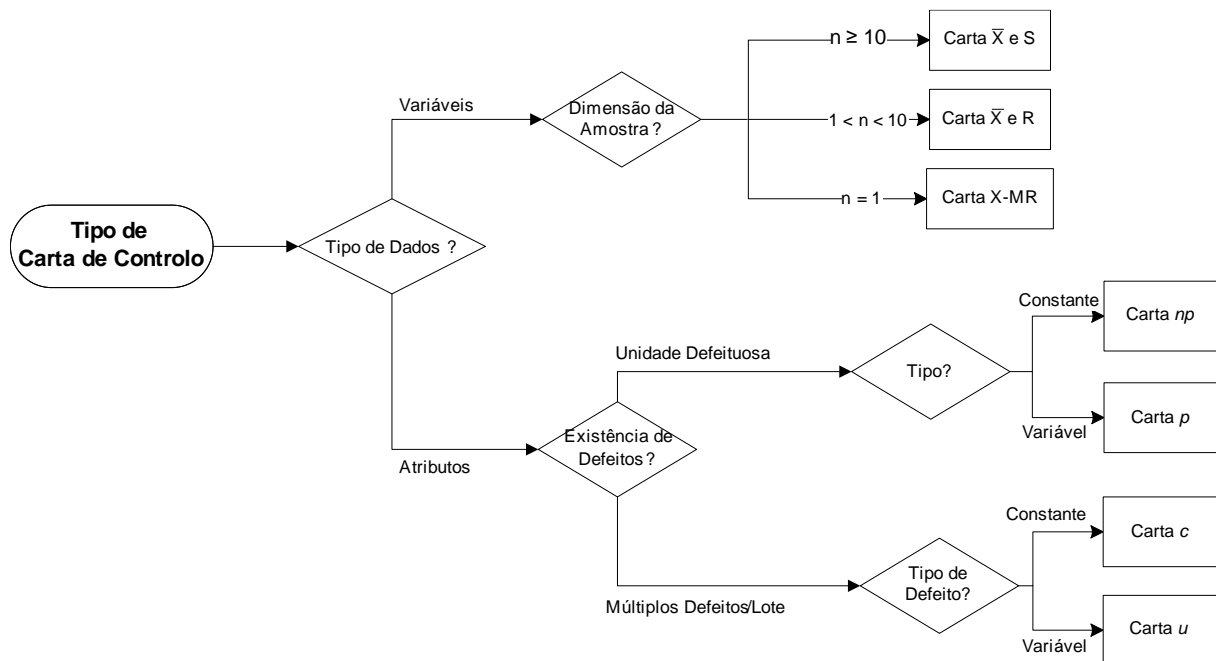


Figura 2-7 Tipos de Cartas de Controllo [34]

2.3.5 Capacidade do Processo

O estudo da Capacidade do Processo permite prever se o processo é capaz de produzir, conforme as especificações; ajudar na modificação do processo; facilitar a seleção de fornecedores e diminuir a variação do processo [21].

O processo está sob controlo estatístico – apenas estão presentes causas comuns de variação – pode ser calculado o índice de capacidade do processo. Para que a capacidade do processo seja a maior possível, convém que a variabilidade de um processo seja reduzida.

Por sua vez, os índices de capacidade do processo auxiliam na avaliação da produção de um produto relativamente à sua especificação técnica.

Na maioria dos processos industriais, assume-se uma Distribuição Estatística Normal, sendo a média representada por μ ; e o desvio por σ . Considera-se então que a variação aceitável para o processo corresponde a 6σ e que 99,73% dos valores de uma característica selecionada se encontram compreendidos entre $\mu \pm 3\sigma$.

O índice de capacidade do processo de primeira geração, C_p , designado também por índice de capacidade potencial, avalia a capacidade do processo.

Em alguns casos, nomeadamente quando a média de um processo não está centrada no valor nominal, o cálculo do C_p pode não bastar para avaliar o desempenho do processo. Deste modo, surge o cálculo do C_{pk} , índice que contabiliza não só a dispersão de média como também a sua localização.

É importante salientar que as especificações estabelecidas para determinada característica podem ser unilaterais (existindo apenas um limite de especificação, superior ou inferior) ou bilaterais (com ambos os limites de especificação definidos).

1) Índices de capacidade para especificação bilateral:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad (2.6)$$

Onde, LIE – Limite inferior de especificação; LSE – Limite superior de especificação

No caso da especificação bilateral, o valor de $C_p = 1,33$ considera-se aceitável para processos existentes. Contudo, um bom desempenho do processo implica que a sua variabilidade seja bastante reduzida, e, por sua vez, que a capacidade do processo seja a maior possível. No caso da metodologia 6-sigma, ferramenta de qualidade e melhoria contínua, é exigida a capacidade de pelo menos igual a 2.

Já o cálculo do índice de capacidade do processo C_{pk} que considera tanto a dispersão com a localização da média:

$$C_{pk} = \min((C_{pk})_I, (C_{pk})_S) \quad (2.7)$$

$$(C_{pk})_I = \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \quad (2.8)$$

$$(C_{pk})_S = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \quad (2.9)$$

Para uma situação ideal, com processo centrado e variação razoável, os resultados seriam:

$$C_{pk} = (C_{pk})_I = (C_{pk})_S > 1,33 \quad (2.10)$$

2) Índices da capacidade para especificação unilateral:

Em especificações unilaterais, admite-se que o processo é capaz quando $C_{pk} \geq 1,25$.

Para o parâmetro que possui apenas limite inferior de especificação, segue-se a equação 2.8.

No caso do parâmetro com apenas limite superior de especificação, utiliza-se a equação 2.9.

Para o cálculo dos índices é importante estimar tanto a média do processo como o desvio padrão. Aconselha-se que as estimativas sejam efetuadas com, pelo menos, 50 observações da característica. Estas observações devem ser recolhidas apenas se o processo estiver sob controlo estatístico, ou seja, somente sujeito a causas comuns de variação. Na eventual existência de causas especiais, a variabilidade aumenta e, tendo em conta a instabilidade das características, uma previsão fidedigna é impossibilitada.

Na presença de uma Distribuição Não Normal, os índices referentes a distribuições normais não são aplicáveis. É, então, necessário considerar outras opções para avaliar a capacidade do processo ^[21; 57].

Desta forma, os índices da capacidade do processo para dados não normais podem ser determinados por:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{5,15\sigma} \quad (2.11)$$

Considera-se que encontrar um valor de determinada variável no intervalo $\mu \pm 2,575\sigma$ tem 99% de probabilidade, com o índice C_{pk} de acordo com a Equação 2.12.

$$C_{pk} = \min \left(\frac{\mu - LIE}{2,575\sigma}, \frac{LSE - \mu}{2,575\sigma} \right) \quad (2.12)$$

É ainda possível avaliar o índice de capacidade do processo através de um método que considera percentis:

$$C_{pk} = \min \left(\frac{LSE - \mu}{U_p - \mu}, \frac{\mu - LIE}{\mu - Lp} \right) \quad (2.13)$$

3.1 Pontos de Amostragem

Para assegurar a qualidade dos seus produtos, a instalação da Hikma 2 executa análises ao Sistema de Tratamento de Água. Os pontos e frequência de amostragem, assim como as especificações da água foram definidos pela qualificação do processo, de forma a produzir uma água que cumpre com os requisitos das farmacopeias (EP e USP). Uma vez que a água é amostrada diariamente nos pontos de uso, não são realizados testes de estabilidade. Deste modo, os testes de estabilidade realizados pela indústria farmacêutica tratam-se de um requisito apenas para água embalada e não são alvos de estudo.

A Hikma 2 rege-se por três controlos – um primeiro efetuado diariamente pelo Departamento das Infraestruturas, monitorizando os controlos presentes para a água de alimentação, descalcificada e desmineralizada que circula no Sistema de Tratamento; um segundo através de análises químicas e microbiológicas do laboratório de Controlo de Qualidade da água que circula no sistema, com periodicidade mensal, e diariamente da WFI que circula nas linhas de produção.

A água desmineralizada funciona como uma água em processo, visto que é utilizada para produzir WFI e vapor, e ainda no laboratório. Como não é utilizada na produção, é monitorizada mensalmente como os restantes pontos do processo. Já a WFI é monitorizada diariamente em cada linha de produção da Hikma 2.

A monitorização diária realizada pelo departamento de Infraestruturas surge em parâmetros como caudal, nível, pressão, pH e condutividade. Das diversas variáveis, foram estudados determinados parâmetros identificados nas figuras 3-1 e 3-2.

No caso das análises microbiológicas, são também analisadas diariamente a WFI de cada linha de produção, o condensado do vapor das linhas semanalmente e o Sistema de Tratamento mensalmente.

Ao longo do trabalho, foram estudadas para análises químicas dezasseis válvulas, identificadas de A a P, e seis variáveis – Dureza Total, Cloro, pH, TOC, Condutividade e Contagem

Microbiológica. Na avaliação do controlo direto ao sistema são considerados mais nove parâmetros - Condutividade DIW, Condutividade WFI e respetiva Temperatura de retorno, Condutividade de Produção DST e respetiva temperatura de produção; pH no Pré-Tratamento, Condutividade M (do permeado das osmose inversas) e Condutividade P (do concentrado das osmose inversas) e Temperatura do sistema QUATTRO.

As figuras 3-1 e 3-2 apresentam um esquema simplificado do Sistema de Tratamento de Águas, com identificação dos pontos de amostragem, quer registados pelas Infraestruturas quer analisados pelo laboratório. A legenda presente explicita a localização de cada válvula. No Apêndice A1, encontra-se a tabela A-1 com os pontos de amostragem e respetiva localização.

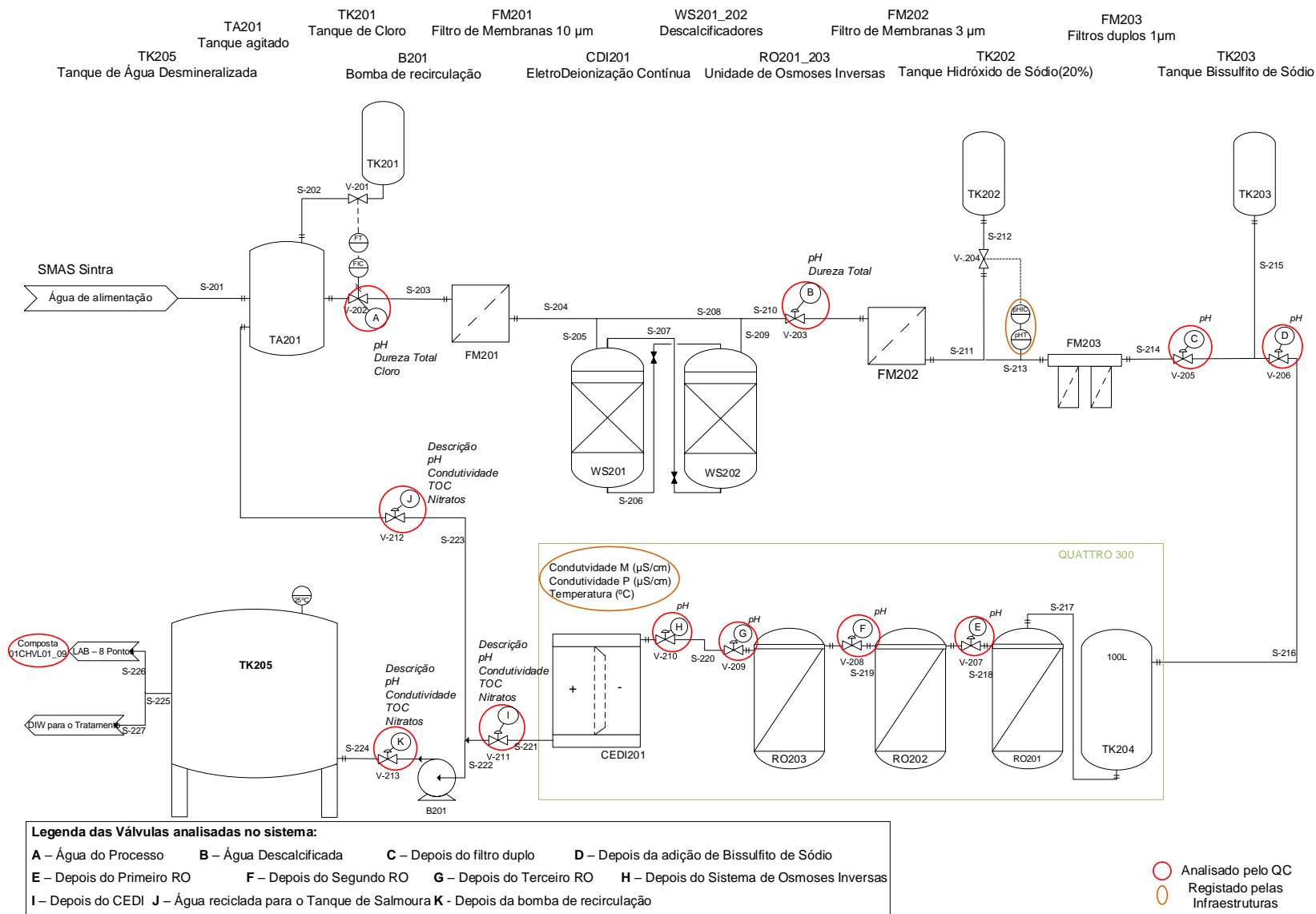


Figura 3-1 Esquema simplificado do Pré-Tratamento e Sistema de produção de água desionizada [13]

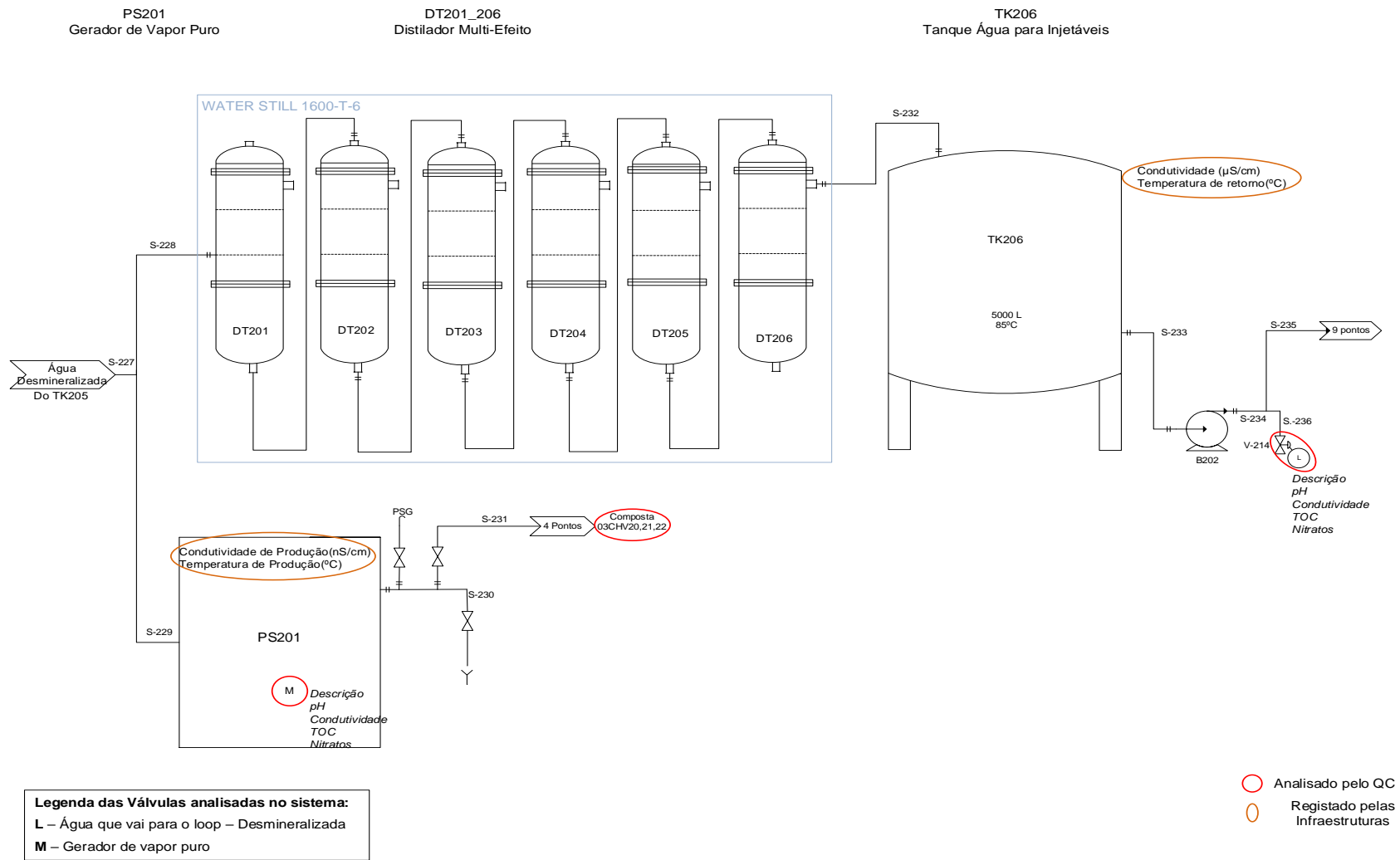


Figura 3-2 Esquema simplificado do Sistema de Produção de Água WFI e Vapor Puro [13]

3.2 Parâmetros de Amostragem

Dos pontos de amostragem anunciados no subcapítulo anterior, foram avaliados os parâmetros aplicáveis para o ano de 2021 e 2022. A apresentação de resultados segue, em primeiro lugar, o Controlo das Infraestruturas e, de seguida, as análises químicas de acordo com a sequência de Tratamento e respetivas válvulas.

No caso das Análises Químicas Diárias aplicam-se os parâmetros - Descrição, pH, TOC e Condutividade. Em relação às válvulas recolhidas mensalmente, são ainda considerados Nitratos, Dureza Total e presença de Cloro (Cl^-).

O parâmetro Descrição é avaliado de forma qualitativa, verificando se as amostras correspondem à descrição definida. Para os Nitratos, trata-se de um teste limite, através de uma análise de coloração.

No caso da Dureza Total (presença de iões Ca^{2+} e Mg^{2+}), esta é analisada antes e depois da descalcificação da água, pelo que o seu teste avalia a eficácia dos descalcificadores. Para a presença de Cloro, avalia-se a sua concentração inicial e após tratamento para a sua remoção.

O pH, escala numérica adimensional, utilizada para especificar a acidez ou basicidade de uma solução aquosa. O pH é monitorizado em todas as válvulas em estudo, porque permite avaliar o funcionamento adequado do processo de tratamento.

A monitorização do carbono orgânico total (TOC) e da condutividade são aspetos cruciais da qualidade e controlo do sistema de água purificada.

A condutividade mede a capacidade de uma solução aquosa transportar uma corrente elétrica. Esta capacidade depende da presença de iões; da sua concentração total e mobilidade; e da temperatura de medição ^[36].

No caso do Controlo Microbiano, surge para avaliar a formação de biofilme e presença de endotoxinas que possam prejudicar a qualidade e segurança dos medicamentos.

3.3 Critérios de aceitação

Os parâmetros analisados necessitam de cumprir as especificações definidas pelas entidades reguladoras, antes de poder ser definido qualquer limite de alerta de acordo com as tendências.

Nas tabelas 3-1 a 3-6 foram reunidos os limites de especificação definidos para cada um dos parâmetros em estudo.

Tabela 3-1 Critérios de aceitação do Controlo diário do Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW)

Parte do Sistema	Parâmetro	Unidades	Limite ação	Intervalo de funcionamento
Pré-Tratamento	pH	pH	> 8,50	7,50 - 8,50
QUATTRO	Condutividade M	μS/cm	> 40	≤ 30
	Condutividade P	μS/cm	> 1,0	≤ 0,8
	Temperatura	°C	> 30	15-25

Tabela 3-2 Critérios de aceitação do Controlo diário do armazenamento de DIW, WFI, Vapor Puro e sistema de distribuição

Parte do Sistema	Parâmetro	Unidades	Limite ação	Intervalo de funcionamento
DIW	Condutividade	μS/cm	> 1,1	≤ 1,0
WFI	Condutividade	μS/cm	> 1,3	≤ 1,0
	Temperatura de retorno	°C	< 70	80 - 95
DST	Condutividade Produção	μS/cm	> 1,0	≤ 0,5
	Temperatura Produção	°C	<80; >97	<81; >96

Tabela 3-3 Critérios de aceitação das análises químicas da água para o Sistema de Tratamento

Sistema	Identificação das Válvulas	pH	Cloro (mg/L)	Dureza Total (Ca ²⁺ ; Mg ²⁺)
Pré-Tratamento	A	7,0-8,5	< 1,0	<300
	B	7,0-8,5	--	<150
QUATTRO 300	C	6,0-12,0	<1,0	
	D	6,0-12,0	<0,25	
	E	4,0-11,0		
	F	4,0-11,0		
	G	4,0-11,0		
	H	4,0-11,0		
		I	5,0-7,0	
J		5,0-7,0		

Tabela 3-4 Critérios de aceitação das análises química da água desionizada, WFI e Vapor Puro

Sistema	Identificação das Válvulas	pH	TOC (ppb)	Condutividade (µS/cm)
Loop	K	5,0 -7,0	≤ 500	De acordo com USP, Apêndice A2
	L	5,0 -7,0		
Gerador	M	5,0 -7,0		

Tabela 3-5 Critérios de aceitação das análises química diária da água desionizada e WFI

Sistema	Identificação das Válvulas	Descrição	pH	TOC (ppb)	Condutividade (µS/cm)
Água para Injetáveis	N	Águas límpidas, incolores e inodoras	5,0 -7,0	≤ 500	De acordo com USP, Apêndice A2
	O		5,0 -7,0		
	P		5,0 -7,0		

Tabela 3-6 Critérios de aceitação das análises microbiológicas

Tipo de Amostra	Contagem Microbiológica	
	CFU/ml	
	Limite de Alerta	Limite de Ação
Sistema de Tratamento	81-99	≥ 100
Água Purificada	51-99	≥ 100
WFI e Vapor	CFU/100 ml	
	6 a 9	≥ 10

Para o parâmetro do TOC, considerou-se os valores registados diariamente, de modo a ter uma amostra de maior dimensão. No caso do pH e da Condutividade, considerou-se as válvulas analisadas diariamente, juntamente com as válvulas da Sala de Tratamento, uma vez que os limites de especificação são iguais. Para o teste da Condutividade, aplica-se o primeiro método cujo procedimento aborda os resultados através de limites de especificação de acordo com a temperatura. Desta forma, para estudar este parâmetro, os dados foram divididos por intervalos de temperatura de 5°C.

3.4 Métodos Analíticos

3.4.1 Limites de Alerta e Ação

Os limites de especificação para a WFI são definidos pelas Farmacopeias e não podem ser alterados. No entanto, é aconselhado analisar as tendências e estabelecer limites de alerta de acordo com o comportamento normal dos dados ao longo do tempo. Deste modo, os dados recolhidos serão apresentados em figuras com os limites estabelecidos inicialmente e, após tratamento de resultados, serão encontradas tendências e, de seguida, estabelecidos limites de alerta.

Para o cálculo dos Limites de Alerta e Ação, foram extraídos os dados relativos aos dois anos de estudo, 2021 e 2022, para os parâmetros requisitados.

Para estabelecer os limites, foram calculados a Média (\bar{X}) e o Desvio Padrão (SD). De forma a não prejudicar o cálculo dos limites, retiraram-se os valores *outliers* dos dados a tratar.

De seguida, aplicou-se o cálculo do Limite de Alerta, representado na Equação 3.1

$$\bar{X} \pm 2SD \quad (3.1)$$

Para a Especificação Final, os valores fora desse intervalo serão excluídos da análise estatística, sendo a Média e o Desvio Padrão recalculados. Caso o valor de Desvio Padrão se encontrar próximo da Média, a especificação deverá ser calculada através da equação 3.2.

$$\bar{X} \pm 1SD \quad (3.2)$$

Após remover os valores anómalos e recalculer os parâmetros, o Limite de Alerta Final foi recalculado de acordo com a Equação 3.1.

O Limite de Ação foi calculado considerando a equação 3.3.

$$\bar{X} \pm 3SD \quad (3.3)$$

No caso dos parâmetros de Controlo Diário, na análise química das válvulas do Sistema de tratamento e na contagem microbiana, o intervalo de resultados foi analisado de acordo com o próprio processo de tratamento, considerando as alterações, quer de limpeza ou desinfecção definidas para o processo de tratamento. Apesar de se tratar de um processo validado, o intervalo dos dados do sistema pode estar fora dos níveis de alerta calculados de acordo com Equação 3.1, pelo que, nestes casos, os níveis de alerta foram fixados nos valores mínimos e máximos da tendência, excluindo os valores anómalos.

3.4.2 Qualidade

Ferramentas de Qualidade:

Uma vez que os dados de um processo estão sujeitos a variações, foi realizado um estudo das causas de variação que podem influenciar cada parâmetro, representado em Diagramas de Causa-e-Efeito. Esta ferramenta permite uma abordagem estruturada e sistemática, simplificando problemas complexos e visualizando todas as causas possíveis. O Diagrama foi dividido em seis categorias - Máquina, Material, Medição, Meio ambiente, Método e Mão de obra; e as causas foram consideradas tendo em conta os tópicos apresentados no Capítulo 2 e a experiência da equipa do Controlo de Qualidade da instalação fabril. As causas foram divididas em sub-causas, de acordo com a importância e a ocorrência de cada.

