



Validação De Sistemas Computadorizados

SISTEMAS DE VALIDAÇÃO TÉRMICA NA
AMÉRICA DO SUL

Autor: Emerson Aparecido Miguel-Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2582-1182> – 15/11/2021

Palavras-chave: Validação, Boas Práticas de Fabricação, Segurança, Sistemas computadorizados

Resumo

Mundialmente existe a preocupação constante com a produção de fármacos e medicamentos, para os países da América do Sul, as agências de saúde de cada país são as responsáveis por emitir os requisitos básicos de inspeção sanitária nas várias etapas de produção, controle e distribuição de medicamentos. Através dos compêndios emitidos em todos os países observa-se o uso de práticas seguras para desenvolvimento das atividades que atestam a segurança dos medicamentos em prol da proteção aos pacientes. Mais especificamente, as atividades denominadas **validação e qualificação**, precisam desenvolver em diversas esferas o passo a passo para atestar a conformidade dos processos, equipamentos e sistemas. A validação dos sistemas computadorizados, VSC, faz parte desta cadeia de atividades as quais podemos incluir os sistemas utilizados para a prática de validação térmica. Tais sistemas contam, para desenvolvimento do processo de validação, com normas e guias internacionais os quais auxiliam os profissionais envolvidos a trilharem um caminho seguro para validar esses sistemas de apoio crítico. Contar com fornecedores conhecedores de suas atribuições no desenvolvimento de softwares que possam proteger informações confidenciais e ainda capazes de promover atividades complementares baseados em ciência é fundamental para que as empresas compreendam e tenham total controle destes sistemas durante todo o ciclo de vida. O presente trabalho traz informações importantes para formação dos profissionais da atividade de VSC, assim como aponta as contribuições das agências reguladoras de alguns países da América do sul. Através de descrições específicas das principais etapas, fundamentos, classificação de software e hardware e ainda do impacto dos sistemas de validação térmica sobre a tomada de decisão durante as atividades de validação térmica, buscou-se tornar claro que se trata de uma atividade de suma importância na proteção do paciente e na sobrevivência do negócio.

Introdução

Em toda América do sul, assim como no restante do mundo, a preocupação e cuidado com a produção de fármacos e medicamentos é constante. Diversos órgãos regulatórios e seus profissionais se esforçam para trilhar caminhos que balizem a metodologia regulatória

contribuindo para que os processos possam assegurar uma menor variabilidade, maior segurança e ainda melhor qualidade do produto final com máxima proteção ao paciente, nesse sentido, todas as agências veem aprimorando suas metodologias regulatórias e sistemáticas de inspeção, a fim de contribuir com estes objetivos e de certa forma elevar o mercado sul-americano para globalização também na produção farmacêutica, a qual, já influenciada pelas diretrizes de multinacionais norte-americanas, europeias e asiáticas, contribuem com a migração dos melhores conceitos internacionais de inspeção e auditorias. Diante de tais desafios, entra em cena diversas ferramentas de garantia da qualidade farmacêutica, as quais ajudam a padronizar os processos, a metodologia de comprovação da eficácia e segurança ou ainda desenvolvem métodos que auxiliam nas tomadas de decisões. No Brasil, a agência reguladora das boas práticas de fabricação, ANVISA, ressalta que essas ferramentas são amplamente utilizadas para validar um processo, uma metodologia, um procedimento de limpeza e ainda qualificar os diversos equipamentos utilizados (ANVISA IN47, 2019). Desta forma a atividade de validação tem por definição ser a prova documentada de que, qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema operam e funcionam corretamente e que a sua execução leva aos resultados esperados (ANVISA RDC 301, 2019).

O presente artigo avaliou e sintetizou, alguns dos requisitos de boas práticas de fabricação em alguns países da América do Sul, tais como Argentina (ANMAT), Chile (ANM), Colômbia (INVIMA), Brasil (ANVISA) e Peru (ANM) através dos compêndios dos órgãos regulatórios em cada um deles e visa contribuir com a comunidade farmacêutica e seus profissionais, para o desenvolvimento da metodologia de validação em sistemas informatizados ou computadorizados quanto ao uso de sistemas ou instrumentos para atividade específica de validação térmica. Os sistemas informatizados ou computadorizados, que são todos e quaisquer sistemas que inclui a entrada de dados, o processamento eletrônico e a saída de informações a serem utilizadas para relatórios ou controle automático, também requerem atenção especial, sendo considerados sistemas de apoio crítico e possuem documentos específicos para que os profissionais possam seguir (ANMAT 3602, 2018, ANVISA RDC 301, 2019, ANM 021-2018-AS, 2018 e INVIMA 1160, 2016).