Foi ainda elaborada uma Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA) para o parâmetro do TOC, de modo a quantificar os riscos associados às causas de variação e identificar as medidas de mitigação implementadas no Sistema em estudo.

Normalidade:

Para comprovar a Normalidade de cada parâmetro, foi utilizado o software de estatística Minitab. Este software utiliza o teste de Anderson-Darling para os estudos da normalidade, que segue o Teste de Hipótese referido na Equação 2.2.

Para determinar a distribuição dos dados, após a obtenção dos gráficos de probabilidade através do Minitab, foram avaliados os *p-value* obtido para cada caso, comparando com o nível de significância de 5%. Para *p-value*<0,05, a Hipótese Nula é rejeitada, pelo que os dados seguem uma Distribuição Não Normal. Quando *p-value*>0,05, não é possível concluir que os dados não seguem uma distribuição normal, ou seja, não se rejeita a Hipótese Nula e considera-se que os resultados seguem uma Distribuição Normal [56].

Capacidade do Processo:

Para os casos em que os dados seguem uma Distribuição Normal, a Capacidade do Processo para parâmetros com especificação bilateral foi calculado através da Equação 3.4. O valor de $C_p = 1,33$ considera-se aceitável para processos existentes.

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad (3.4)$$

Onde, LIE – Limite inferior de especificação; LSE – Limite superior de especificação;

σ - Desvio padrão do processo

Para parâmetros com especificação unilateral, seguiu-se a Equação 3.5, admitindo-se que o processo é capaz quando $C_{pk} \geq 1,25$.

$$C_{pk} = \min ((C_{pk})_I, (C_{pk})_S) \quad (3.5)$$

$$(C_{pk})_I = \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \quad (3.6)$$

$$(C_{pk})_S = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \quad (3.7)$$

Já nos casos em que os dados seguem uma Distribuição Não Normal, a Capacidade do Processo foi calculada através dos índices da Equação 3.8 para especificação bilateral e 3.9 para especificação unilateral.

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{5,15\sigma} \quad (3.8)$$

$$C_{pk} = \min \left(\frac{\mu - LIE}{2,575\sigma}, \frac{LSE - \mu}{2,575\sigma} \right) \quad (3.9)$$

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS

4.1 Análise do histórico e respetivas tendências

4.1.1 Causas de Variação nos parâmetros

Para cada parâmetro de análises químicas foram construídos Diagramas de Causa-Efeito, de forma a explorar as possíveis causas de variação do comportamento dos dados e aquelas que são mais impactantes em cada caso.

Existem causas de variação comuns aos vários diagramas, visto que o Efeito – Variação do parâmetro - se aplica a todos os casos, consoante o parâmetro em estudo.

Na categoria de Mão de obra destaca-se as competências dos operadores, nomeadamente a falta de formação e qualificação, assim como a descontentamento e falta de motivação. Considera-se ainda a Higiene dos operadores, com a necessidade de utilização de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e fardamento adequado para não prejudicar a amostragem ou leitura dos dados.

No caso do Método salienta-se as possíveis variações provocadas por procedimentos inadequados ou inexplícitos, métodos desatualizados, falta de supervisão e ainda um fluxo de trabalho ineficaz.

Para Medição, a calibração dos equipamentos e o seu ajuste ao parâmetro em estudo são causas relevantes. É importante ter também em conta a amostragem das águas, garantindo que é efetuada uma purga e, quando necessário, a desinfecção dos pontos de amostragem. A recolha de condensados, nomeadamente da válvula M, proveniente do gerador de vapor PS201 (Figura 3-2) pode também estar associada a causas de variação.

Na categoria de Máquina, a falta de manutenção ou de substituição de unidades e equipamentos desatualizados são as principais causas de variação.

No Meio Ambiente toma-se em atenção o Layout do processo, caso se encontre desatualizado ou com uma sequência incorreta. Realça-se ainda as condições ambientais, nomeadamente Temperatura e Exposição à luz natural do processo em estudo.

Para Material destaca-se o doseamento incorreto, a composição da água de alimentação ou a presença de sais indesejados.

Como cada parâmetro tem as suas particularidades, cujas diversas causas de variação mais específicas serão abordadas de seguida.

Dureza Total:

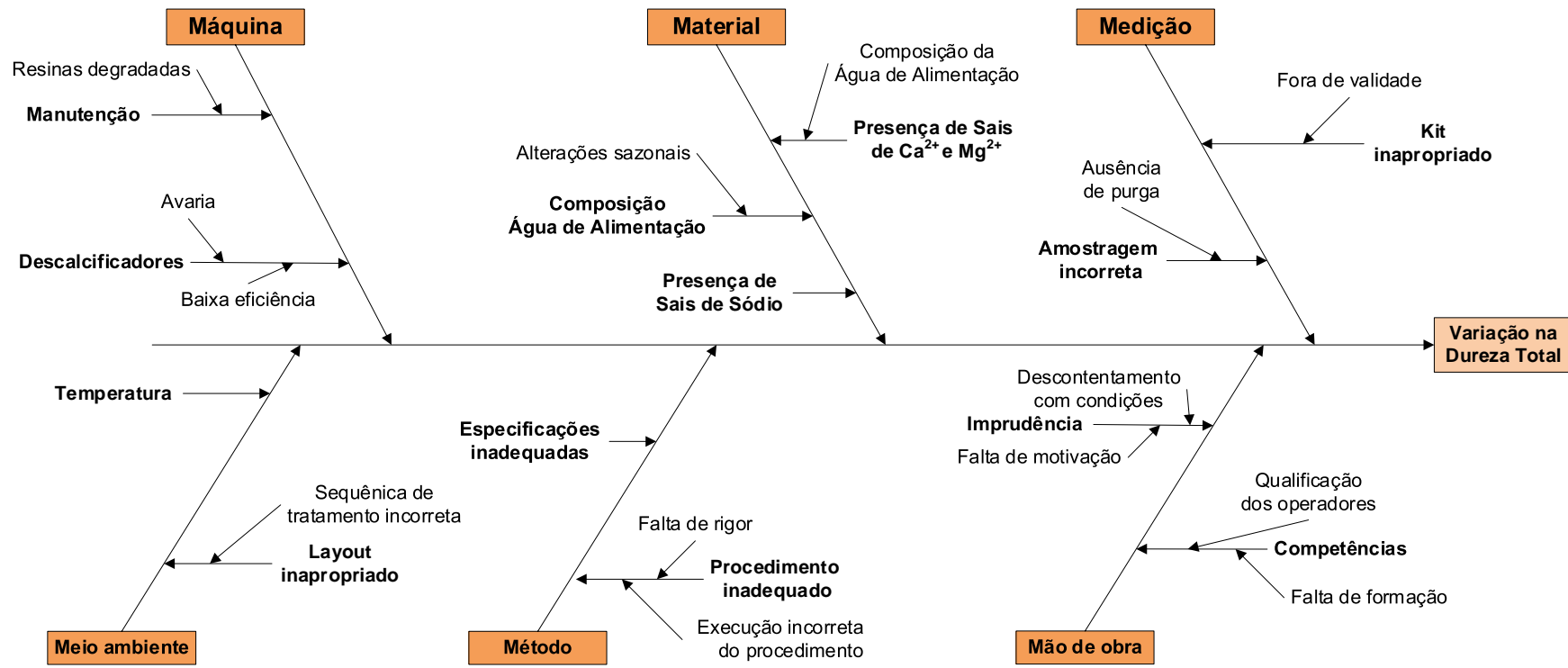
A Dureza Total contabiliza o teor mineral presente na amostra de água, sendo os iões mais comuns de Cálcio (Ca^{2+}) e Magnésio (Mg^{2+}) [37].

Neste caso, o parâmetro é estudado nas válvulas A e B, que constituem, respetivamente, as correntes de entrada e saída dos descalcificadores (equipamentos WS210-202 da Figura 3.1) que têm como principal função a remoção de iões.

A composição da Água de Alimentação, proveniente da água municipal, é afetada por alterações de composição sazonais, uma vez que a concentração de material orgânico varia consoante a queda de folhas, que aumenta no outono [44]. Desta forma, a concentração inicial de sais de Cálcio, Magnésio e Sódio pode provocar variações na Dureza Total.

Consideram-se ainda as variações provocadas pelo equipamento, como a eficiência e funcionamento dos descalcificadores e a manutenção dos mesmos, garantindo a substituição periódica e limpeza das resinas para evitar acumulação de compostos orgânicos e contaminantes microbiológicos nas mesmas.

Uma vez que o teste da Dureza Total é efetuado através de um kit de titulação, deve-se atentar à validade do kit, à análise laboratorial (sujeita a erro humano) e ao procedimento adequado, através do cumprimento dos SOPs.



Legenda:
 [Círculo laranja] – Categorias de Causas gerais
Negrito – Causa Nível 1
 Normal – Causa Nível 2
 Com base na experiência da equipa constituída por: Estudante + Equipa de Controlo de Qualidade

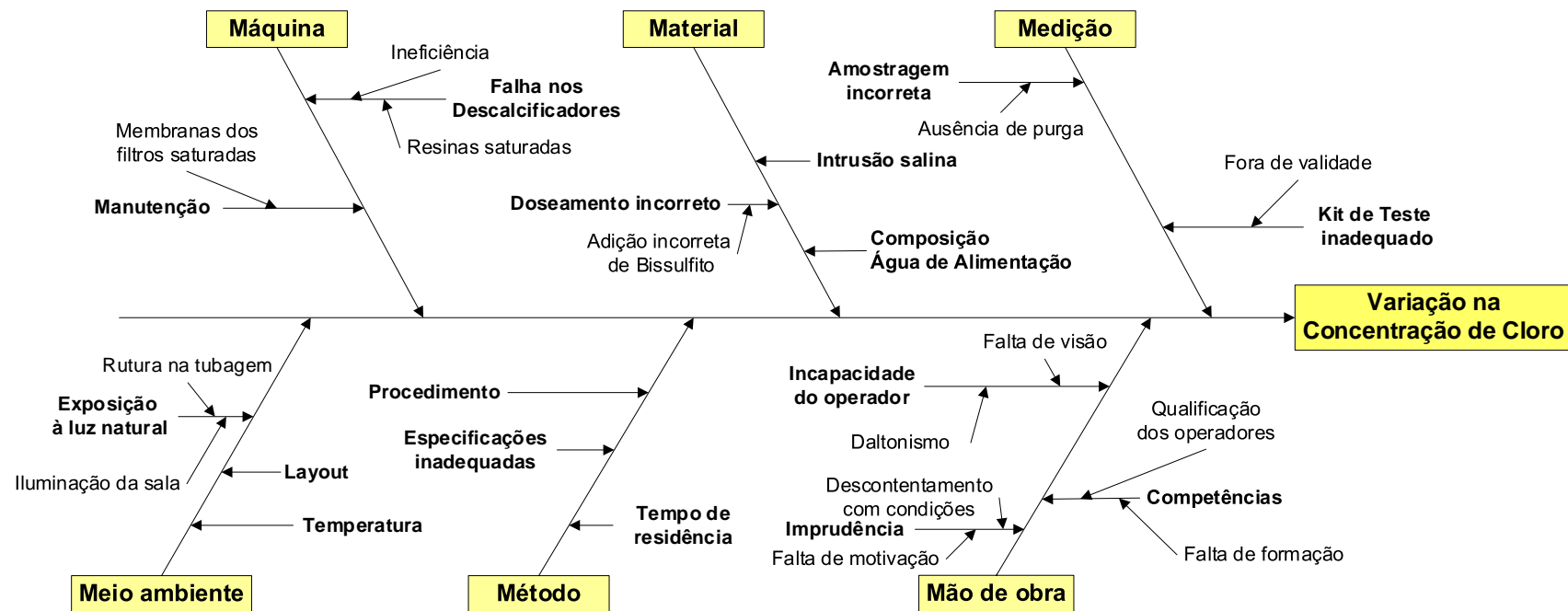
Figura 4-1 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação na Dureza Total

Cloro:

A concentração de cloro é medida de modo a verificar a sua presença na água e a sua capacidade de desinfecção. Este parâmetro é analisado nas válvulas A (na fase de pré-tratamento) e C (depois dos filtros duplos FM203) e as causas de variação apresentadas na Figura 4-2.

Mais uma vez, a composição da água de alimentação influencia o valor de Cloro, devido a mudanças de concentração e intrusões salinas. A quantidade de sal afeta a concentração de cloro presente na água, visto que o sal é composto por cloretos.

Além disso, fatores do Meio Ambiente como a exposição à luz natural podem afetar a quantidade de cloro. Se o sistema de armazenamento ou de distribuição estiver exposto a luz natural, o cloro pode decompor-se rapidamente, resultando em níveis de cloro mais baixo e menor capacidade de desinfecção ^[38]. A análise laboratorial do Cloro é realizada através de um kit de teste colorimétrico, pelo que as competências e condições do operador podem afetar o rigor da análise.



Legenda:
 [Categorias de Causas gerais]
Negrito – Causa Nível 1
 Normal – Causa Nível 2
 Com base na experiência da equipa constituída por: Estudante + Equipa de Controlo de Qualidade

Figura 4-2 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação do Cloro

pH:

O pH especifica a acidez ou basicidade de uma solução aquosa. Consiste numa análise aplicada a todas as válvulas em estudo, cujas causas de variação são apresentadas na figura 4-3.

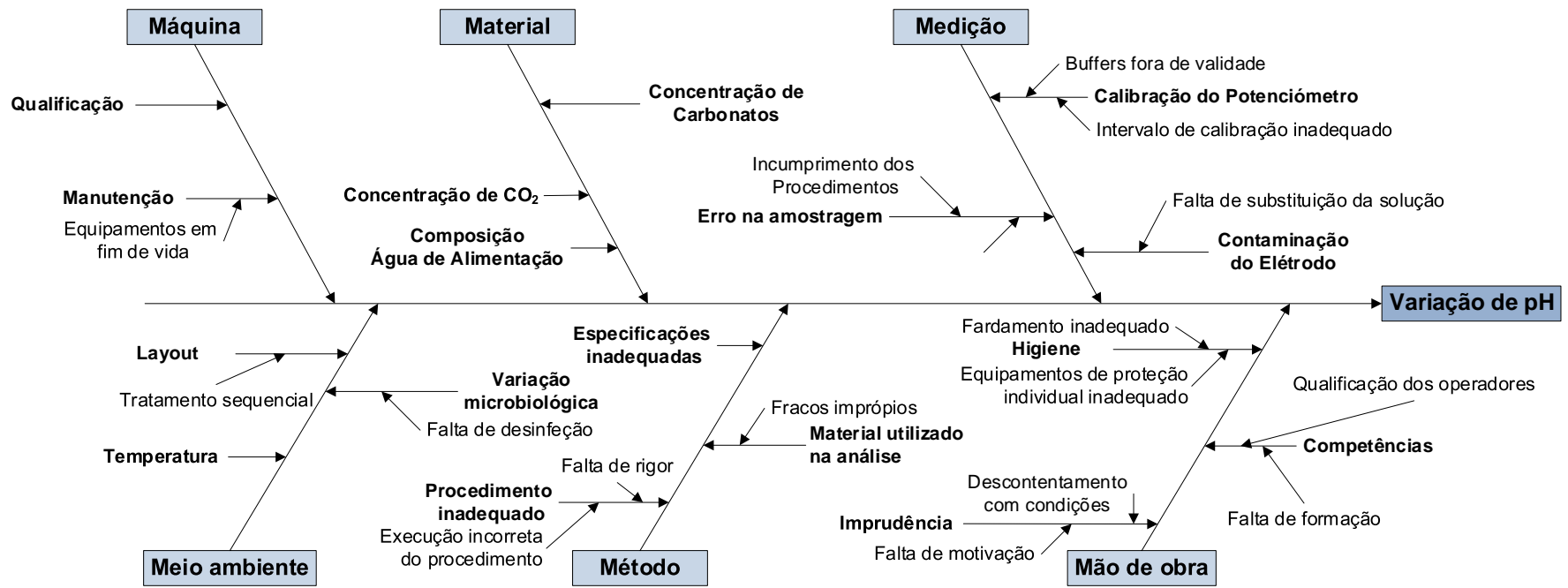
O pH é medido num aparelho – Potenciómetro, logo está sujeito a erros associados à calibração. Este equipamento é calibrado diariamente e deve-se atentar à validade dos tampões (buffers) utilizados, ao intervalo de calibração (que pode variar consoante a válvula pretendida e a necessidade de medição) e contaminação do eléctrodo.

Para a análise química do pH, é adicionado KCl à amostra em estudo para aumentar a força iónica e tornar a medição estável e precisa. O aumento da força iónica é necessário para que haja um gradiente de concentração mínimo através do eléctrodo de pH. Um elevado gradiente de concentração resulta numa falta de equilíbrio e numa resposta instável do pH. Deste modo, associa-se um possível erro de análise à (falta de) adição de KCl ^[40].

A concentração de CO₂ dissolvido na água constitui um fator que afeta o pH, visto que o dióxido de carbono provoca um aumento da concentração de iões de hidrogénio, fazendo com que o pH da água diminua. Variações nas concentrações de carbonatos e bicarbonatos afetam também o pH, devido ao carácter básico destes iões ^[39].

Neste caso, é importante considerar a amostragem da água, devido à necessidade de prudência, fardamento e equipamento de proteção adequado por parte do operador. Deve-se considerar ainda o material utilizado na análise que pode afetar a medição.

Durante o período de estágio, foi observado um desvio na tendência habitual dos valores de pH devido à utilização incorreta de frascos de vidro que afetavam a análise. O vidro de qualidade tipo 1 (definido pelas farmacopeias e ISO 719:2020) tem um pH nominalmente neutro e não deve ter qualquer efeito sobre a solução nele armazenada. No entanto, os recipientes de vidro não podem ser considerados completamente inertes e a sua atividade pode variar consoante a fonte de vidro e o tipo de exposição. Várias interações podem surgir quando os produtos entram em contacto com superfícies de vidro, nomeadamente lixiviação, troca iónica, precipitação, dissolução do vidro, esfoliação da camada superficial e corrosão. As mudanças de pH são então resultado da atividade da superfície do vidro causada pela matéria-prima do vidro ou pelo processo de fabrico. O vidro tipo 1 (tipo de vidro utilizado na análise onde foi detetado o desvio) apresenta uma alteração de pH mais acentuada ^[80, 81, 82].



Legenda:
 [Caixa azul] – Categorias de Causas gerais
Negrito – Causa Nível 1
 Normal – Causa Nível 2
 Com base na experiência da equipa constituída por: Estudante + Equipa de Controlo de Qualidade

Figura 4-3 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação de pH

TOC:

O TOC (Carbono Orgânico Total, do inglês *Total Organic Carbon*) mede a concentração de carbono presente nos compostos orgânicos, e, na indústria farmacêutica, é normalmente utilizado para determinar os níveis de purificação da água. Os níveis de TOC diferem em função do tipo de água, podendo ser utilizado para a medição de Carbono Inorgânico (IC - *Inorganic Carbon*) que inclui sais de ácido carbônico e dióxido de carbono dissolvido. Como, num sistema de água purificada, a influência de carbonos não dissolvidos é irrelevante devido ao grau de purificação, é avaliada apenas a presença de carbono dissolvido ^[41]. A medição do TOC é uma análise muito sensível, à qual foram associadas possíveis causas de variação.

A medição do TOC na Hikma 2 é feita através do sistema de TOC online. Esta medição traz algumas vantagens, uma vez que a geração e divulgação de dados ocorre em tempo real, o que reduz os erros associados à análise laboratorial e integridade da amostra (diminuição do impacto do erro humano) ^[42; 43].

O TOC contabiliza a presença de carbono na água purificada, proveniente da água municipal, cuja composição e teor de carbono pode variar, nomeadamente consoante as estações do ano. Apesar das estações de tratamento municipais removerem uma percentagem dos contaminantes da água, qualquer aumento dos níveis de carbono na água que entra no processo pode, conseqüentemente, aumentar os níveis de contaminação do sistema de água purificada. Uma vez que a medição do TOC é realizada por um equipamento, uma má calibração, possível falha do sistema ou falta de precisão pode destabilizar os valores do TOC.

Como possíveis causas de variação são ainda consideradas alterações nas membranas de osmose inversa, como substituição das mesmas, aproximação do fim de vida ou acumulação microbiana que pode aumentar os níveis de TOC e o perfil de oxidação. Considera-se ainda a variação da quantidade de carbono proveniente do material em contacto com a água (como tubagens e válvulas) ou das soluções adicionadas à água. Pode ocorrer fugas, tanto em tubagens, como em bombas ou permutadores de calor, que introduzam CO₂ no sistema de água.

Os tanques de armazenamento de DIW e WFI podem também constituir causas de variação caso troquem ar com o ambiente exterior através de filtros de ventilação.

Uma causa especial detetada encontra-se associada à desinfeção periódica do sistema com ácido peracético ou limpeza química e alcalina. A medição de TOC online requer normalmente manutenção ao longo do ano e contém peças consumíveis que têm de ser substituídas ^[44;45].

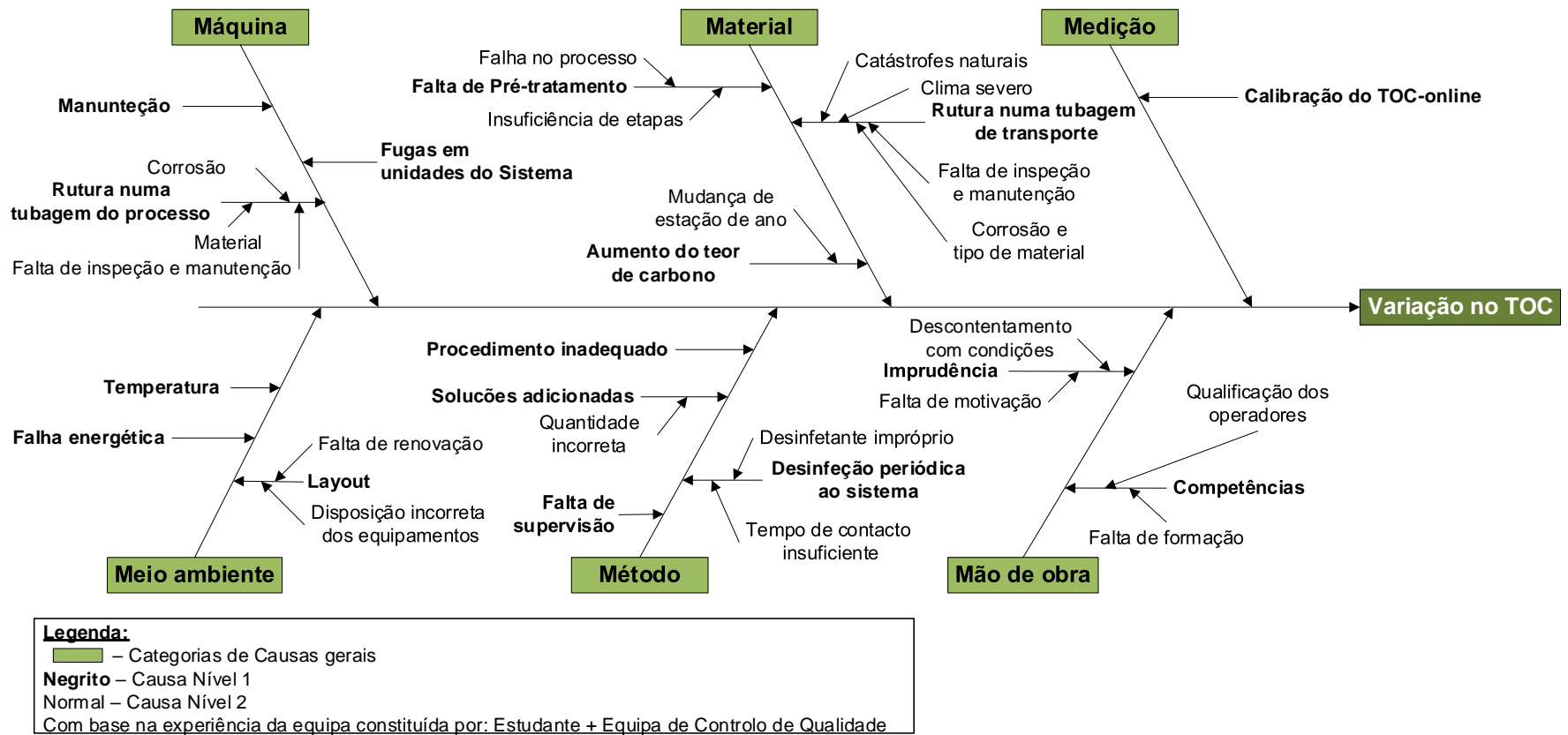


Figura 4-4 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação do TOC

Para o parâmetro do TOC, foi ainda efetuado uma Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA) de modo a determinar as causas com maior impacto e o NPR.

Tabela 4-1 FMEA para o TOC

Processo /produto	Modo Potencial de Falha	Efeito da Potencial Falha	S	Causa Potencial da Falha	O	Controlo Atual	D	NPR
TOC	Layout Incorreto	TOC com valores inadequados	3	Falta de estudo do processo e de aplicação de ações preventivas e corretivas	1	Revisão do Layout de acordo com as GMPs e indicações das farmacopeias (Medida Implementada)	1	3
	Fugas em Unidades do Sistema	Valores de TOC fora de tendência	2	Falta de inspeção e controlo do processo	1	O Departamento de Infraestruturas realiza um controlo diário ao sistema (Medida Implementada)	2	4
	Manutenção	Aumento no valor do TOC	2	Equipamentos em fim de vida ou sem substituição periódica	3		2	12
	Aumento do teor de carbono	Aumento no valor do TOC	2	Mudança de estação do ano; Ineficiência das etapas anteriores	3	Existência de etapas anteriores que eliminam o elevado teor de carbono	2	12
	Falta de Pré-Tratamento da Água	Aumento no valor do TOC	2	Ineficiência das etapas anteriores	2	Controlo de vários parâmetros do sistema	1	4
	Calibração do TOC online	Valor do TOC irreal	3	Erro humano	2	Cumprimento dos SOPs (Medida Implementada)	2	12
	Desinfecção periódica do sistema	Valores de TOC fora de tendência	2	Erro humano	3	A desinfecção efetua-se mensalmente com ácido peracético (Medida Implementada)	2	12

Conductividade:

A condutividade mede a capacidade de uma solução aquosa transportar uma corrente elétrica ^[36]. Mudanças significativas nos valores de condutividade poderão ser um indicador de descarga ou outro tipo de poluição. No sistema de Tratamento em estudo, o parâmetro é avaliado na água desmineralizada (I, J, K, L, M do Sistema de Tratamento e Análises Diárias das linhas de produção).

Visto que a análise da Condutividade é efetuada através de um Condutímetro, podem estar associadas causas de variação ao aparelho. A calibração do instrumento, de periodicidade trimestral, a contaminação do eletrodo ou a própria medição são desafios ao efeito da Variação de Condutividade. A condutividade na água é afetada pela presença de sólidos inorgânicos dissolvidos, tais como ânions cloreto, nitrato, sulfato e fosfato (íons que transportam uma carga negativa) ou cátions sódio, magnésio, cálcio, ferro e alumínio (íons transportadores de carga positiva). A temperatura é ainda um fator que causa variações na condutividade, uma vez que quanto maior a temperatura, maior a condutividade elétrica.

Na categoria Meio Ambiente, o fator da temperatura da sala onde se encontra o sistema de tratamento não é controlado, pelo que se deve considerar o efeito da variação sazonal, nomeadamente, o aumento inevitável da temperatura da sala nos meses de verão e ainda os equipamentos presentes que dissipam calor durante a operação, como é o caso da destilação e do gerador de vapor.

Uma vez que a Condutividade é uma análise química estão ainda associados erros analíticos, procedimento e de amostragem, nomeadamente a realização de purga nos pontos de recolha, assim como de Mão de obra por falta de competências ou de higiene (utilização de EPI e fardamento adequado) ^[46; 47].

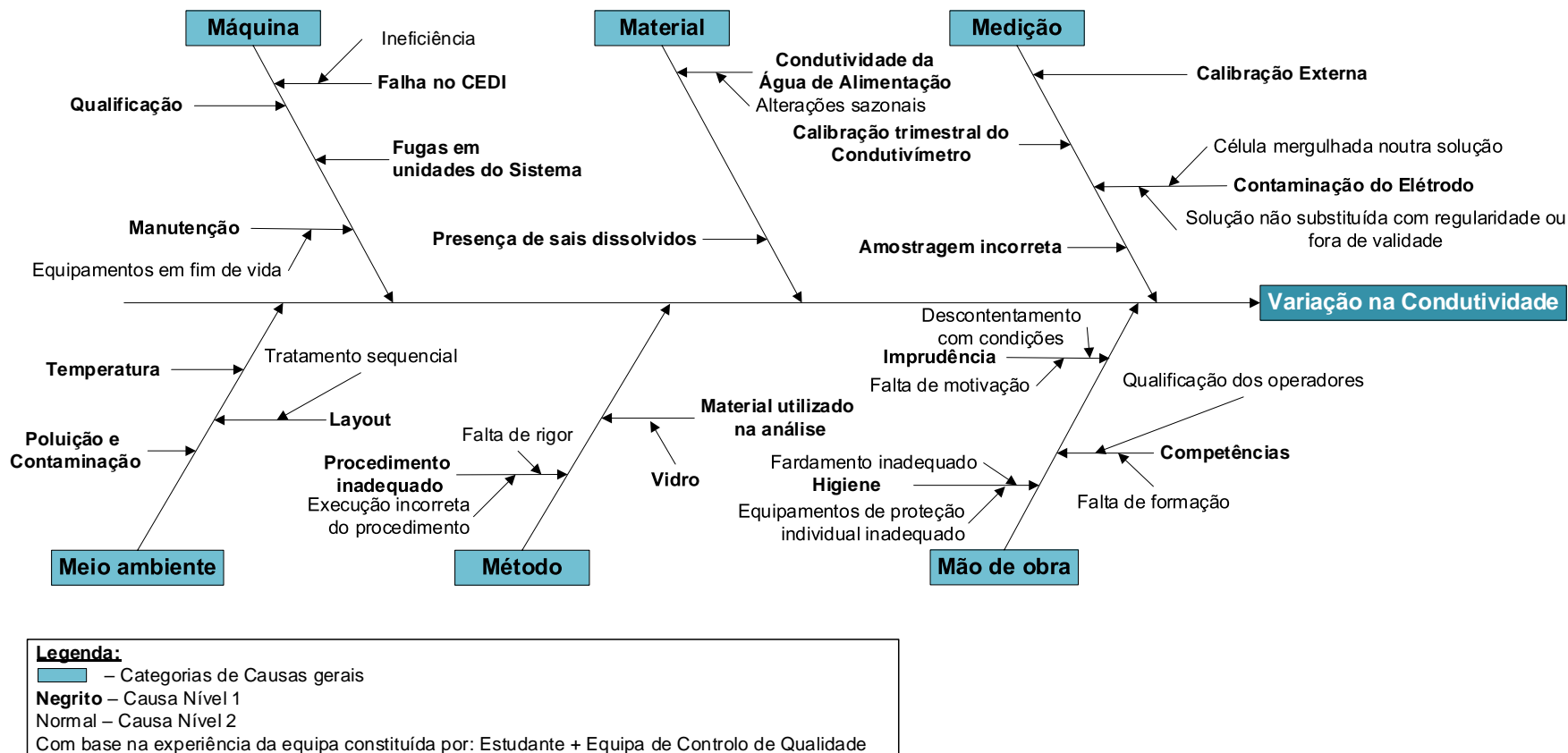


Figura 4-5 Diagrama de Causa-Efeito para a Variação da Condutividade

Contaminação Microbiológica:

A Contaminação Microbiológica é um fator muito sensível no Tratamento de Águas, cujas causas de variação são esquematizadas na Figura 4-6, e analisado em todas as válvulas da Sala de Tratamento.

Uma das causas de variação é a amostragem, associada ao erro humano. De forma a evitar contaminação, é essencial garantir que os operadores cumprem as normas de higiene, fardamento e EPI, assim como uma amostragem com purga suficiente e desinfecção dos pontos, se necessário. A existência de um plano robusto e estratégico de amostragem auxilia a eliminar contaminações e causas de variação.

A composição da água de alimentação, com possíveis alterações sazonais, pode variar a quantidade de microrganismos, assim como a contaminação cruzada causada por ligações inadequadas, tubagens contaminadas, ou válvulas mal vedadas.

Na Categoria Máquina destaca-se a importância da manutenção de rotina dos equipamentos e da substituição de válvula e tubagens, consideradas mais suscetíveis a desenvolver contaminação. Unidades como os descalcificadores (WS201_202), possuem resinas propensas à formação de biofilme, devido ao seu carácter orgânico e à necessidade de um fluxo lento para facilitar a troca iónica ^[19]. A substituição regular das membranas das Osmoses Inversas e dos filtros do sistema deve ser também garantida. Visto que, quanto menos desenvolvido o biofilme, mais eficaz será a sua eliminação, a manutenção do sistema, assim como o higienização constante e avaliação recorrente poderá ajudar a atuar mais rapidamente, reduzindo a propagação do biofilme e as causas de variação da contagem microbiológica ^[20].

Para além disso, sabendo que formação de biofilme está associada a paragens ou períodos de reduzida utilização de água, é importante evitar paragens de circulação de água, garantindo um fluxo contínuo. Para prevenir fugas e entrada de microrganismos, os tanques de armazenamento deverão ser equipados com filtros de ventilação ^[13].

De forma a evitar a acumulação de contaminações, são utilizadas como medidas preventivas a água sempre em circulação (quer através de reciclo da água como de purgas contínuas) e o uso de agentes desinfetante como o Cloro. Além disso, privilegia-se temperaturas elevadas (de 65°C a 80°C) que diminuem a propagação de microrganismos.

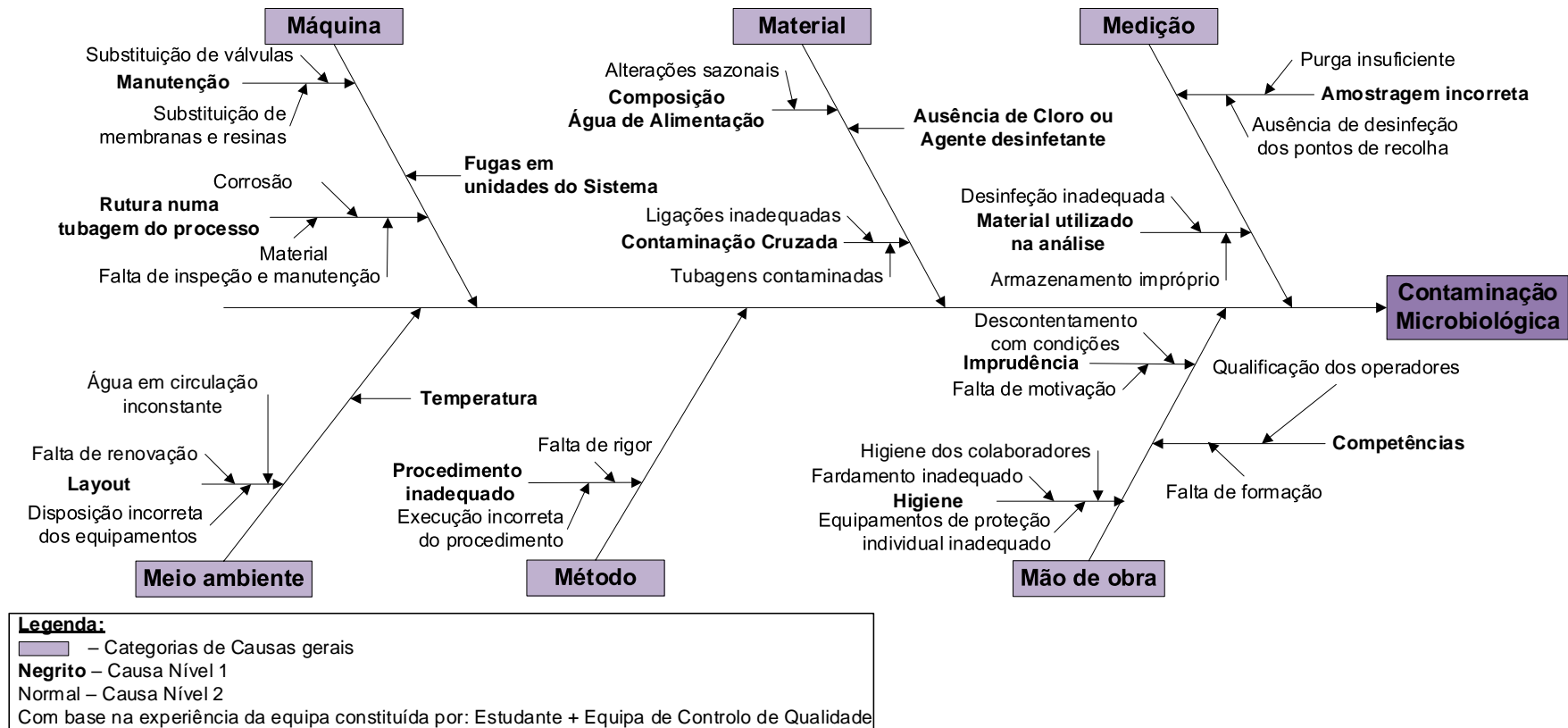


Figura 4-6 Diagrama de Causa-Efeito para a Contaminação Microbiológica

Parâmetros de Controlo Diário

O Departamento das Infraestruturas é responsável por garantir o bom funcionamento da Sala do Sistema de Tratamento de Águas. Desta forma, são registados valores diários de controlo, assegurando a qualidade do processo. Visto que este é o primeiro controlo do processo, estão associadas variações provenientes das diferentes etapas do processo.

Destaca-se parâmetros como a Condutividade do sistema QUATTRO 3000 devido à manutenção das membranas das osmose inversas. Estas são limpas mensalmente, acompanhadas por uma limpeza dos filtros e substituição de membranas, caso necessário. É ainda realizada uma desinfeção mensal ao sistema com Ácido Peracético que constitui uma causa de variação dos resultados obtidos para os parâmetros, nomeadamente para o TOC.

Existem também causas de variação associadas ao Vapor e à respetiva amostragem do Condensado (válvula M). Neste caso, existe um erro associado à amostragem com maior impacto no Vapor Puro (DST) do que na Água Desmineralizada (WFI), uma vez que é necessário recorrer a permutadores de calor utilizados com pouca frequência. Estes permutadores podem não ser sujeitos a purga suficiente (para facilitar a limpeza de resíduos e tubagens ou contaminações microbiológicas acumuladas) e é difícil de recolher de uma quantidade suficiente de amostra. Apesar de não existirem erros associados a Contaminação Microbiológica (visto que se trata de vapor a elevadas temperaturas), é muito difícil obter valores reais para este parâmetro ^[53].

4.1.2 Tendência dos Dados Recolhidos

4.1.2.1 Parâmetros de Controlo Diário

Para o sistema de Pré-Tratamento e Produção de água desionizada (DIW), enquanto os parâmetros de Condutividade M e P apresentam um histórico mais constante, o caso da Temperatura e pH demonstram uma maior dispersão. Ambos os parâmetros apresentam uma tendência crescente. Como referido no subcapítulo anterior, a limpeza mensal das membranas das Osmose Inversas pode causar alguma variação nos dados, registando periodicamente valores mais elevados. Na Condutividade M, Figura 4-7B, observam-se dois valores mais elevados e próximos do limite de Alerta, assinalados com um círculo na Figura. Estes casos não são considerados como *outliers*, uma vez não afetam o funcionamento do sistema, que consegue eliminar estas causas especiais rapidamente (na Condutividade P, Figura 4-7D, os valores já se encontram na tendência normal). ^[53]

A dezembro de 2022 foi aberto um novo pedido de manutenção às unidades de Osmoses Inversas, devido à diminuição de fluxo de permeado, a um aumento de pressão na bomba e ainda resultados com tendência negativa anormal da contagem microbiana nas amostras colhidas nas válvulas após a Osmose (E, F, G e H). Deste modo, foi realizada a substituição das membranas de Osmoses Inversas cujo impacto não pode ser analisado nos anos de estudo de 2021 e 2022.

No caso da Temperatura, apresentada na Figura 4-7C, contém mais resultados fora de intervalo de funcionamento estabelecido de 15-25°C, uma vez que o comportamento natural do processo mostra valores acima dos 20°C. É também visível uma ondulação de tendências, com valores de temperatura mais elevados durante os meses de julho, agosto e setembro e uma diminuição nos meses de janeiro e fevereiro, podendo esta dispersão estar associada às estações do ano e ao consequente aumento de temperatura da Sala de Tratamento. Para um melhor ajuste ao processo, através dos cálculos, os limites de alerta revistos são de 20-30°C, juntamente com a alteração do Limite de Ação para 15-35°C.

A tendência crescente do pH, marcada por uma diminuição da dispersão a partir de fevereiro de 2022 é também justificada pelo *Change Control* aplicado ao sistema, onde a adição de Bissulfito foi alterada para depois da válvula C. Uma vez que este pH é contabilizado no sistema, é lógico que o pH sofra variações após esta ação corretiva.

Tabela 4-2 Resultados obtidos para o Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW)

Parâmetro	Unidades	Nº Amostras	Média	Desvio Padrão	Limite de Alerta	Limite de Ação
pH	pH	497	8,282	0,278	<7,7; >8,8	>8,8
Condutividade M	µS/cm	497	10,905	1,839	≥ 17 ¹⁾	≥ 30 ¹⁾
Condutividade P	µS/cm	497	0,0506	0,0094	≥ 0,2 ¹⁾	≥ 0,3 ¹⁾
Temperatura	°C	497	25,686	2,410	<20; >30	<15; >35

¹⁾Limites estabelecidos com base nos valores máximos de tendência

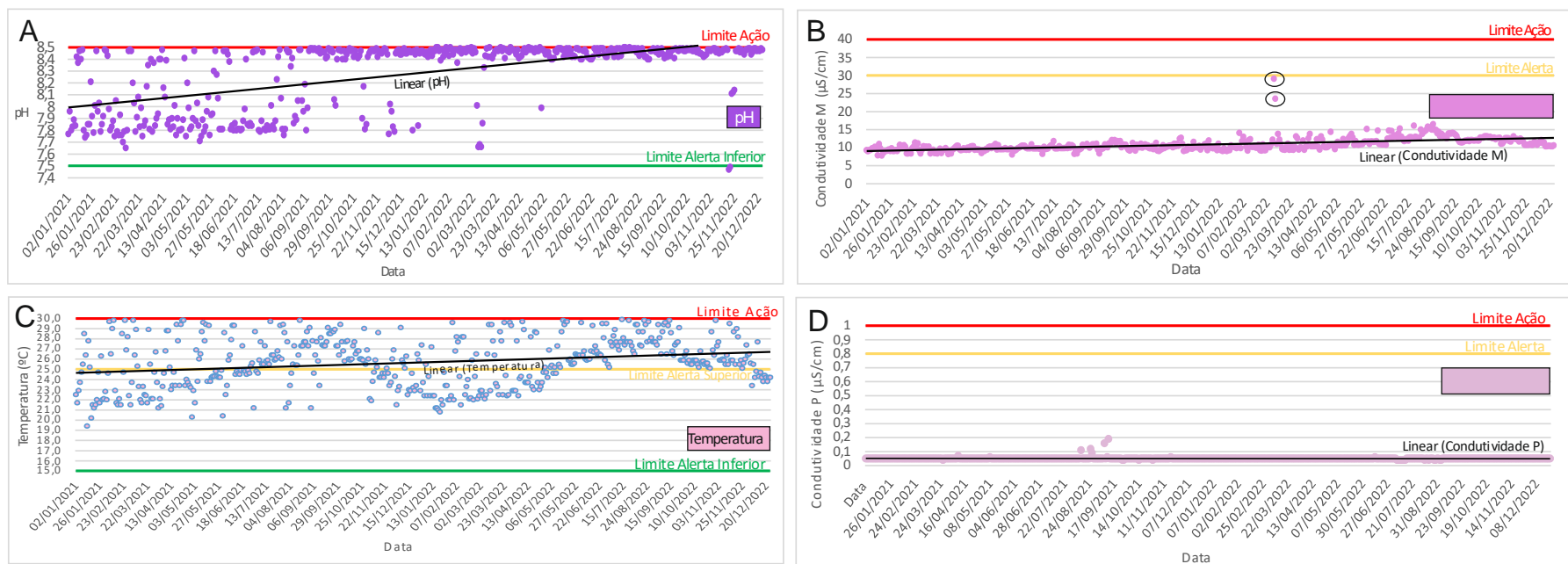


Figura 4-7 Dados do Controlo diário do Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW), onde A-Parâmetro de pH; B- Condutividade M; C-Temperatura; D-Condutividade P

Para o sistema de distribuição e armazenamento de água desionizada (DIW) e posteriormente desmineralizada (WFI), os parâmetros estudados encontram-se representados na figura 4-8. Percebe-se que existem parâmetros com maior dispersão (como é o caso da Temperatura) e outros mais constantes (Condutividade WFI). A diminuição dispersão de resultados da Condutividade DIW para a Condutividade WFI, Figura 4-8A e B, respetivamente, deve-se ao maior grau de pureza da Água Para Injetáveis.

A Temperatura da Sala de Tratamento em causa não é controlada e unidades como a destilação e o Gerador de Vapor dissipam muito calor durante a operação, portanto, é expectável que a sala e a temperatura medida (quer da WFI quer da DST, Figura 4-8 D e E) tenham valores dispersos, dependendo das condições ambientais a que a sala se encontra. Uma vez que a Condutividade varia com a temperatura, faz sentido que haja dispersão de valores de condutividade quando o mesmo se regista para a respetiva temperatura. De qualquer forma, todas as variações foram consideradas causas comuns, parte do comportamento natural do processo, e todos os dados foram utilizados para os cálculos.

Os dados tanto da Temperatura de retorno WFI como da Temperatura de Produção DST foram recolhidos com o principal objetivo de avaliar o comportamento e a especificação da Condutividade WFI e DST, respetivamente, tendo em conta que um aumento de temperatura induz um aumento de Condutividade. Deste modo, não foram alterados limites quer de alerta ou ação para os parâmetros relativos à Temperatura.

No caso dos diferentes parâmetros de Condutividade, todos os níveis de alerta e de ação sofreram alterações para valores menores, para fornecer uma avaliação mais rigorosa do processo.

Tabela 4-3 Resultados obtidos para armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição

Parâmetro	Unidades	Nº Amostras	Média	Desvio Padrão	Limite de Alerta	Limite de Ação
Condutividade DIW	µS/cm	486	0,499	0,0742	≥ 0,8 ¹⁾	≥ 1,0 ¹⁾
Condutividade WFI	µS/cm	485	0,373	0,0145	≥ 0,5 ¹⁾	≥ 0,8 ¹⁾
Condutividade Produção DST	µS/cm	288	0,321	0,0222	≥ 0,42 ¹⁾	≥ 0,6 ¹⁾

¹⁾Limites estabelecidos com base nos valores máximos de tendência

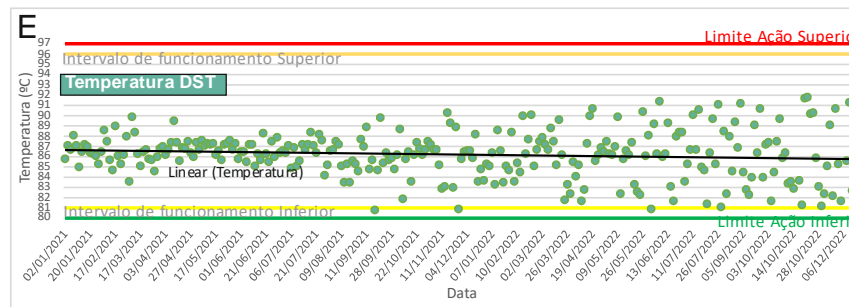
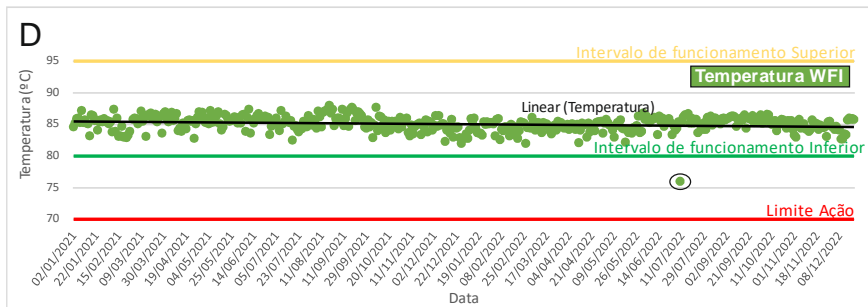
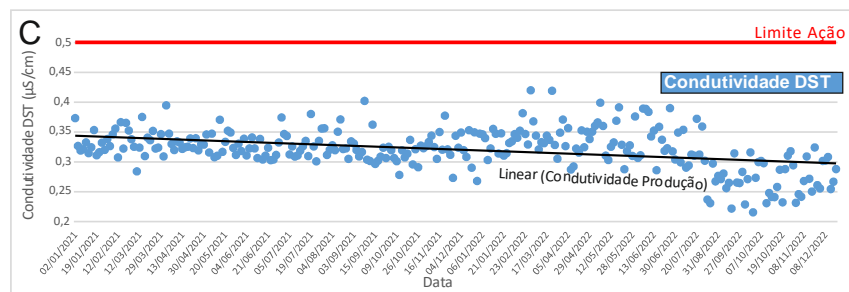
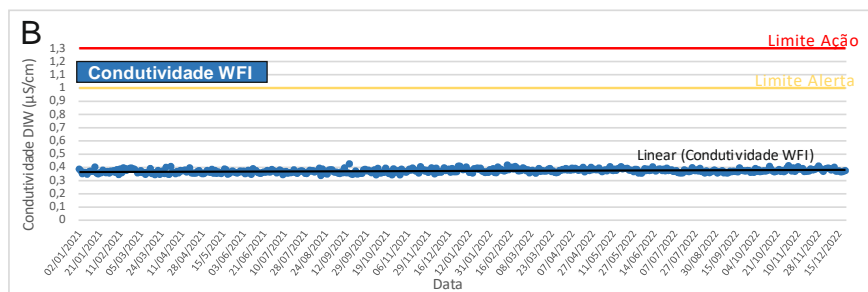
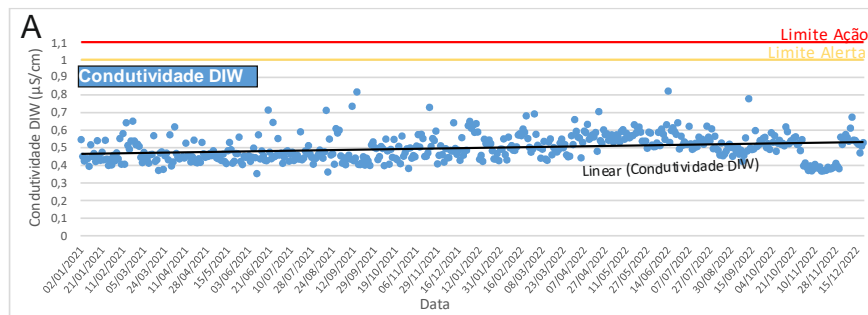


Figura 4-8 Dados do Controle diário do armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição, onde A-Condutividade DIW; B- Condutividade WFI; C- Condutividade DST; D-Temperatura WFI; E-Temperatura DST

4.1.2.2 Parâmetros de Análises Químicas

Dureza Total:

A Dureza Total é apenas analisada em dois pontos de amostragem – A e B – uma vez que os íons Ca^{2+} e Mg^{2+} , que constituem os minerais presentes na água, são removidos nos descalcificadores (WS201_202 da Figura 3-1).

A medição da Dureza Total é realizada através de um kit de titulação, com graduação de 10 mg/l e intervalo de 0- 360mg/l.. Com base na tendência, foi definido o valor de 120mg/l como novo limite de alerta para a válvula A (Figura 4-9A) e de 10mg/l para a válvula B. Nesta segunda válvula, o valor de 90 mg/l, realçado com um círculo na Figura 4-9B, foi considerado fora de tendência, causado por um erro analítico.^[53] Tanto para a Dureza Total, como para o Cloro, os novos limites de alerta foram estabelecidos considerando a graduação e intervalo dos kits.

Cloro:

Na Figura 4-9C, os dois pontos circundados são valores fora de tendência, causados por erro de análise. O teste do Cloro é realizado através de um kit colorimétrico, pelo que podem estar associadas causas de variação à execução do mesmo.

O ponto identificado por 1 na Figura 4-9D corresponde a uma alteração no Sistema de Tratamento de Águas, realizada como medida corretiva após uma investigação de um desvio de contaminação microbiológica. Neste caso, a adição do Bissulfito e o ponto de medição redox foi alterado para depois dos filtros (FM203 da Figura 3-1), de forma a mantê-los com uma desinfecção contínua. Assim, a adição de bissulfito que ocorria antes da válvula C foi alterada para entre as válvulas C e D, o que impacta nos parâmetros de pH e presença de Cloro. Pela figura 4-9D, existem duas tendências distintas, afetadas pela alteração no sistema.^[53]

Devido a problemas de contaminação microbiológica, de acordo com o CC aplicado, a ação corretiva aplicada vai afetar os resultados das análises químicas e microbiológicas nas válvulas C e D, com consequente impacto nos seus limites de alerta. Os resultados são considerados a partir de fevereiro de 2022 e, uma vez que os dados recolhidos constituem uma amostra de pequena dimensão, os limites definidos de momento são tentativos, que devem ser reavaliados após obter mais resultados. Desta forma, a diferença de tendências é explicada pela ação corretiva, que provocou uma alteração no processo e, por sua vez, alteração na presença de cloro e nos limites de especificação definidos para cada válvula.

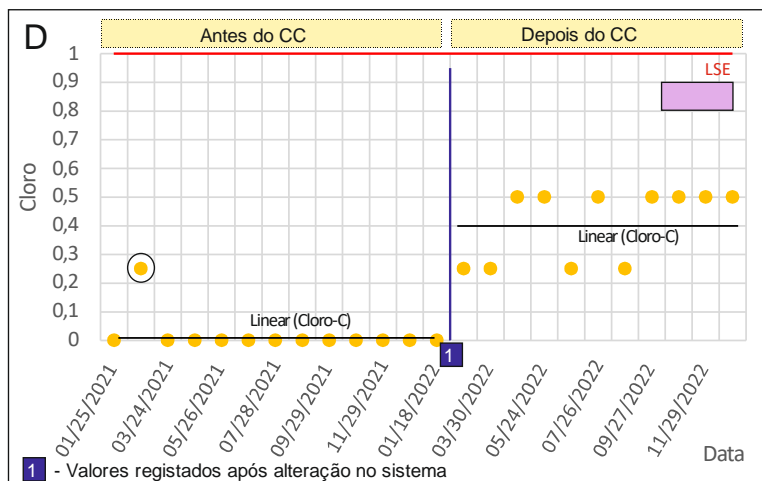
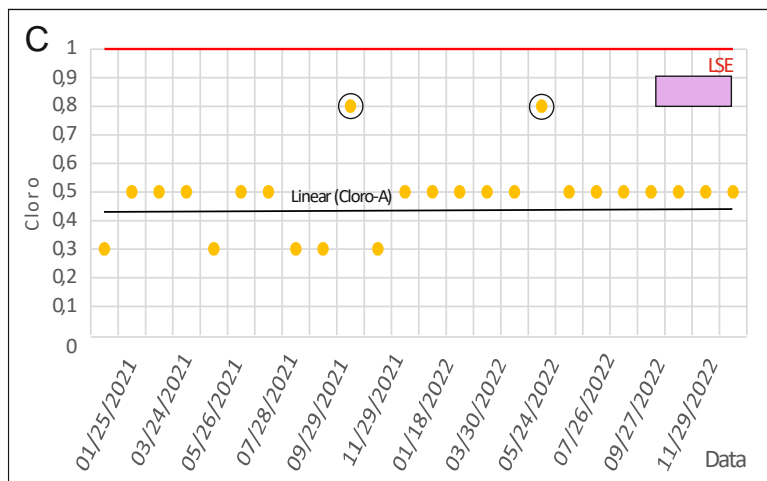
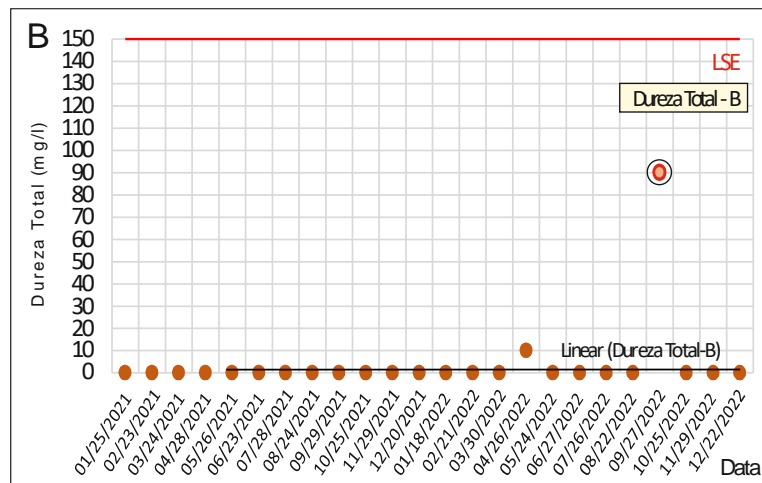
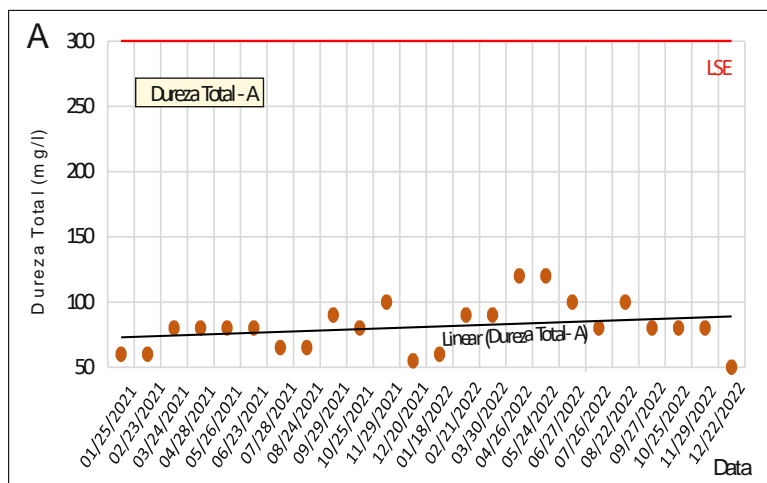


Figura 4-9 Dados de Dureza Total e Cloro nos anos de 2021 e 2022 onde A-Dureza Total para a válvula A; B-Dureza Total para a válvula B; C- Cloro para a válvula A; D- Cloro para a Válvula C

Tabela 4-4 Compilação dos Resultados obtidos para os parâmetros de Cloro e Dureza Total analisados da Sala de Tratamento

Válvulas	Cloro (mg/L)				Dureza Total (Ca ²⁺ , Mg ²⁺)			
	Nº Amostras	Média	Desvio Padrão	Limite de Alerta	Nº Amostras	Média	Desvio Padrão	Limite de Alerta
A	24	0,48	0,125	≥ 0,75	24	81,04	18,08	≥ 120
B	--				24	4,17	18,01	≥ 10
C	11	0,41	0,120	≥ 0,75				

pH:

O parâmetro de pH é analisado em todas as válvulas, sendo avaliado de acordo com a fase de tratamento e os limites de especificação definidos. O Sistema de Sala de Tratamento da Hikma 2 encontra-se em vigor desde 2006 e as tendências encontram-se dentro da tendência habitual do sistema.

Nas válvulas A e B, o pH é analisado antes e depois dos descalcificadores (WS201_202 da Figura 3-1), respetivamente. O parâmetro tem uma tendência linear, excetuando alguns pontos, identificados na figura 4-10A e B, que são causas especiais justificadas por erros de análise. Como estes resultados não têm influência nos valores de pH seguintes, estas variações não são consideradas *outliers*.

As válvulas C e D foram alvo do *Change Control*, explicado ao longo da discussão, pelo que o parâmetro apresenta uma alteração de tendência. Como se pode observar na Figura 4-10C e D, existem duas tendências distintas, antes e após a alteração do sistema. A partir de fevereiro de 2022, os dados apresentam um comportamento linear, cuja tendência necessita de reavaliação após a obtenção de uma maior amostra de resultados.

Para as válvulas E, F, G e H, é notável um aumento da dispersão dos resultados através da Figura 4-11. Todas têm um comportamento idêntico por se tratarem das válvulas presentes no sistema das Osmoses Inversas (RO201_203 da Figura 3-1). Apesar de se observar uma tendência crescente, esta é aparente e está relacionada com a variabilidade natural do processo. Antes da unidade de Osmoses Inversas, o sistema é alvo de adição de bissulfito, controlada

automaticamente por sensores do sistema e efetuada de acordo com a percentagem de cloro existente. Uma vez que a RO surge logo após a adição de bissulfito, as variações de concentração de cloro e bissulfito vão afetar a medição de pH seguinte. Logo, para além destas válvulas estarem associadas erros de amostragem e medição, as variações de resultados fazem parte do comportamento natural do processo.

É de realçar que em dezembro de 2022 foi efetuada uma manutenção das unidades de osmose inversa, com substituição das membranas, cujo impacto ao parâmetro do pH não faz parte dos anos em estudo.

No caso das válvulas I, J, K, L e M, os valores relativos aos anos de 2021 e 2022 foram tratados juntamente com as válvulas diárias N, O e P por se tratar de Água Desmineralizada, com a mesma especificação. No início do período em estudo, na Figura 4-12, observa-se uma maior dispersão de resultados, que acaba por estagnar numa tendência mais linear. Deste modo, percebe-se que a alteração feita ao sistema em fevereiro de 2022, contribui para a diminuição da dispersão de resultados e, por consequente, para um melhor desempenho do processo.

A válvula M tem causas de variação associadas à sua amostragem, cuja recolha de quantidade suficiente não é facilitada, uma vez que se trata de um condensado do Vapor Puro produzido no Gerador de Vapor (PS201 da Figura 3-2). Para a amostragem desta válvula, é necessário utilizar permutadores de calor, sujeitos a purga insuficiente e com utilização pouco frequente, pelo que a dispersão de resultados pode estar associadas a estas variações.

Tabela 4-5 Compilação dos Resultados obtidos para o parâmetro de pH analisado da Sala de Tratamento

Válvulas	pH			
	Nº Amostras	Média	Desvio Padrão	Limites de Alerta
A	48	7,906	0,102	<7,6; >8,2
B				
C	48	8,604	0,744	<7,1; >10,1
D				
E	96	7,257	1,138	<5,0; >9,5
F				
G				
H				

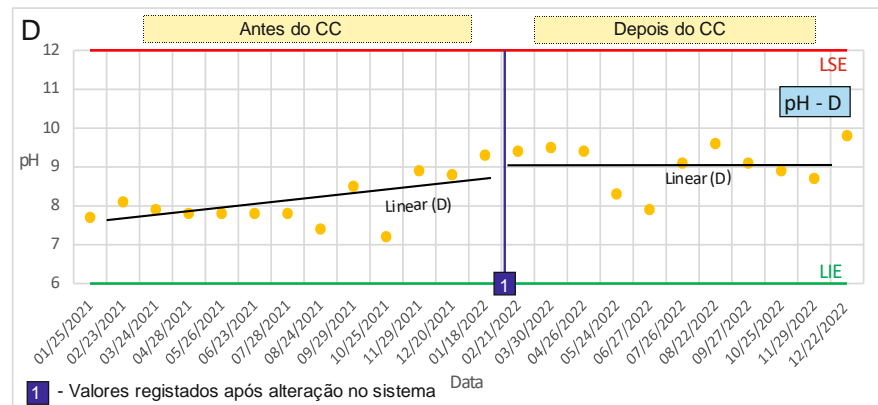
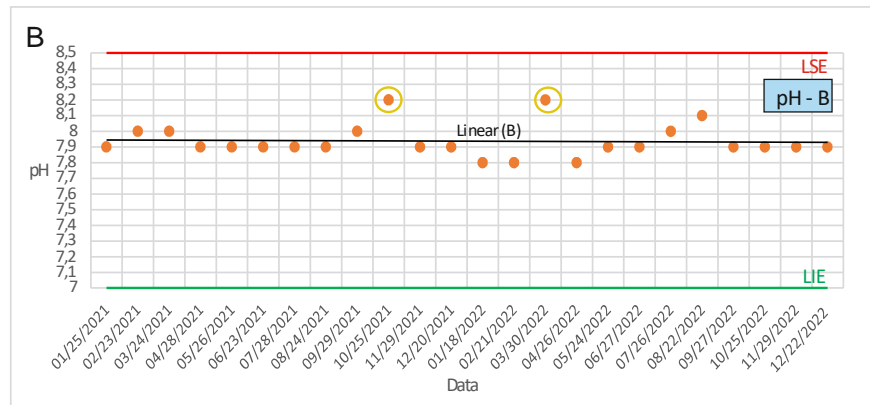
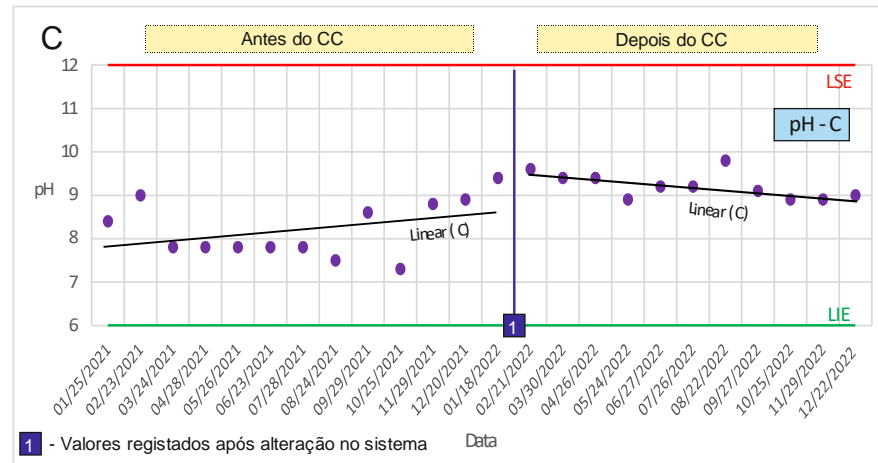
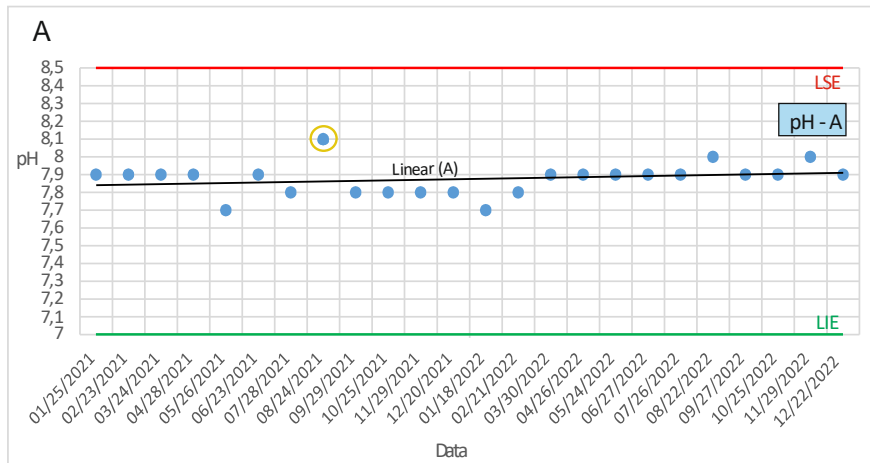


Figura 4-10 Dados de pH no Pré-Tratamento, onde A- pH da Válvula A; B- pH da Válvula B; C- pH da Válvula C; D- pH da Válvula D

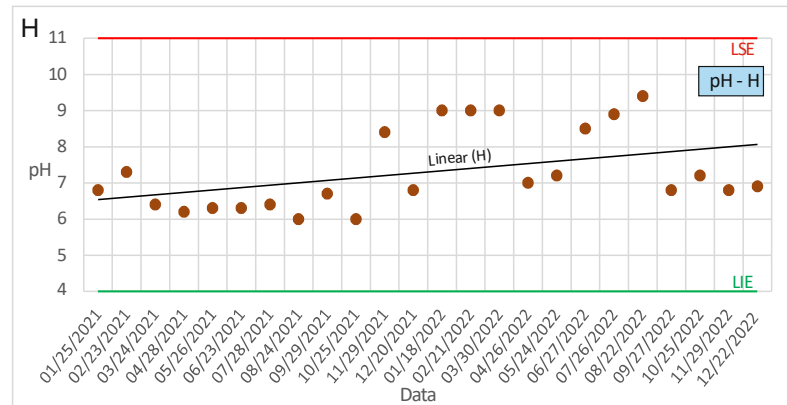
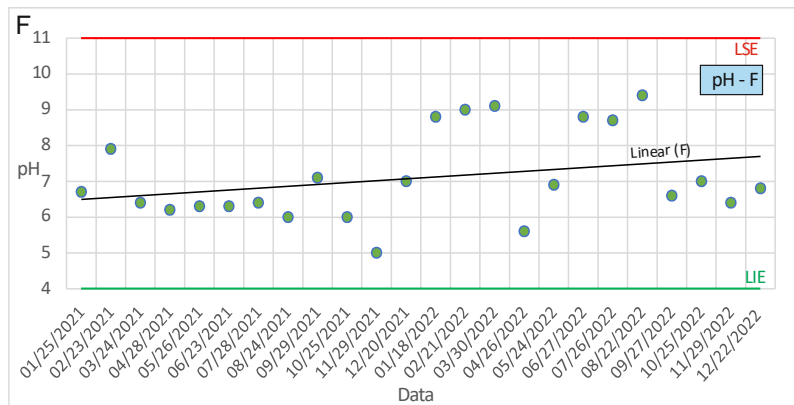
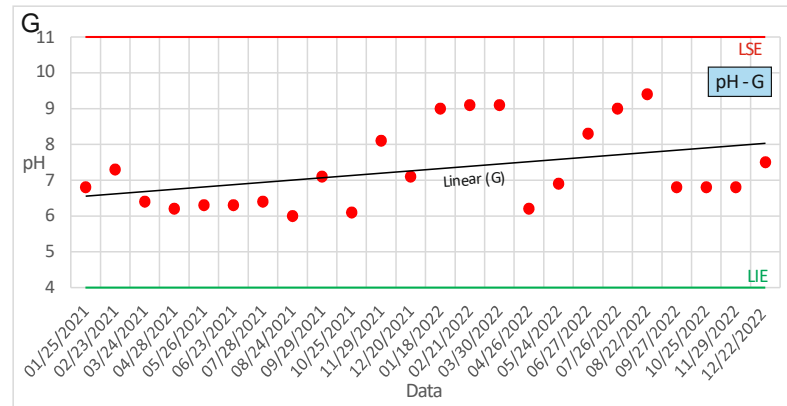
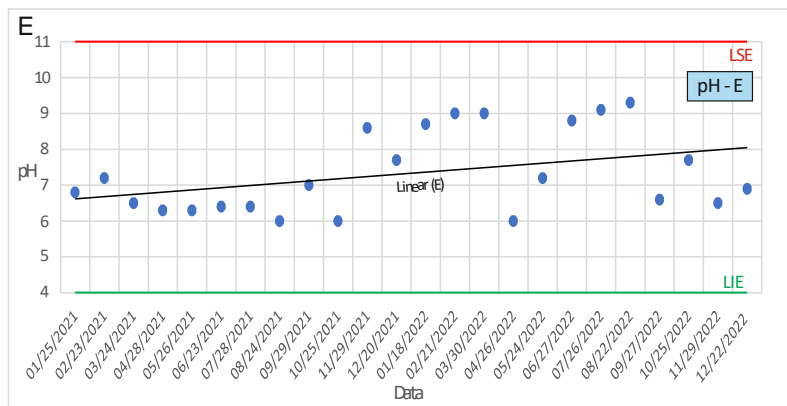


Figura 4-11 Dados de pH dos anos 2021 e 2022 para o sistema de Osmoses Inversas; E- pH da Válvula E; F-pH da Válvula F; G-pH da Válvula G; H-pH da Válvula H

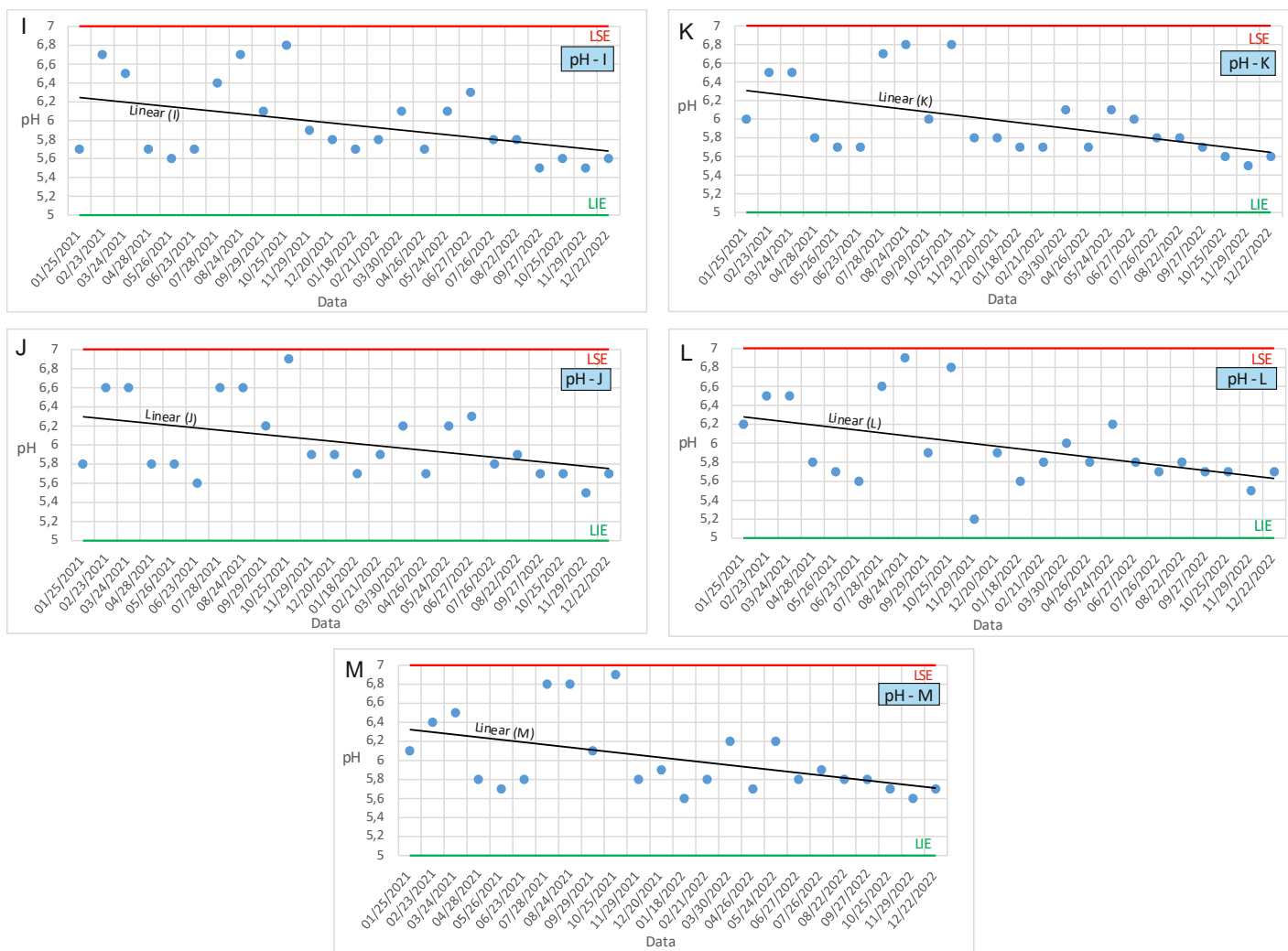


Figura 4-12 Dados de pH de Água desionizada no Sistema de Tratamento de Águas, onde I- pH da Válvula I; J- pH da Válvula J; K- pH da Válvula K; L- pH da Válvula L

Microbiologia:

Durante o período de estudo, foram registados três desvios na contagem microbiológica. Ambos os desvios foram considerados incidentes isolados com baixo impacto na qualidade da água produzida.

No caso do primeiro desvio ocorrido em 2021, a contagem microbiológica excedeu o valor especificado de 100 CFU/ml com um fora de especificação nas válvulas C e D. A diminuição do consumo de água e a consequente diminuição da circulação no sistema foram consideradas como causas principais. Relativamente às medidas preventivas, realçou-se a importância de garantir a circulação da água para evitar a contaminação, também com a criação de uma purga contínua.

Um segundo desvio em 2021 foi elaborado devido a uma variação na contagem microbiológica acima do limite de especificação de 100 CFU/ml. Como causa raiz, foi detetada a presença de biofilme na válvula D e considerada a diminuição do consumo de água, que reduziu a circulação em todo o sistema. Uma vez que as válvulas C e D se encontravam numa parte do sistema sem cloro e sem circulação permanente de água, a propagação de microrganismos tornava-se mais propícia. Como ações corretivas, realizou-se a desinfecção mensal do sistema, as válvulas foram substituídas, a válvula D foi imersa em solução de hipoclorito de sódio e a solução de bissulfito substituída por uma nova.

Foi identificado outro desvio em fevereiro de 2022, com variação da contagem microbiológica. As causas principais foram a presença de biofilme na caixa do filtro FM203 de 1 µm e a válvula D localizada numa secção sem cloro e sem um circuito com circulação permanente de água. Tendo em conta o número repetitivo de desvios relacionados com a mesma válvula, a medida corretiva incluiu uma alteração no sistema. Deste modo, foi aberto um *Change Control* para alterar o layout do sistema. A injeção de bissulfito e o ponto de medição redox foram mudados para depois dos filtros FM203 (filtros duplos de 1µm) para os manter sob desinfecção contínua com cloro. Após esta alteração, foi efetuada uma requalificação, implicando uma alteração nos parâmetros de pH e Cloro.

Uma vez que esta alteração afetou o comportamento microbiológico das válvulas C e D, apenas os resultados obtidos após esta alteração foram considerados para os novos limites de alerta. Esta modificação afeta vários parâmetros, identificada ao longo da discussão.

Tendo em conta que a contagem microbiológica do Sistema de Tratamento exige o mesmo valor de 100 CFU/ml de Limite de Ação (Tabela 3-6), foi definido um limite de alerta comum para todas as válvulas do Sistema de Tratamento, considerando o limite de alerta máximo calculado para estas válvulas.

Tabela 4-6 Compilação dos Resultados Obtidos do Sistema de Pré-Tratamento e QUATTRO para a Contagem Microbiológica

Válvulas	A	B	C	D	E	F	G	H
Média	5,40	0,83	1,91 ¹⁾	16,77 ¹⁾	0,53	5,00	14,56	8,93
Desvio Padrão	14,28	4,02	3,76 ¹⁾	16,00 ¹⁾	1,28	5,25	16,97	14,60
$\bar{X} + 2SD$	34,00	9,00	9,43	48,77	3,08	15,50	48,51	38,13
Limite de Alerta (CFU/ml)	>50							

Nas válvulas indicadas ¹⁾, foram apenas considerados os resultados obtidos e respetiva tendência após o *Change Control*. Deve ser feita uma reavaliação dos limites de alerta, após a recolha de uma maior amostra de resultados das válvulas C e D.

No caso das válvulas I, J e K, o novo limite de alerta foi estabelecido de acordo com o valor máximo calculado para cada válvula, tratando-se do mesmo limite para as três válvulas, por se tratar do mesmo tipo de água.

Com base nos resultados obtidos para o limite de alerta das válvulas L e M, não é necessário alterar o limite de alerta definido previamente (Tabela 3-6) para a Água para Injetáveis (válvula L) e para o Vapor Puro (válvula M).

Tabela 4-7 Compilação dos Resultados Obtidos de Água Desionizada, WFI e Vapor Puro para a Contagem Microbiológica

Válvulas	I	J	K	L	M
Unidades	CFU/ml			CFU/100ml	
Média	3,34	4,18	1,83	0,08	0,21
Desvio Padrão	5,99	7,95	4,88	0,50	0,52
$\bar{X} + 2SD$	15,32	20,09	11,59	1,08	1,24
Limite de Alerta	>20			>5	

4.1.2.3 Parâmetros de Análises Diárias

pH:

O pH das três válvulas N, O e P tem um comportamento semelhante, por se tratar do mesmo tipo de Água (WFI) nas três linhas de produção existentes na instalação fabril em estudo. No início do período é observada uma maior dispersão de resultados, especialmente na válvula N, como se pode observar na Figura 4-13A. A dispersão é observada em todas as válvulas, assinalado na Figura 4-13 pelo círculo 1 e o círculo 2 demonstra uma nova alteração na tendência normal. Valores próximos dos limites de especificação de $\text{pH} < 5,2$ ou $\text{pH} > 6,4$ foram considerados resultados fora de tendência, causados por erros de análise. No entanto, não foram tomadas ações corretivas para nenhum dos valores fora de tendência, visto que os dados não são coincidentes com desvios de outros parâmetros do sistema, ou seja, tratam-se de valores causados por erros pontuais quer de amostragem quer de análise e não de uma tendência anormal no processo.

Para a análise do pH, adiciona-se KCl à amostra recolhida, que pode ser uma fonte de variação, como mencionado no subcapítulo 4.1.1. Reforça-se ainda que o tipo de frascos de vidros (nomeadamente frascos tipo 1) utilizados para a medição pode tratar-se de uma causa de variação, provocando um aumento de valores de pH que não espelham o valor de pH real e o comportamento verdadeiro do processo.

A tendência de acidificação trata-se de uma tendência aparente, uma vez que se observa uma diminuição da dispersão dos resultados ao longo do período de estudo. Esta redução da dispersão pode estar associada ao *Change Control* efetuado ao sistema de Tratamento, que ao afetar diretamente o pH das Válvulas C e D, irá consequentemente afetar o pH de todas as válvulas que se encontram a jusante no sistema.

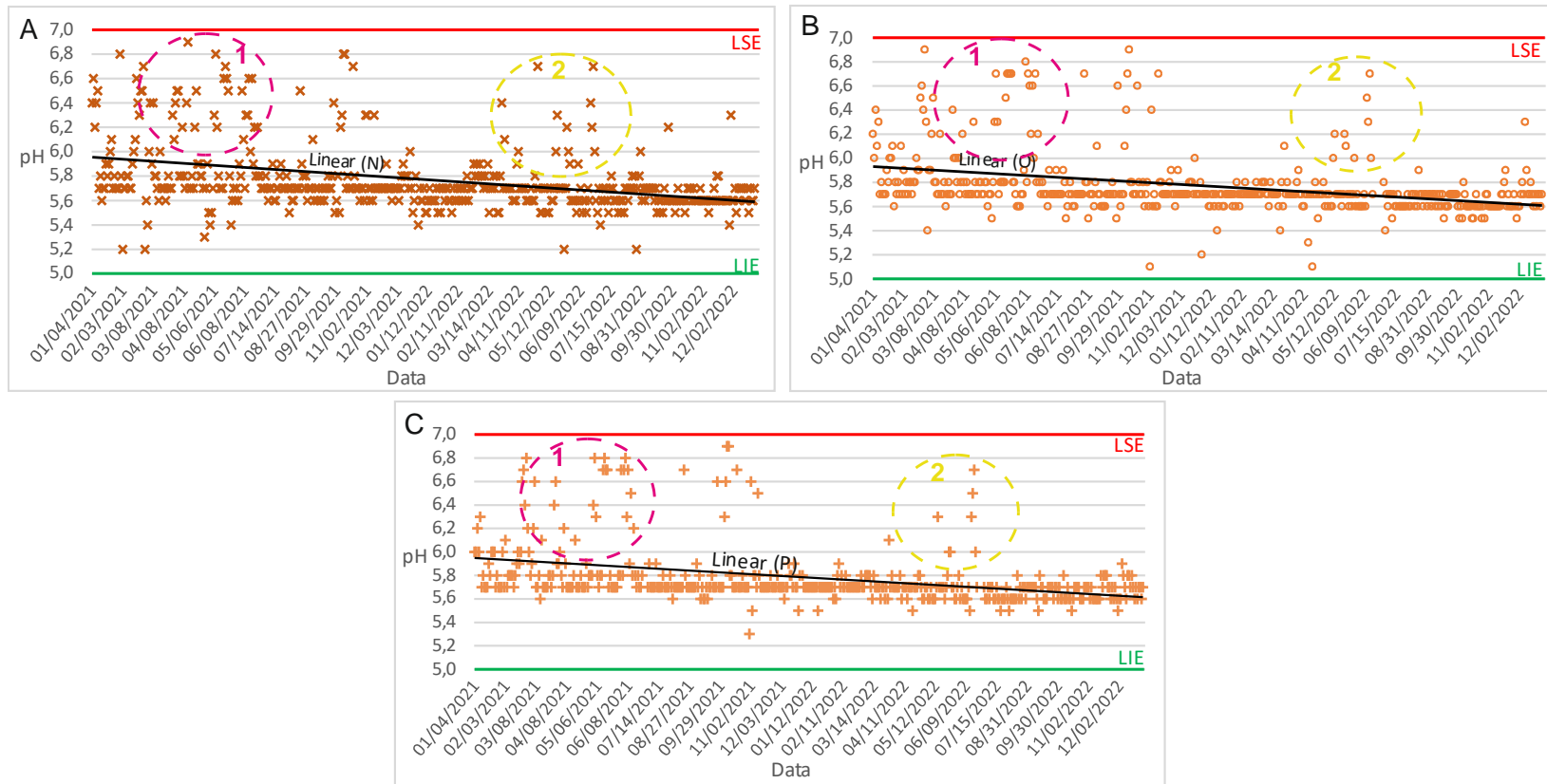


Figura 4-13 Dados de pH de Água desmineralizada em cada linha de produção; A- pH da Válvula N Linha 1; B-pH da Válvula O Linha 2; C-pH da Válvula P Linha 3, onde Círculo 1- Resultados dispersos, fora da tendência; Círculo 2- Resultados fora da tendência natural do processo

TOC, *Total Organic Carbon*.

Uma vez que os dados obtidos para o ano de 2021 e 2022 são significativamente menores do que o Limite Superior de Especificação (de 500 ppb), os dados foram analisados para uma escala menor.

Os resultados dos anos de 2021 e 2022 apresentam valores compreendidos entre 3 a 40 ppb.

No entanto, no ano de 2020, a empresa reportou valores fora da tendência normal, uma vez que foram registados valores de TOC entre 100 e 270 ppb. Neste caso, a alteração no valor TOC foi justificada por um aumento da concentração de carbono proveniente das soluções adicionadas à água do tratamento e do material em contacto com a água, como válvulas e tubagens. Foram ainda consideradas possíveis fugas capazes de induzir a entrada de dióxido de carbono no sistema. Como medida corretiva, foi realizada uma sanitização do sistema de tratamento e a limpeza química das Osmoses Inversas. Substituiu-se ainda as soluções dos tanques de hidróxido de sódio e de bissulfito; a bomba doseadora da solução de Hidróxido de Sódio; e a tubagem e o manómetro de alimentação das Osmoses. Estas ações foram suficientes para regressar ao comportamento habitual de valores de TOC.

Salienta-se que a análise do TOC é feita através de uma medição online, que diminui causas de variação relacionadas com a amostragem, o procedimento e a análise laboratorial. De qualquer forma, para evitar fugas no sistema, pode ser feita a instalação de filtros nas saídas de ar dos tanques de armazenamento para impedir a entrada de microrganismos transportados pelo ar e de dióxido de carbono que afete o valor do TOC.

Considerando o novo Limite de Alerta de 40 ppb, é possível observar alguma flutuação pontual, através da Figura 4-14. No entanto, todos os valores foram considerados em tendência, por se tratar duma dispersão mínima, que o processo consegue eliminar naturalmente, quando comparada com o limite de especificação de 500ppb.

Mensalmente, é realizada a desinfecção ao sistema com ácido peracético, que provoca um ligeiro aumento com alguma flutuação de valores, mas que é recuperada naturalmente pelo processo. Deste modo, todos os dados foram considerados para a análise e para o cálculo do novo limite de alerta.

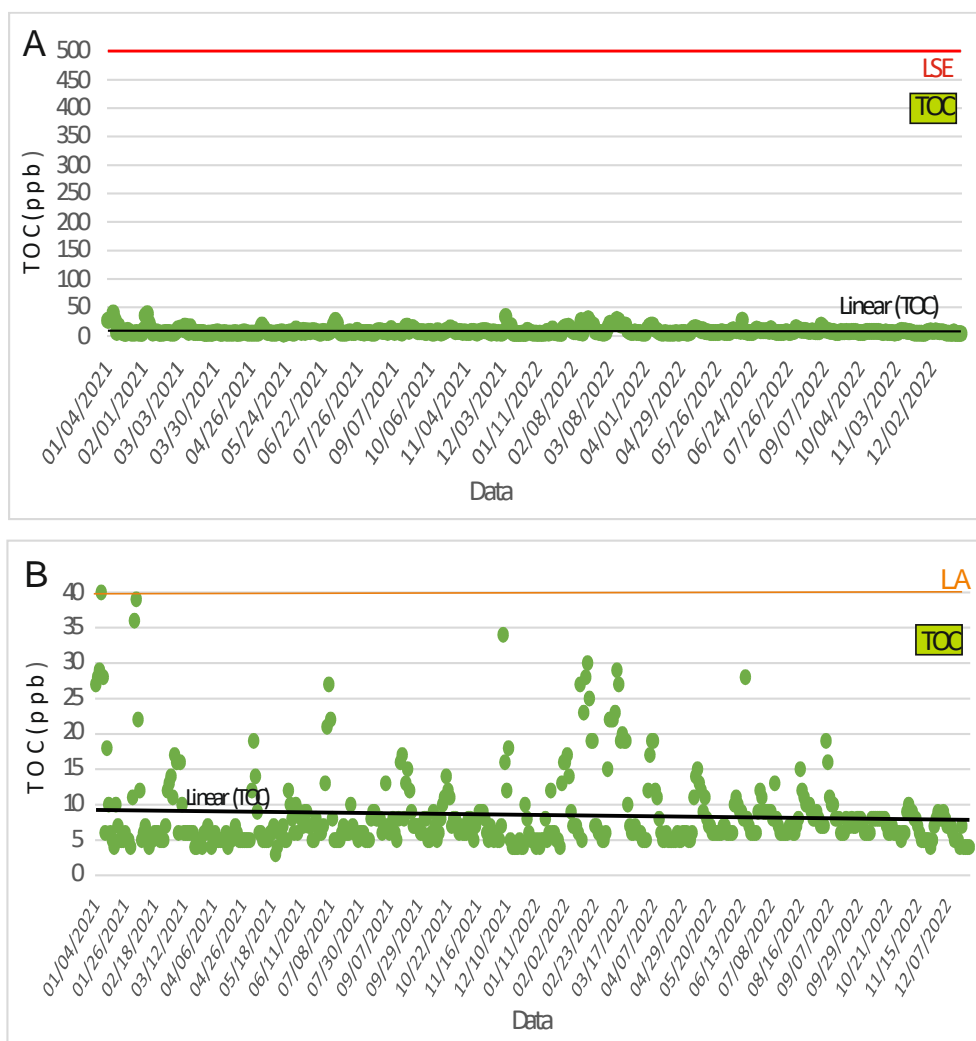


Figura 4-14 Dados de TOC, onde A- TOC com LSE de 500ppb; B- TOC com LA de 40 ppb

Tabela 4-8 Compilação dos Resultados obtidos para os parâmetros analisados na água desmineralizada

Testes	pH			
Água Desmineralizada	Nº Amostras	Média	Desvio Padrão	Limites de Alerta
	1541	5,792	0,286	<5,2; >6,4
	TOC (ppb)			
	Nº Amostras	Média	Desvio Padrão	Limites de Alerta
477	8,556	5,515	> 40	

Condutividade:

No caso do parâmetro da Condutividade, os dados foram tratados por intervalos de temperatura de 5°C, de acordo com as especificações definidas pelas farmacopeias (Apêndice A2).

Uma vez que este parâmetro apresenta uma elevada dispersão de resultados para o mesmo intervalo de temperatura, não se definiram limites de alerta distintos para cada caso. De qualquer forma, a tendência dos resultados comprova que quanto maior a temperatura, maior a Condutividade, tal como se pode observar na Figura 4-15. Por isso, todas as válvulas cuja Condutividade é analisada foram avaliadas em conjunto e o limite de alerta máximo foi o considerado de 0,9 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

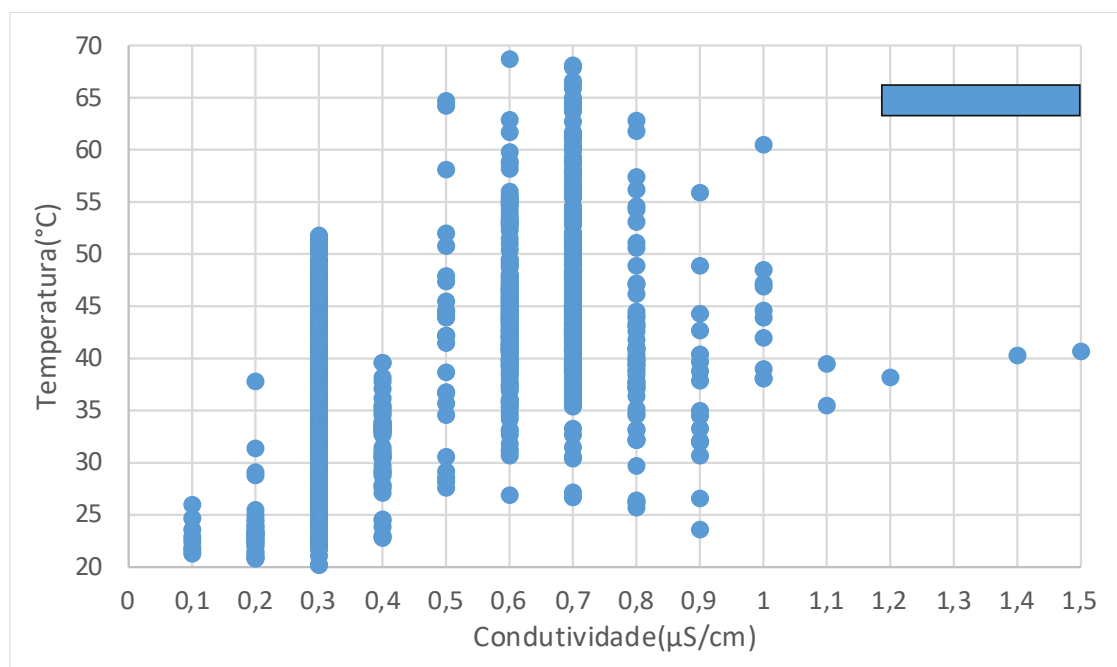


Figura 4-15 Dados de Condutividade

Tabela 4-9 Compilação dos Resultados obtidos para o parâmetro da Condutividade

Intervalo de Temperaturas (°C)	20,0-25,0	25,1-30,0	30,1-35,0	35,1-40,0	40,1-45,0	45,1-50,0	50,1-55,0	55,1-60,0	60,1-65,0	65,1-70,0
Nº de Amostras	78	114	207	389	442	178	63	32	26	6
Média	0,260	0,347	0,371	0,410	0,443	0,488	0,627	0,678	0,696	0,683
Desvio Padrão	0,106	0,136	0,154	0,190	0,198	0,195	0,141	0,075	0,092	0,041
$\bar{X} + 2 \text{ SD}$	0,472	0,619	0,679	0,790	0,840	0,878	0,908	0,828	0,879	0,765
Limite de Alerta	> 0,9									

4.2 Estudo da Capacidade do Processo

4.2.1 Avaliação da Capacidade do Processo

Antes do estudo da Capacidade do Processo, foi avaliada a normalidade. Através do software Minitab, cada parâmetro foi submetido a testes de normalidade, conforme ilustrado no Apêndice B ^[51; 52].

4.2.1.1 Parâmetros de Controlo Diário

No caso dos dados das Infraestruturas, todos os parâmetros seguem uma Distribuição Não Normal, com $p < 0,005$. Uma vez que o *p-value* é menor que 0,05, é possível afirmar com 95% de confiança que os dados seguem uma Distribuição Não Normal. Foram seguidas as equações 3-8 e 3-9 para a determinação da Capacidade do Processo com dados não normais.

Apenas o parâmetro do pH foi estudado em relação ao C_p devido à especificação bilateral. Nos outros parâmetros foi avaliado o C_{pk} , uma vez que possuem especificações unilaterais superiores.

No caso do pH do Pré-tratamento, o processo não é capaz, uma vez que o $C_p < 1,33$. Como os limites de especificação estabelecidos não são adequados ao comportamento natural do processo, foi realizada uma reavaliação dos limites e da tendência do processo. Com a alteração para os novos limites de alerta e ação, o $C_p = 0,77$. Apesar de mais elevada, a mudança não é significativa para tornar o processo capaz, comprovada também pela Figura 4-16A, com uma curva de baixa capacidade. Deve-se ter em especial atenção o presente parâmetro para estudos futuros, tentando perceber se os novos limites se tornam adequados ou se há necessidade de novas alterações neste caso.

Nas condutividades do sistema QUATTRO, os C_{pk} apresentam valores muito elevados, o que indica que os limites de especificação são demasiado largos, tendo em conta os resultados obtidos. Para tal, os novos limites de alerta estabelecidos fornecem uma análise mais rigorosa, permitindo avaliar o processo com maior precisão. Ao estudar a capacidade para os novos limites de alerta, obtém-se um $C_{pk} = 1,29$ e $C_{pk} = 6,14$ para a Condutividade M e P, respetivamente, resultados mais favoráveis para a Capacidade do Processo destes parâmetros.

Nas Condutividades DIW, WFI e DST, o C_{pk} é novamente demasiado elevado, comprovando a inadequação dos limites de especificação previamente estabelecidos para o controlo diário do processo. Com os novos limites de alerta estabelecidos, o C_{pk} foi recalculado, obtendo-se $C_{pk} = 1,58$; $C_{pk} = 3,39$ e $C_{pk} = 1,74$, respetivamente. Apresentam-se assim valores mais favoráveis e o processo passa a ser capaz. Salienta-se que a Condutividade WFI pode ainda diminuir o seu limite de alerta, tendo em conta o novo valor de $C_{pk} = 3,39$ ainda elevado.

No controlo diário por parte das Infraestruturas, a Capacidade do processo para as temperaturas de retorno e produção não foram estudadas, uma vez que os dados foram retirados com o objetivo de avaliar a variação da condutividade com a temperatura e a especificação do parâmetro de acordo com o definido pela farmacopeia ^[13].

As tabelas 4-10 e 4-11 apresentam a compilação dos resultados obtidos para a Capacidade do Processo, antes e após a definição de novos limites de alerta. A Figura 4-16 ilustra a Capacidade do Processo de cada parâmetro de controlo diário. Considerando os novos limites de alerta dos parâmetros, os processos tornam-se mais centrados e com um melhor ajuste.

Tabela 4-10 Resultados de Capacidade do Processo de Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW)

	Parâmetro	C_p	C_{pk}	C_{pk} (Novo LA)
Pré-Tratamento	pH	0,70	0,30	0,77
QUATTRO	Condutividade M	-	4,03	1,29
	Condutividade P	-	30,82	6,14

Tabela 4-11 Resultados de Capacidade do Processo do sistema armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição

	Parâmetro	C_{pk}	C_{pk} (Novo LA)
DIW	Condutividade	2,62	1,58
WFI	Condutividade	16,78	3,39
DST	Condutividade de Produção	3,14	1,74

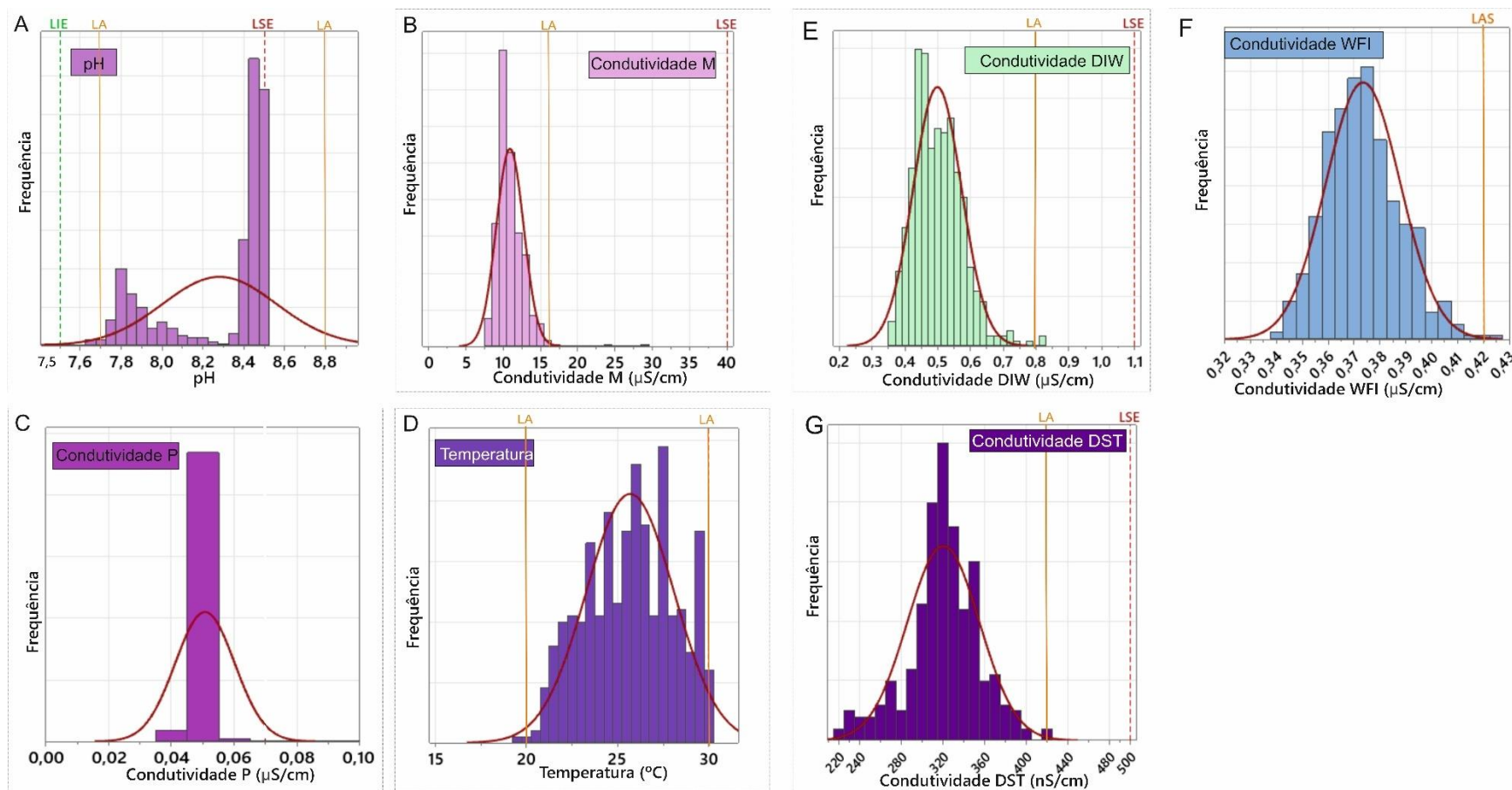


Figura 4-16 Capacidade do Processo dos Parâmetros de Controlo Diário, onde A-Parâmetro de pH; B- Condutividade M; C- Condutividade P; D- Temperatura; E- Condutividade DIW; F- Condutividade WFI; G- Condutividade DST

4.2.1.2 Parâmetros de Análises Químicas

Dureza Total:

A Dureza Total da Válvula A segue uma Distribuição Normal, pelo que neste caso foi utilizada a equação 3-7.

Já a Válvula B, volta a seguir uma Distribuição Não Normal, seguindo a equação 3-9.

Ambos os $C_{pk} > 1,25$, pelo que o processo é capaz. No caso da Válvula B, o C_{pk} é muito elevado, impossibilitando uma análise rigorosa ao processo. No entanto, quando aplicado o novo Limite de Alerta, o $C_{pk} = 1,86$ é um valor favorável.

Tabela 4-12 - Resultados da Capacidade do Processo para a Dureza Total

Dureza Total	A	B
C_{pkS}	4,04	29,07
C_{pkS} (Novo LA)	1,27	1,86

Cloro:

A Válvula A apresenta um $p\text{-value}=0,013$, menor que $p\text{-value}=0,05$, logo o parâmetro do Cloro na Válvula A segue uma Distribuição Não Normal. No entanto, o parâmetro do Cloro na válvula C foi avaliado após a aplicação do *Change Control* e possui um $p\text{-value}=0,445$, pelo que este caso segue uma Distribuição Normal, sendo aplicado a Equação 3-7.

O parâmetro do Cloro apresenta valores de $C_{pk} > 1,25$ e, portanto, resultados favoráveis, que comprovam que o processo é capaz. No entanto, volta-se a salientar a necessidade de reavaliação para a válvula C, devido às duas tendências distintas visíveis através da figura 4-17D, após reunir uma amostra de maior dimensão com as alterações aplicadas ao processo pelo *Change Control*.

Tabela 4-13 Resultados da Capacidade do Processo para o caso do Cloro

Cloro	A	C
C_{pkS}	1,61	1,64

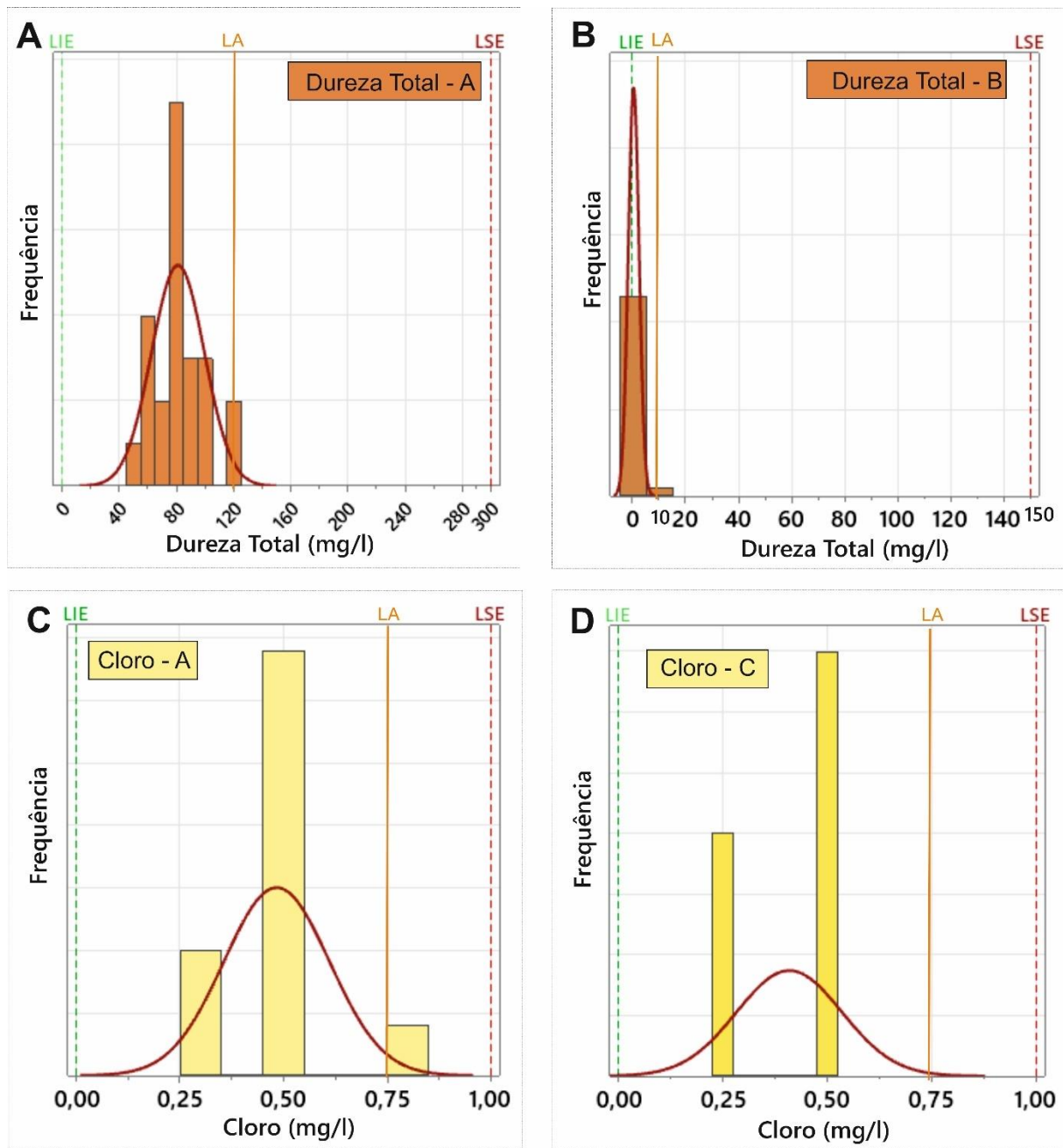


Figura 4-17 Capacidade do Processo para Dureza e Cloro, onde A-Capacidade para a Dureza da Válvula A; B- Capacidade para a Dureza da Válvula B; C - Capacidade para o Cloro da Válvula A; D- Capacidade para o Cloro da Válvula C

pH:

O parâmetro do pH das válvulas do sistema de tratamento, foi estudado em relação ao C_p devido à especificação bilateral. As válvulas A e B têm um $C_p > 2$, o que implica que o processo é capaz. As válvulas C e D também estão conformes. No entanto, é importante salientar a necessidade de reavaliação dos dados das válvulas C e D devido à amostra de pequena dimensão após o *Change Control* aplicado. Já nas válvulas E, F, G e H das Osmoses Inversas, todos os C_p estão perto de 1, o que implica que o processo não é capaz. Deve ser feita uma reavaliação do passo do processo das osmose inversas, das respetivas especificações e do próprio funcionamento da etapa O mesmo se verifica para o pH da Água Desionizada, WFI e Vapor.

As Figuras 4-18 e 4-19 ilustram a Capacidade do Processo para o parâmetro do pH nas várias válvulas. Os novos limites de alerta permitem centralizar o processo, no entanto, são visíveis variações do processo nomeadamente na Figura 4-18E, F e H, com uma maior frequência de resultados em dois pontos distintos, o que suporta a análise dos resultados obtidos para o C_p .

Tabela 4-14 Resultados da Capacidade do Processo para o pH

	Pré-Tratamento		QUATTRO						Água Desionizada			WFI	Vapor
pH	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
C_p	3,25	2,76	1,61	1,51	1,19	1,10	1,22	1,23	0,97	0,99	0,98	0,91	0,99
C_{pkS}	2,71	2,07	1,78	1,74	1,24	1,23	1,29	1,30	1,00	0,97	1,01	0,95	0,97
C_{pkI}	3,79	3,45	1,44	1,27	1,13	0,97	1,14	1,16	0,93	1,02	0,96	0,87	1,00
C_{pK}	2,71	2,07	1,44	1,27	1,13	0,97	1,14	1,16	0,93	0,97	0,96	0,87	0,97

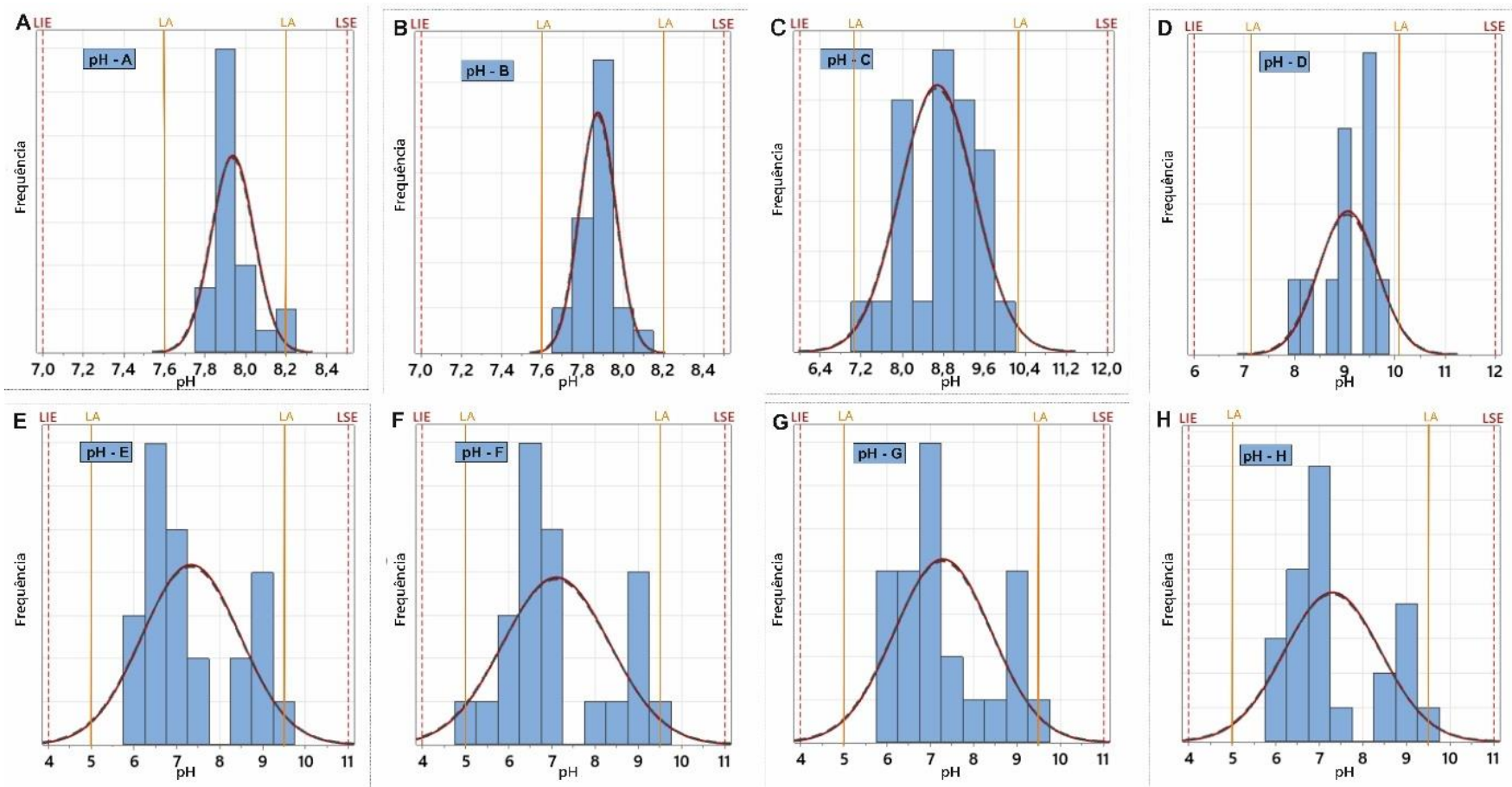


Figura 4-18 Capacidade do Processo para o pH no Pré-Tratamento, onde A- Capacidade para a Válvula A; B- Capacidade para a Válvula B; C- Capacidade para a Válvula C; D- Capacidade para a Válvula D; E- Capacidade para a Válvula E; F- Capacidade para a Válvula F; G-

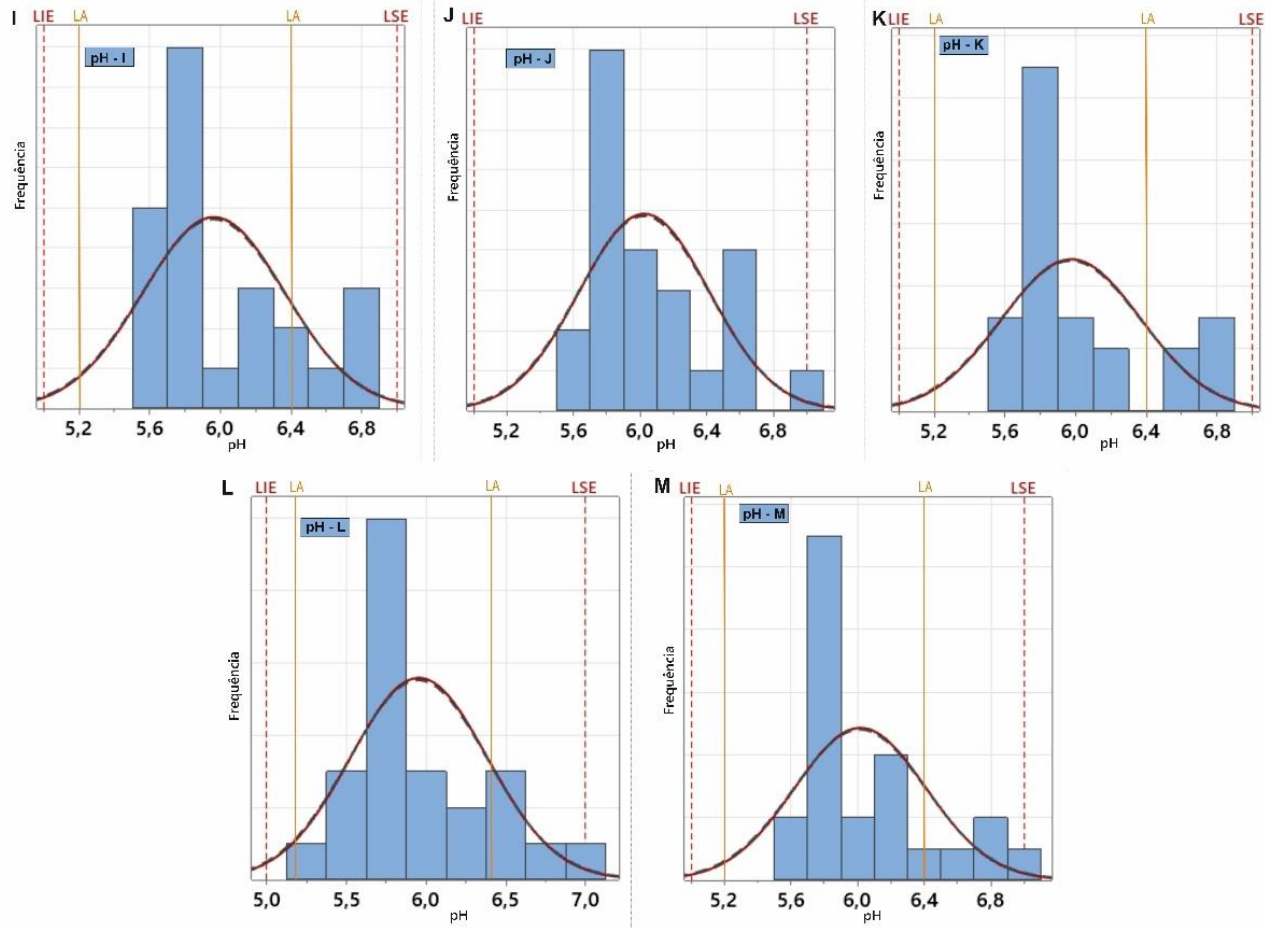


Figura 4-19 Capacidade do Processo para o pH de Água Desionizada, onde I- Capacidade para a Válvula I; J- Capacidade para a Válvula J; K- Capacidade para a Válvula K; L- Capacidade para a Válvula L; M- Capacidade para a Válvula M

4.2.1.3 Parâmetros de Análises Diárias

pH:

Para o pH das válvulas N, O, P avaliadas diariamente, o $C_p > 1,33$, pelo que o processo é capaz.

Tabela 4-15 Resultados na Capacidade do Processo para o pH da WFI para análises diárias

pH	N	O	P
C_p	1,37	1,47	1,52
C_{pkS}	1,68	1,81	1,85
C_{pkI}	1,06	1,14	1,19
C_{pK}	1,06	1,14	1,19

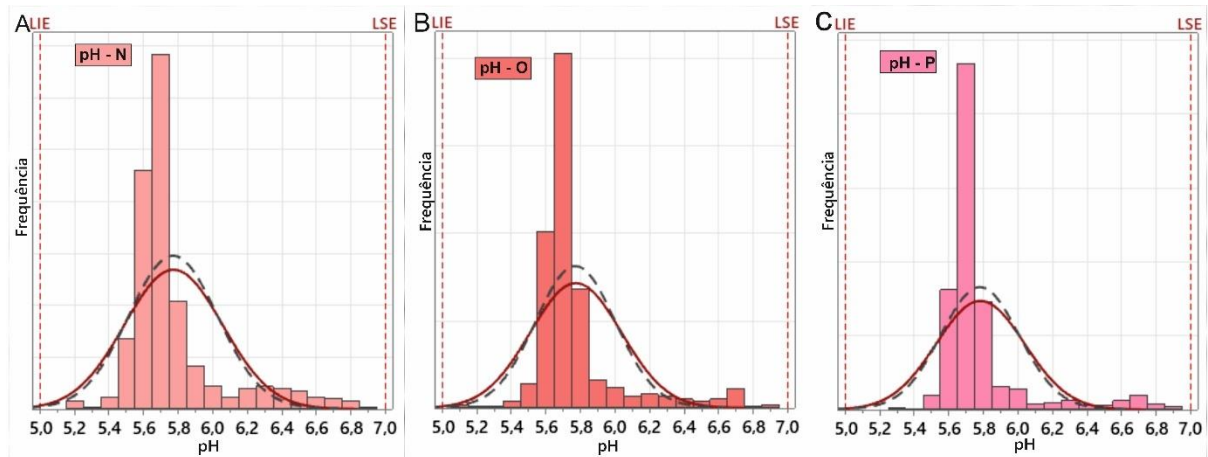


Figura 4-20 Capacidade do Processo para o pH da WFI para análises diárias, onde A- Capacidade para a Válvula N; B- Capacidade para a Válvula O; C- Capacidade para a Válvula P

TOC:

O parâmetro do TOC é definido por uma especificação unilateral superior, obtendo-se um $C_{pk} = 34,61$, um valor demasiado elevado, que impossibilita a avaliação real do comportamento do processo. Ao aplicar o novo limite de alerta estabelecido de $TOC = 40 \text{ ppb}$, considerando a tendências dos resultados estudados, o recálculo permite obter um $C_{pk} = 2,21$, um valor que torna o processo capaz e possível de análise em tempo real.

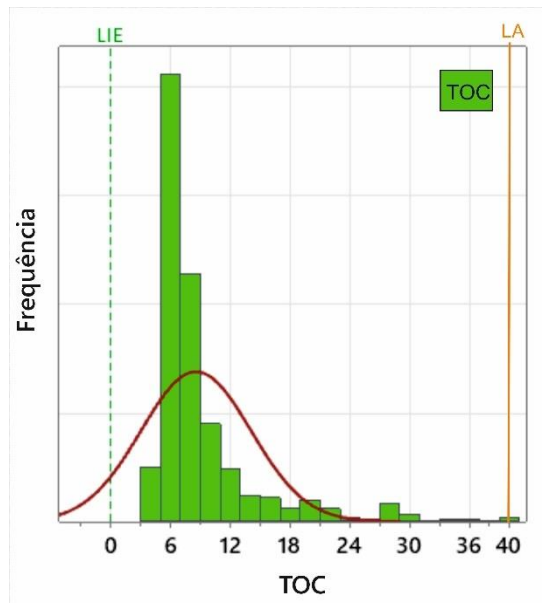


Figura 4-21 Capacidade do Processo para o TOC

Condutividade:

Para a Condutividade, os dados também seguem uma distribuição Não Normal, pelo que a Capacidade do Processo foi calculada pela Equação 3.9. A Condutividade também contém apenas uma especificação unilateral superior, de acordo com o Apêndice A2. Uma vez que o $C_{pk} > 1,25$, o processo é capaz. No entanto, para as $60^{\circ}\text{C} < T < 65^{\circ}\text{C}$ e $65^{\circ}\text{C} < T < 70^{\circ}\text{C}$, as amostras são de pequena dimensão, pelo que devem ser recalculadas caso surjam novos valores no mesmo intervalo.

Tabela 4-16 Resultados para a Capacidade do Processo para o parâmetro da Condutividade

T (°C)	20,0-25,0	25,1-30,0	30,1-35,0	35,1-40,0	40,1-45,0
C_{pks}	3,81	3,01	2,85	2,64	2,65
T (°C)	45,1-50,0	50,1-55,0	55,1-60,0	60,1-65,0	65,1-70,0
C_{pks}	2,81	4,07	7,87	7,23	17,28

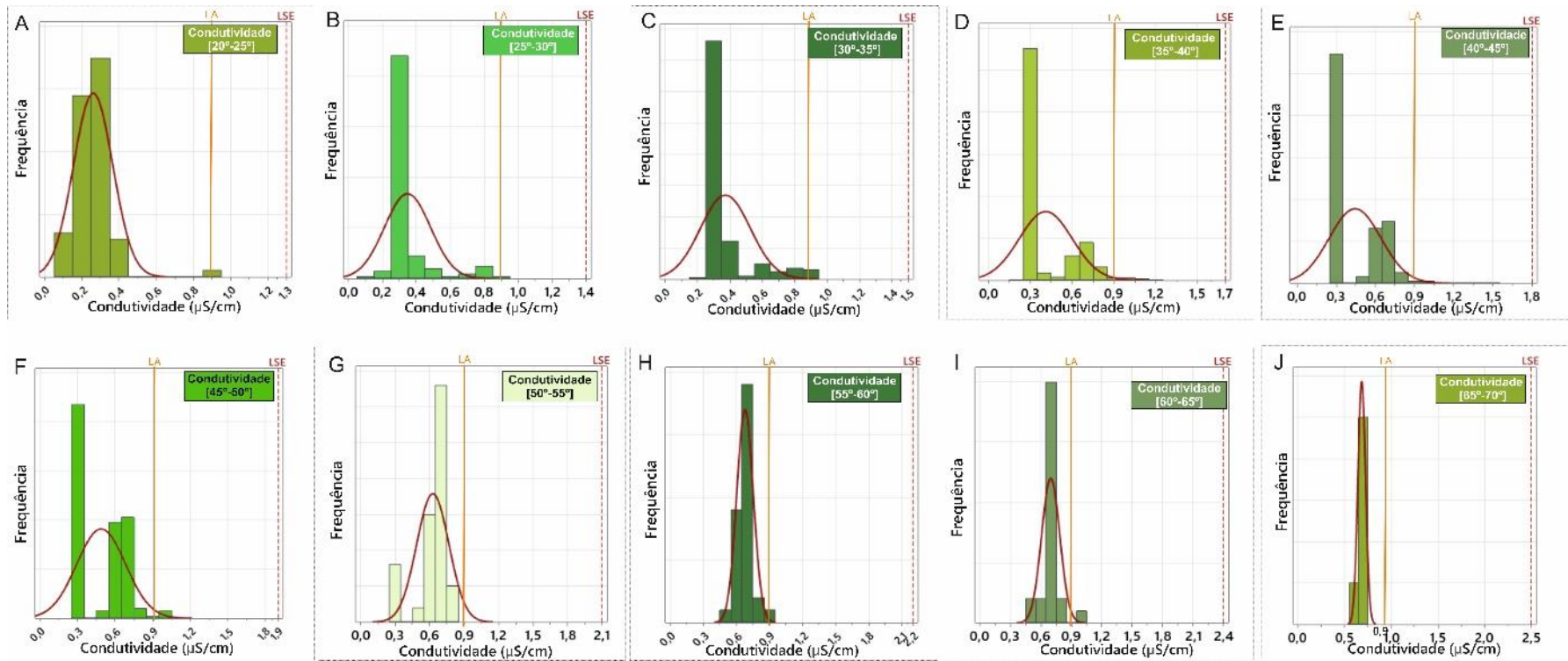


Figura 4-22 Capacidade do Processo para o parâmetro da Condutividade, onde A- Capacidade para $T=(20-25)^{\circ}\text{C}$; B- Capacidade para $T=(25-30)^{\circ}\text{C}$; C- Capacidade para $T=(30-35)^{\circ}\text{C}$; D- Capacidade para $T=(35-40)^{\circ}\text{C}$; e- Capacidade para $T=(40-45)^{\circ}\text{C}$; F- Capacidade para $T=(45-50)^{\circ}\text{C}$; G- Capacidade para $T=(50-55)^{\circ}\text{C}$; H- Capacidade para $T=(55-60)^{\circ}\text{C}$; I- Capacidade para $T=(60-65)^{\circ}\text{C}$; J- Capacidade para $T=(65-70)^{\circ}\text{C}$

Microbiologia:

Assumindo que os valores da Contagem Microbiológica têm o mesmo comportamento que os restantes dados, foram também calculados os seus C_{pk} , de acordo com a especificação unilateral superior e os dados obtidos. Os resultados da Capacidade do Processo para a Contagem Microbiológica encontram-se na Tabela 4-17

O processo é capaz. Com as especificações iniciais, existem várias válvulas cujo C_{pk} é bastante elevado, nomeadamente as válvulas C e E. Com o estabelecimento de novos limites de alerta, tendo em conta os limites de especificação previamente definidos e o tipo de água em cada válvula, esses C_{pk} assumem valores aceitáveis. É de salientar o caso da válvula D com um $C_{pk} < 1,25$, que deve ser reavaliado após a obtenção de uma maior amostra de dados.

Para as válvulas G, H, I e J, o C_{pk} inicial era aceitável. No entanto, com os novos limites de alerta o processo deixa de ser capaz, com um $C_{pk} < 1,25$ o que indica que os limites definidos são demasiado apertados para o comportamento natural do processo.

Tabela 4-17 Resultados para a Capacidade do Processo para a Contagem Microbiológica

Válvulas	Pré-Tratamento		QUATTRO						Água Desionizada			WFI	Vapor
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
C_{pkS}	2,57	9,58	10,13	2,02	30,18	7,03	1,96	2,42	6,27	4,68	7,81	7,70	7,31
C_{pkS} (Novo LA)	1,21	4,75	4,97	0,81	15,01	3,33	0,81	1,09	1,08	0,77	1,45	3,82	3,58

4.2.2 Resumo das Oportunidades de Melhoria

Um dos primeiros passos de Oportunidades de Melhoria será a obtenção de uma maior amostra de resultados nos parâmetros que foram afetados pelo *Change Control* mencionado, nomeadamente Cloro e pH da Válvula C e D. Com um maior número de dados será possível reavaliar os limites tentativos de alerta, ajustando-os para limites reais do processo e confirmando o melhor desempenho do processo. Poderá ser feita uma reavaliação do parâmetro do pH das Osmoses Inversas, devido à substituição das membranas no final do período em estudo, para avaliar o impacto desta substituição na tendência dos resultados do processo.

Com o estabelecimento de novos limites será também importante avaliar o seu ajuste ao comportamento natural do processo e a necessidade de alterações, nomeadamente dos novos Limites de Alerta que contribuem para um processo pouco capaz.

Para além disso, é de salientar que as diretrizes GMPs e farmacopeias são salvo de atualizações e modificações, pelo que uma indústria farmacêutica deve estar sempre atenta a novidades, tentando acompanhar a evolução da indústria, da sua regulamentação e segurança.

Surgem também novas técnicas e unidades aplicadas ao Sistema de Tratamento de Águas para WFI cuja pertinência e eficácia poderá ser estudada para uma melhoria e renovação do Sistema. Destaca-se a Irradiação UV como tratamento de desinfecção eficaz; a Ozonização enquanto medida de desinfecção ativa e passiva, devido à eficácia do seu efeito oxidante em microrganismos na água, à necessidade de baixa concentração do ozono para realizar a desinfecção e à redução de custos; e a Água para Injetáveis "Fria" como unidade substituta da destilação, desde de que se garanta a mesma qualidade e monitorização do crescimento microbiano. Todas as técnicas devem ser estudadas em termos de vantagens e desvantagens, eficácia e investimento necessário, de modo a garantir uma evolução do Sistema de Tratamento. A aplicação de modelos matemáticos de interpretação de dados com uso de inteligência Artificial pode constituir um investimento futuro por parte da indústria farmacêutica, que permita identificar qualquer anomalia, facilitar a tomada de decisões e a análise de dados, desde que cumpra os requisitos GMPs.

A continuação da implementação de ferramentas de Qualidade e de Controlo Estatístico do Processo conduzirá a um maior conhecimento do processo e do seu comportamento natural, com uma monitorização rigorosa e regular, que permitirá a intervenção rápida em caso de desvios ou OOT e a garantia de qualidade da água produzida.

CONCLUSÕES E PROPOSTAS DE TRABALHO FUTURO

As novas diretrizes GMPs exigem uma monitorização química e microbiana regular, onde os Limites de Alerta devem basear-se na qualificação inicial e tornarem-se alvos de reavaliação periódica com os dados obtidos da monitorização do processo, mencionados nos pontos 6.13. e 6.14 do documento 'Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products and Veterinary Use' ^[10].

Uma vez que a Hikma Farmacêutica Portugal necessita de seguir a regulamentação e cumprir as Boas Práticas de Fabrico (GMPs), foram extraídos os dados relativos aos anos 2021 e 2022 e tratados de acordo com os requisitos. Foram avaliadas dezasseis válvulas, identificadas de A a P, e seis variáveis – Dureza Total, Cloro, pH, TOC, Condutividade e Contagem Microbiológica. Na avaliação do controlo direto ao sistema são considerados mais nove parâmetros de pH, Condutividade e temperatura respetiva a cada tipo de água presente no sistema (DIW, WFI e DST).

Os parâmetros estudados foram alvo de estudo relativamente a Causas de Variação, tendências, comportamento natural e Capacidade do Processo.

Verificou-se que vários Limites de Especificação se encontravam longe da variação normal do processo, como é o caso do TOC e da Dureza Total. Alguns encontravam-se desajustados ao processo, como pH da Sala de Tratamento e a Temperatura do Sistema QUATTRO, cujo limite de especificação foi alterado de 15-30°C para 15-35°C, com modificação do limite de alerta para 20-30°C.

Durante o intervalo em estudo, ocorreram desvios microbiológicos que conduziram à implementação de medidas corretivas com a mudança do ponto de adição do bissulfito. Este *Change Control* alterou o comportamento e as especificações das válvulas C e D, pelo que os novos limites de alerta são apenas tentativos e os resultados nestas válvulas devem ser reavaliados após a obtenção de uma amostra de maior dimensão. O mesmo acontece relativamente às válvulas presentes nas unidades de Osmoses Inversas que, devido à substituição das

membranas no final dos anos em estudo, pode causar alteração na variação natural do processo e, posteriormente, uma necessidade de reavaliação dos seus limites.

O Sistema em causa encontra-se em funcionamento desde 2006, e as tendências dos parâmetros analisados estão dentro da tendência normal do processo. Destaca-se a diminuição da dispersão de resultados de pH e Cloro desde a implementação do *Change Control*, que acabou por afetar o comportamento de vários parâmetros. O TOC é um parâmetro com tendência linear, cujo novo limite de alerta de 40 ppb permite uma avaliação do intervalo habitual do processo. Após analisar os dados por intervalos de temperatura de 5°C, comprova-se que a condutividade varia com a temperatura e foi considerado um limite de alerta comum de 0,9 µS/cm. Na Contagem Microbiológica, também afetada pelo CC, foram definidos três limites de alerta, um de 50 CFU/ml para as válvulas do Sistema de Tratamento, outro de 20 CFU/ml para a Água Desionizada e um último de 5 CFU/ml para a Água para Injetáveis e Vapor.

A aplicação de novos Limites de Alerta permite uma maior atenção a causas de variações ou alterações no processo, conduzindo a uma resposta mais precisa e rápida. Caso algum valor exceda o limite de alerta, poderá aplicar-se avaliações e ações corretivas antes de ultrapassar o limite de ação e, assim, prevenir interrupções de produção e fabrico. Após a definição dos novos limites de alerta e ação, todos os procedimentos escritos para as análises mencionadas deverão ser revistos de forma a aplicar o exigido pelas GMPs.

A Capacidade do Processo foi também estudada para os vários parâmetros, permitindo uma avaliação dos limites inicialmente estabelecidos, assim como uma análise dos novos limites implementados para comprovar a sua conformidade com o processo e a tendência natural dos dados.

Como propostas de trabalho futuro, destaca-se a reavaliação dos limites de alerta afetados pela alteração no sistema. Para além disso, poderá ser estudada a pertinência das novas tecnologias para o Sistema de Tratamento de Águas para Fins Farmacêuticos, nomeadamente a Ozonização.

Deste modo, o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico e uma monitorização química e microbiana do processo permite uma análise cuidada do funcionamento do processo e garante a qualidade da Água para Fins Farmacêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] EMA. (2019). European Medicines Agency. European Medicines Agency. Obtido de: <https://www.ema.europa.eu/en> (Consultado a 06/03/2023)
- [2] U.S. Food and Drug Administration. (2021). U S Food and Drug Administration Home Page. Obtido de: <https://www.fda.gov/> (Consultado a 06/03/2023)
- [3] ICH. (2019). ICH Official web site: ICH. Obtido de: <https://www.ich.org/> (Consultado a 06/03/2023)
- [4] Infarmed. Obtido de: <https://www.infarmed.pt/> (Consultado a 06/03/2023)
- [5] World Health Organization. (2023). World Health Organization. Obtido de: <https://www.who.int/> (Consultado a 06/03/2023)
- [6] Hikma Pharmaceuticals Obtido de: <https://www.hikma.com/home/> (Consultado a 06/03/2023)
- [7] World Health Organization (WHO). (2011). WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 929, Forty-sixth report.
- [8] European Pharmacopoeia Online. Obtido de: <https://pheur.edqm.eu/home> (Consultado a 10/03/2023)
- [9] United States Pharmacopeia. (2019). Obtido de: <https://www.usp.org/> (Consultado a 10/03/2023)
- [10] European Commission. (2014). EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Official Journal of the European Communities, 4(January).

- [11] ICH Expert Working Group. (2005). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9. ICH Harmonised Tripartite Guideline, November.
- [12] International Council for Harmonisation. (2015). ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System. *European Medicines Agency*, 44
- [13] United States Pharmacopeia. (2014). <1231> Water for Pharmaceutical Purposes. United States Pharmacopeia National Formulary
- [14] Cheremisinoff, P.N. (1995). Handbook of Water and Wastewater Treatment Technology (1ª Edição). Routledge. <https://doi.org/10.1201/9780203752494>
- [15] Pharmaceutical Pure Water Guide. Veolia Water Technologies. Obtido de: https://www.veoliawatertech.com/sites/g/files/dvc3601/files/document/2021/03/Pure_Water_Guide_LR_2021_v08-US.pdf
- [16] Sinnott R. K.; Coulson J. M.; & Richardson J. F. (2005). Coulson & Richardson's Chemical engineering, Vol. 6, Chemical engineering design (4ª edição). Elsevier Butterworth-Heinemann.
- [17] QUATTROTM. Veolia. Obtido de: <https://www.veoliawatertechnologies.com/en/solutions/technologies/quattro> (consultado a 10/04/2023)
- [18] Sandle, T. (2017). Design and control of pharmaceutical water systems to minimize microbial contamination. *Pharmaceutical Engineering*. 37. 44-48.
- [19] Sandle, T. (2017). The problem of biofilms and pharmaceutical water systems. *American Pharmaceutical Review*, 20(7).
- [20] Medicines Agency, E. (2017). Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies. Obtido de: www.ema.europa.eu/contact
- [21] Pereira, Z.L. e Requeijo, J.G. (2008) Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos, 1ª edição., FCT-UNL, Lisboa
- [22] Velinovska Cadinaska, M., Popstefanova, N., Ilievska, M., Karadzinska, E., Davceva Jovanoska, M., & Glavas Dodov, M. (2019). Trending and Out-of-Trend results in pharmaceutical industry. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, 65(01). <https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2019.65.01.005>

- [23] Spiridonici, A. (2011). The use of statistical process control in pharmaceuticals industry. *Agronomy Series of Scientific Research*, 54(1).
- [24] Schneider, H., & Stamatis, D. H. (1996). Failure Mode and Effect Analysis: FMEA. Theory to Execution. *Technometrics*, 38(1). <https://doi.org/10.2307/1268911>
- [25] Sellappan, N., Nagarajan, D., & Palanikumar, K. (2015). Evaluation of risk priority number (RPN) in design failure modes and effects analysis (DFMEA) using factor analysis. *International Journal of Applied Engineering Research*, 10(14).
- [26] Sainani, K. L. (2012). Dealing With Non-normal Data. *In PM and R* (Vol. 4, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.013>
- [27] Mishra, P., Pandey, C. M., Singh, U., Gupta, A., Sahu, C., & Keshri, A. (2019). Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(1). https://doi.org/10.4103/aca.ACA_157_18
- [28] Öztuna, D., Elhan, A. H., & Tüccar, E. (2006). Investigation of four different normality tests in terms of type 1 error rate and power under different distributions. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 36. 171-176
- [29] Engineering Statistics Handbook. (2019). What are outliers in the data? Obtido de: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/prc/section1/prc16.html>
- [30] Métodos e fórmulas para Teste de outlier. Obtido de: <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/20/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/how-to/outlier-test/methods-and-formulas/methods-and-formulas/#grubbs-test-statistic> (Consultado a 20/08/2023)
- [31] Local Outlier Factor - an overview | ScienceDirect Topics. Obtido de: <https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/local-outlier-factor>
- [32] Glen, S. Z-Score: Definition, Formula and Calculation. Statistics How To. Obtido de: <https://www.statisticshowto.com/probability-and-statistics/z-score/> (Consultado a 20/08/2023)
- [33] Mohammed, M. A., Worthington, P., & Woodall, W. H. (2008). Plotting basic control charts: Tutorial notes for healthcare practitioners. *In Quality and Safety in Health Care* (Vol. 17, Issue 2). <https://doi.org/10.1136/qshc.2004.012047>
- [34] Control Chart Selection. Obtido de: <https://www.whatissixsigma.net/control-chart-selection/> (Consultado a 27/07/2023)

- [35] Mostafa E. Eissa. (2015). Shewhart Control Chart in Microbiological Quality Control of Purified Water and its Use in Quantitative Risk Evaluation. *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, 45–51. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/4/i1/87845>
- [36] APHA (2005) Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 21ª Edição, American Public Health Association, Washington DC. <https://doi.org/ISBN9780875532356>
- [37] What is Total Hardness? - Definition from Corrosionpedia. (2019). Obtido de: <https://www.corrosionpedia.com/definition/1104/total-hardness> (Consultado a 10/05/2023)
- [38] Abusallout, I., & Hua, G. (2016). Natural solar photolysis of total organic chlorine, bromine and iodine in water. *Water Research*, 92. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.01.047>
- [39] Hyprowira. (2020, July 8). 4 Factors Affecting PH | PT Hyprowira Adhitama. Obtido de: <https://hyprowira.com/en/blog/factors-affecting-ph> (Consultado a 21/05/2023)
- [40] FAQs: Water for Pharmaceutical and Analytical Purposes | USP. Obtido de: <https://www.usp.org/frequently-asked-questions/water-pharmaceutical-and-analytical-purposes> (Consultado a 19/06/2023)
- [41] A Guide to Total Organic Carbon Analysis. (2022, July 29). Obtido de: <https://www.evoqua.com/en-GB/blog/guide-to-total-organic-carbon-analysis/> (Consultado a 30/05/2023)
- [42] Schäfer, S. H., van Dyk, K., Warmer, J., Schmidt, T. C., & Kaul, P. (2022). A New Setup for the Measurement of Total Organic Carbon in Ultrapure Water Systems. *Sensors*, 22(5). <https://doi.org/10.3390/s22052004>
- [43] Neumeyer, M. (2020). Process Analytical Technology and Real-Time TOC Testing of Pharmaceutical Grade Water Systems *American Pharmaceutical Review*. Obtido de: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/567449-Process-Analytical-Technology-and-Real-Time-TOC-Testing-of-Pharmaceutical-Grade-Water-Systems/> (Consultado a 15/05/2023)
- [44] Root Cause Investigations for Pharmaceutical Water Systems. Obtido de: <https://www.beckman.pt/en/resources/reading-material/application-notes/root-cause-investigations-for-pharmaceutical-water-systems> (Consultado a 19/07/2023)

- [45] Godec, R., & Cohen, N. (2005). Automated Release of Water Using On-Line TOC Analysis and FDA Risk-Based cGMP, Inspection, and PAT Principles (Vol.25 No.1).
- [46] US EPA. (2012). 5.9 Conductivity | Monitoring & Assessment | US EPA. Obtido de: <https://archive.epa.gov/water/archive/web/html/vms59.html> (Consultado a 19/07/2023)
- [47] EudraLex. (2020). Annex 1: Manufacture of sterile products (Draft). *EU Commission*, December.
- [48] Ultraviolet (UV) Light | Water Purification Technology | ELGA Obtido de: <https://www.elgalabwater.com/technologies/ultraviolet> (Consultado a 30/07/2023)
- [49] Cold WFI - A Sustainable and Reliable Alternative for Producing High Purity Pharmaceutical Water. (2022, May 19). Veolia Water Technologies - North America. <https://www.veoliawatertech.com/en/publications/articles/cold-wfi-sustainable-and-reliable-alternative-producing-high-purity>
- [50] Annex 3 Production of water for injection by means other than distillation, (2020), *World Health Organization*. WHO Technical Report Series. <https://www.who.int/publications/m/item/trs-1025-annex-3-water-for-injection>
- [51] Interpret the key results for Normality Test. Obtido de: <https://support.minitab.com/en-us/minitab/21/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/how-to/normality-test/interpret-the-results/key-results/> (Consultado a 12/08/2023)
- [52] Transformar dados não normais. Obtido de: <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/21/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/normality/transform-nonnormal-data/> (Consultado a 12/08/2023)
- [53] Trends Identification and Analysis - GMP Journal. (2022) Obtido de: <https://www.gmp-journal.com/current-articles/details/trends-identification-and-analysis.html>
- [54] Farmacopeia Americana, USP Water for Pharmaceutical Purposes (1231)
- [55] ICH. (2009). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8 (R2). *ICH Harmonised Tripartite Guideline, 8* (August).
- [56] Teste de normalidade. Obtido de: <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/21/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/normality/test-for-normality/> (Consultado a 12/08/2023)

- [57] Métodos e fórmulas para Transformação de Box-Cox. Obtido de: <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/20/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/control-charts/how-to/box-cox-transformation/methods-and-formulas/methods-and-formulas/> (Consultado a 12/08/2023)
- [58] Control Agency, M. (2016). Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry. Obtido de: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.html>
- [59] Corrective and Preventive Actions (CAPA). (2023). U.S. Food and Drug Administration. Obtido de: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/corrective-and-preventive-actions-capa>
- [60] Gupta, B., Mishra, M., & Kothiyal, P. (2017). Validation of water system: A review. *Drug Invention Today*, 9(2), 13–18.
- [61] Sackstein, S. (2017). Microbiological Study of a New Design of PW/WFI Pretreatment and Production System.
- [62] Stucki, S., Schulze, D., Schuster, D., & Stark, C. (2005). Ozonization January/February 2005 *Pharmaceutical Engineering 1 Ozonization of Purified Water Systems*.
- [63] Toledo Thornton, M. (2013). *Pharmaceutical Waters Guide for Regulatory Compliance, Analysis and Real-Time Release* courtesy of Alliance Technical Sales.
- [64] Stanley, B. T. (2004) *Electrolytic Ozone Generation And Its Application In Pure Water Systems*.
- [65] Cohen, N., & Johnson B. L. (2017) *Performance & Validation of Ozone Generation for Pharma Water Systems*. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. Obtido de: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2017/performance-validation-ozone-generation-pharma-water>
- [66] European Pharmacopoeia 6.0 Water for injections (0169).
- [67] Riedewald, F. (1997). Biofilms In Pharmaceutical Waters. *Pharmaceutical Engineering*. 17. 8-19.
- [68] Sandle, T. (2021). An Anatomy Of A Contamination Control Strategy For Sterile Manufacturing. *GMP Review*. 25. 1-10.

- [69] Sandle, T. (2020) EUGMP Annex1-What the Final Draft Reveals.
- [70] *Case Study of Contaminated WFI in China - Redica Systems*. (2021, February 3). Redica.com. <https://redica.com/pharma-case-study-of-contaminated-wfi-in-china/>
- [71] Improving a Pharmaceutical Water System based on a Risk Analysis Approach. (2007). *Pharmaceutical Technology*, 31(11). Obtido de: <https://www.pharm-tech.com/view/improving-pharmaceutical-water-system-based-risk-analysis-approach>
- [72] Sharma M, Sharma A, Rb, S., & Aggarwal S. (2015). Validation of Purified Water System with Risk Based Approach-A Review. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)* V-4.
- [73] Bhattacharya, J. (2015). Quality Risk Management-Understanding and Control the Risk in Pharmaceutical Manufacturing Industry. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention* ISSN (Vol. 4).
- [74] Failure Mode and Effective Analysis (FMEA) For Purified Water Generation, Storage and Distribution System.
- [75] United States Pharmacopeia. (2014). <645> Water Conductivity. United States Pharmacopeia National Formulary
- [76] United States Pharmacopeia. (2014). <643> Total Organic Carbon. United States Pharmacopeia National Formulary
- [77] Nettleton, D., Vega, J., Mandadapu, L., Lavielle, A., Carol, M., & Rodriguez, I. (2022). Case Study: Water for Injection Plant AI-based Maintenance. ISPE. Obtido de: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/january-february-2022/case-study-water-injection-plant-ai-based>
- [78] World Health Organization, (2017) Fourth edition incorporating the first and second addenda Guidelines for drinking-water quality.
- [79] Okorie, D. O., Eleazu, C. O., & Akabuogu, O. W. (2015). Quality evaluation of commercially sold table water samples in Michael Okpara University of Agriculture, Umudike, Nigeria and surrounding environments. *Toxicology Reports*, 2, 904–907. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.05.016>
- [80] Does an autosampler glass vial influence the pH of your valuable sample? Obtido de: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/Technical-Notes/tn-21921-autosampler-glass-vial-ph-tn21921-en.pdf> (Consultado a 20/09/2023)

- [81] Pillai, S. A., Chobisa, D., Urimi, D., & Ravindra, N. (2016). Pharmaceutical Glass Interactions: A Review of Possibilities, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, Vol 8(2), 103-111
- [82] *International Organization for Standardization*. (2020). ISO 719:2020 - Glass — Hydrolytic resistance of glass grains at 98 °C — Method of test and classification

APÊNDICE: PARÂMETROS E ESPECIFICAÇÕES

A.1 Pontos de Amostragem

A Tabela A-1 apresenta detalhadamente a localização e descrição dos pontos de amostragem presentes no Sistema de Tratamento de Águas.

Tabela A-1 Identificação e Localização dos Pontos de Amostragem

	Sistema	Identificação das Válvulas	Localização de Pontos de Amostragem
Águas da Sala de Tratamento de Águas	Pré-Tratamento	A	Água do Processo
		B	Água Descalcificada
	QUATTRO 300	C	Depois do filtro duplo
		D	Depois da adição do bissulfito
		E	Depois da 1º RO
		F	Depois da 2º RO
		G	Depois da 3º RO
		H	Depois do sistema de Osmoses Inversas
		I	Depois do CEDI
		J	Água reciclada para o Tanque de Salmoura
	Loop	K	Depois da bomba de recirculação
		L	Água que vai para o <i>loop</i> - Destilada
	Gerador	M	Gerador de vapor puro

A.2 Especificações

As farmacopeias descrevem o teste da Condutividade através de três fases. Na primeira fase, o teste da Condutividade requer o cumprimento das especificações definidas na tabela A-2, de acordo com a temperatura (°C).

Tabela A-2 Limites de Especificação da Condutividade em função da Temperatura. Fonte: [75]

Temperatura (°C)	Limite Máximo de Condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

A purificação da água inicia-se com água de alimentação potável, que possui diretrizes e requerimentos prévios com especificações de qualidade, definidos pela WHO e apresentados na Tabela A-3

Tabela A-3 Limites máximos dos parâmetros analisados na Água Potável. Fonte: [78, 79]

Parâmetro	Limite máximo
pH	6,5-8,5
Cloretos (mg/l)	200
Turbidez (NTU)	10
Dureza Total (como CaCO ₃) (mg/l)	500
Cálcio (mg/l)	200
Sulfato (mg/l)	400
Nitrato (NO ₃) (mg/l)	50
NH ₃ -N (mg/l)	1,5
Magnésio (mg/l)	150
Sólidos Dissolvidos (mg/l)	2000
Sólidos suspensos (mg/l)	150

APÊNDICE: TESTES DE NORMALIDADE

Todos os parâmetros foram sujeitos a Testes de Normalidade, com recurso ao Software Minitab, de modo a determinar quais parâmetros seguiam uma Distribuição Normal ou Não Normal. A tabela B-1 apresenta o *p-value* obtido no teste de normalidade para cada parâmetro e a respetiva Distribuição (Normal ou Não Normal) que seguem. As Figuras B-1 a B-8 apresentam o Teste de Normalidade obtido através do Minitab.

Tabela B-1 Tipo de Distribuição seguida por cada parâmetro e respetivo *p-value*. Parte 1/2

Parâmetro /Válvula	<i>p-value</i>	Distribuição
pH Pré-Tratamento	$p < 0,005$	Não Normal
Condutividade M QUATTRO	$p < 0,005$	Não Normal
Condutividade P QUATTRO	$p < 0,005$	Não Normal
Temperatura QUATTRO	$p < 0,005$	Não Normal
Condutividade DIW	$p < 0,005$	Não Normal
Condutividade WFI	$p < 0,005$	Não Normal
Condutividade DST	$p < 0,005$	Não Normal
Dureza Total Válvula A	$p = 0,055$	Normal
Dureza Total Válvula B	$p < 0,005$	Não Normal
Cloro Válvula A	$p < 0,005$	Não Normal
Cloro Válvula C	$p < 0,005$	Não Normal
pH Válvula A	$p < 0,005$	Não Normal
pH Válvula B	$p < 0,005$	Não Normal
pH Válvula C	$p = 0,013$	Não Normal
pH Válvula D	$p = 0,445$	Normal
pH Válvula E	$p < 0,005$	Não Normal

Tabela B-1 Tipo de Distribuição seguida por cada parâmetro e respetivo *p-value*. Parte 2/2

Parâmetro /Válvula	<i>p-value</i>	Distribuição
pH Válvula F	p<0,005	Não Normal
pH Válvula G	p<0,005	Não Normal
pH Válvula H	p<0,005	Não Normal
pH Válvula I	p<0,005	Não Normal
pH Válvula J	p<0,005	Não Normal
pH Válvula K	p<0,005	Não Normal
pH Válvula L	p<0,005	Não Normal
pH Válvula M	p<0,005	Não Normal
pH Válvula N	p<0,005	Não Normal
pH Válvula O	p<0,005	Não Normal
pH Válvula P	p<0,005	Não Normal
TOC	p<0,005	Não Normal

Parâmetros de Controle Diário:

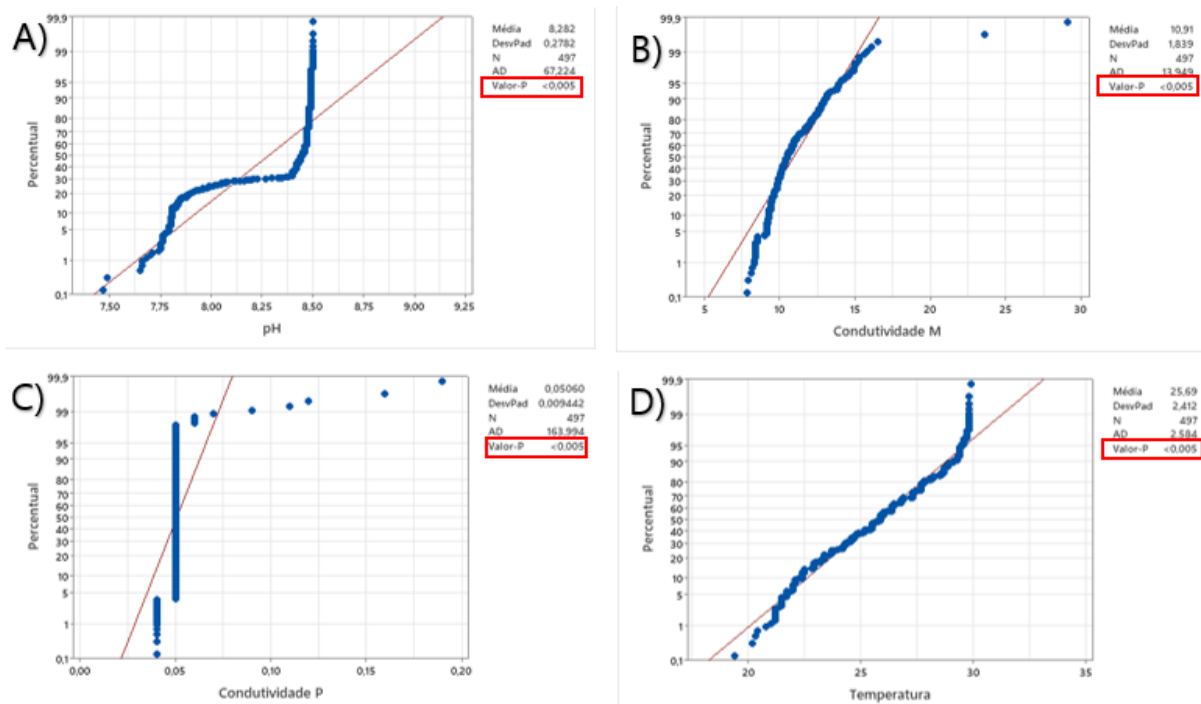


Figura B-1 Teste de Normalidade aos parâmetros do Controle diário do Pré-tratamento e sistema de produção de água desionizada (DIW), onde A-Parâmetro de pH; B- Condutividade M; C- Condutividade P; D- Temperatura

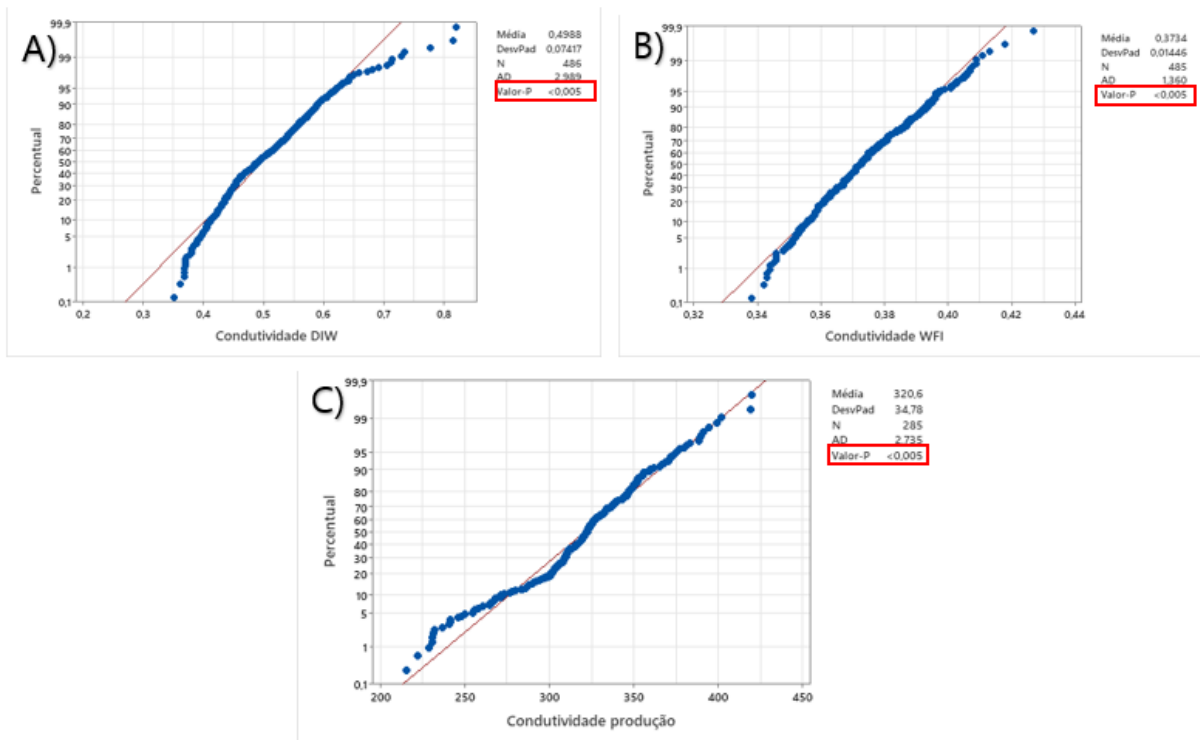


Figura B-2 Teste de Normalidade aos parâmetros Controlo diário do armazenamento de DIW e WFI e sistema de distribuição, onde A-Condutividade DIW; B- Condutividade WFI; C- Condutividade DST;

Parâmetros de Análises Químicas:

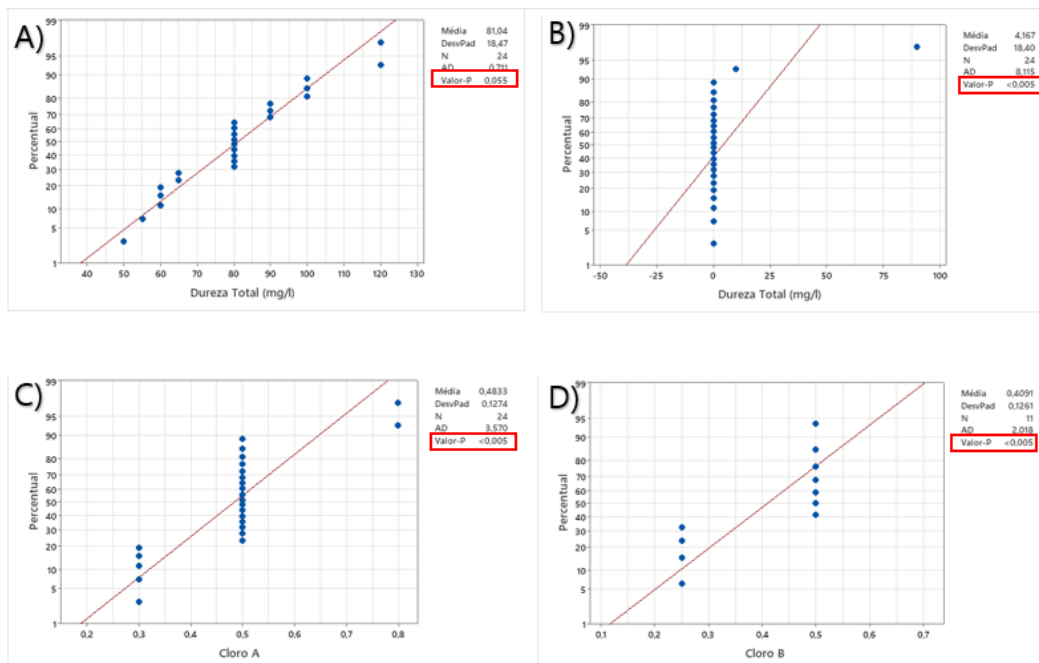


Figura B-3 Teste de Normalidade a Dureza Total e Cloro nos anos de 2021 e 2022 onde A-Dureza Total para a válvula A; B-Dureza Total para a válvula B; C- Cloro para a válvula A; D- Cloro para a Válvula C

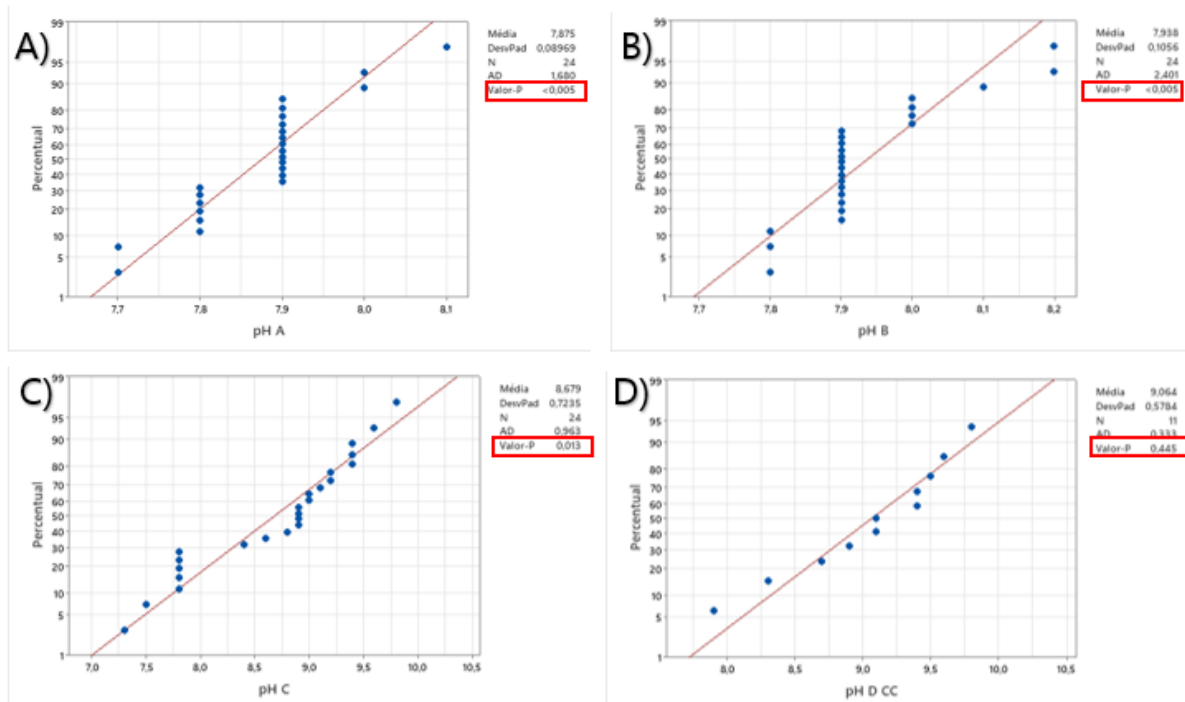


Figura B-4 Teste de Normalidade ao pH no Pré-Tratamento, onde A- pH da Válvula A; B- pH da Válvula B; C- pH da Válvula C; D-pH da Válvula D

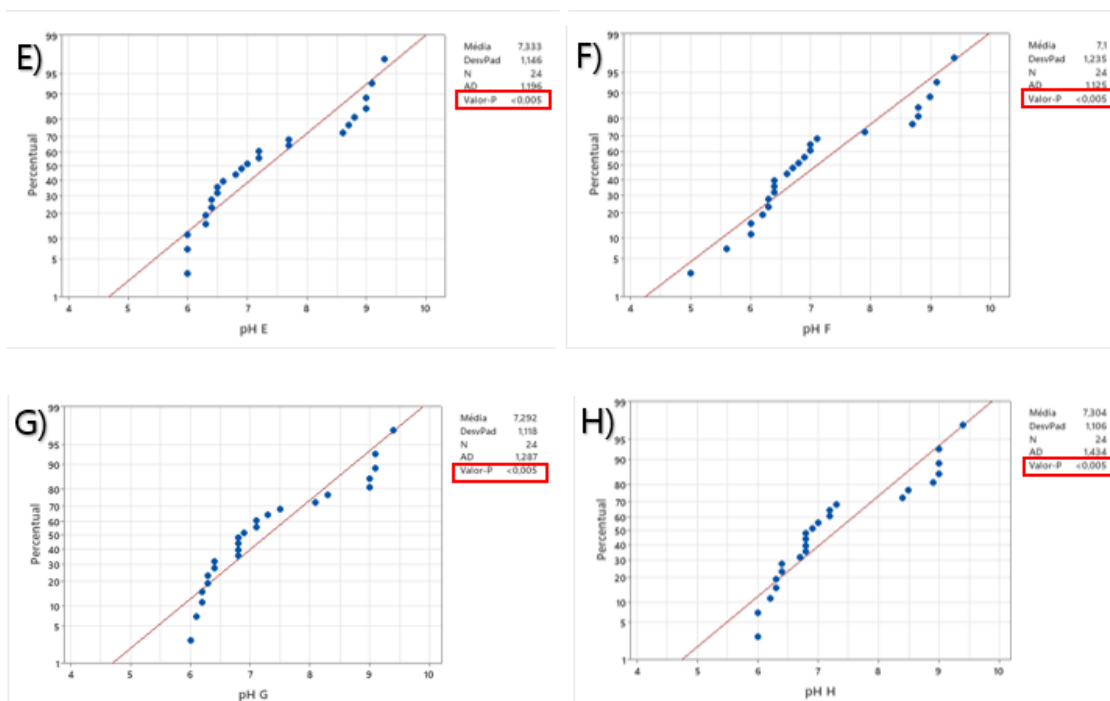


Figura B-5 Teste de Normalidade ao pH para o sistema de Osmoses Inversas; ; E- pH da Válvula E; F-pH da Válvula F; G-pH da Válvula G; H-pH da Válvula H

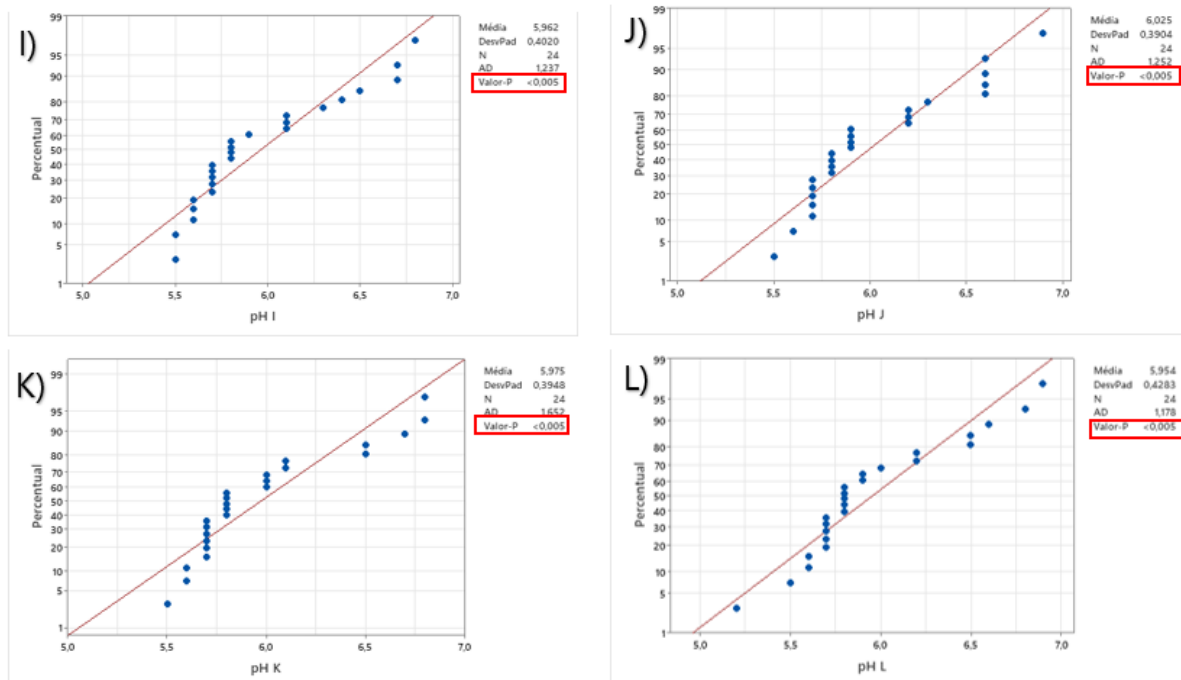


Figura B-6 Teste de Normalidade ao pH de Água desionizada no Sistema de Tratamento de Águas, onde I- pH da Válvula I; J- pH da Válvula J; K- pH da Válvula K; L- pH da Válvula L

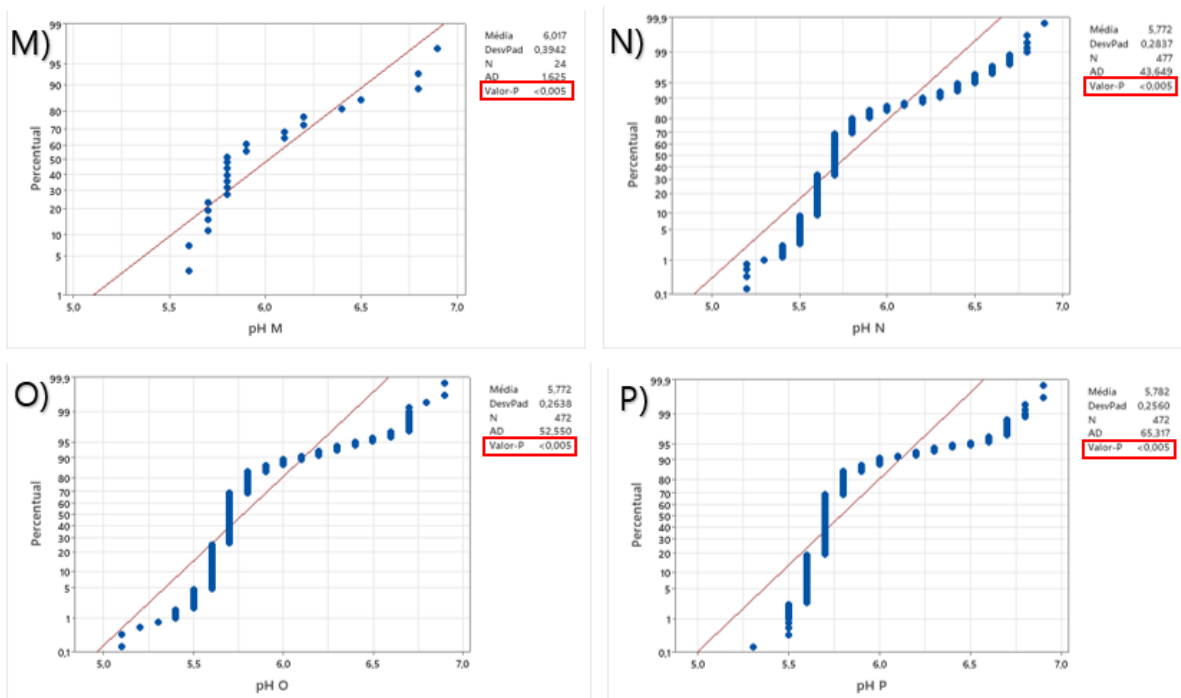


Figura B-7 Teste de Normalidade pH de Água desmineralizada em cada linha de produção; M- Válvula M; N- pH da Válvula N Linha 1; O- pH da Válvula O Linha 2; P- pH da Válvula P Linha 3

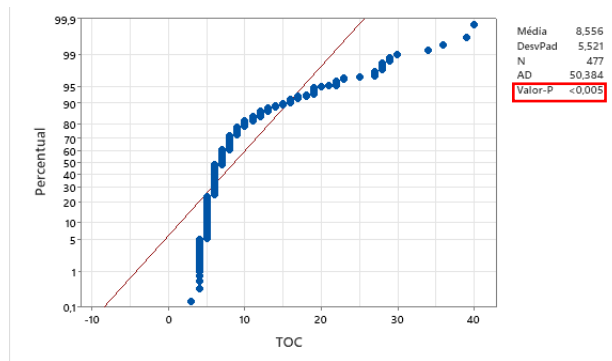


Figura B-8 Teste de Normalidade ao TOC



2023

ANA SIMÕES

ANÁLISE DE TENDÊNCIAS NO SISTEMA DE TRATAMENTO DE ÁGUA PARA FINS FARMACÉUTICOS