A VSC, como normalmente é chamada a Validação de Sistemas Computadorizados, passou a ter aspectos próprios sob o olhar da Instrução Normativa 43 da ANVISA (Brasil), que “Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos” e possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação relacionadas aos sistemas computadorizados do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, (PIC/S, do inglês Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos em adição a RDC 301 (2019). Este tema é amplamente desenvolvido pela ANMAT (Argentina) apontando as tratativas a serem seguidas no Anexo VI do guia nacional de boas práticas de fabricação. Desde janeiro de 2008 a ANMAT (Argentina) e janeiro de 2021, a ANVISA (Brasil) integram o PIC/S, iniciativa internacional de inspeção de boas práticas farmacêuticas tendo 54 membros participantes. Dentre as recomendações descritas em seus compêndios, cita-se a obrigatoriedade de confirmação da validação dos sistemas computadorizados fornecidos para serem utilizados nos diversos processos e com atividades incluídas nas etapas de qualificação dos processos de validação. A figura 1 demonstra a representatividade do PIC/S no mundo e sua participação na América do Sul, a qual conta até o momento com Argentina e Brasil como países membros.

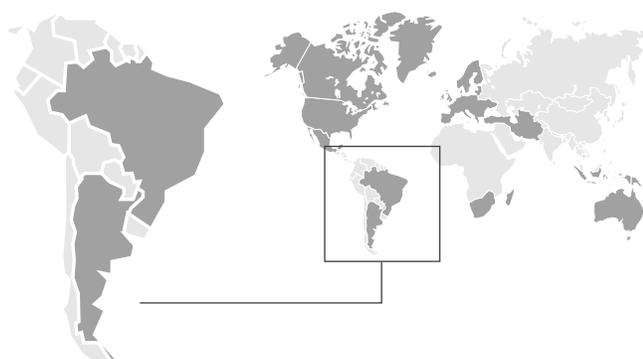


Figura 1 – Países membros do PIC/S no mundo com foco na América do Sul

Atividades específicas de qualificação de desempenho em equipamentos são largamente desenvolvidas com uso de recursos computacionais e de instrumentação, utilizados para coleta de dados, cálculos estatísticos e ainda geração de relatórios detalhados sobre grandezas físicas mensuradas no interior de equipamentos que

possuem a finalidade de transformar, promover reações, limpar, desinfetar, esterilizar, acondicionar, incubar ou ainda congelar etc. A prática de qualificar o desempenho destes equipamentos, também conhecida como validação térmica, como globalmente é mais conhecida, monitoram além da temperatura no interior dos equipamentos e/ou ambientes, a pressão, a umidade relativa do ar, a intensidade de luz etc., sendo todas estas grandezas associadas em sua maioria a equipamentos térmicos como demonstrado na figura 2. Segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas, ABNT, essa atividade específica na indústria ganhou força há décadas e o mercado dispõe atualmente de instrumentos altamente sofisticados, com grande precisão, seguros e protegidos contra ajustes que invalidariam os resultados mensurados (ABNT NBR 16.328, 2014).



Figura 2 – Exemplo de equipamentos térmicos a serem qualificados
Fonte: Kaye, istockphoto

Desta forma, instrumentos dotados de hardware, firmware e software, se enquadrariam nos requisitos de algumas agências reguladoras sul-americanas para que também passem pela atividade de validação, pois possuem impacto direto nos processos industriais, de controle, armazenamento ou transporte dos produtos, sendo reconhecidos como sistema de apoio crítico, pois quando utilizados nas etapas de qualificação dos equipamentos, confirmam ou não, se o processo é seguro, auxiliando com participação vital na decisão da liberação de uso dos equipamentos desafiados. A escolha de instrumentos oriundos de fornecedores conhecedores das necessidades da prática farmacêutica, que desenvolveram seus dispositivos levando em consideração a seriedade na qual os processos necessitam é funda-

mental para um grande grau de confiança em todas as etapas as quais os instrumentos estão envolvidos.

A prática de validação térmica, de maneira geral, além de obrigatoriamente estar em grande número nos processos farmacêuticos (a tabela 1 demonstra exemplos de equipamentos validados termicamente, processo e grandezas a

serem mensuradas), indiscutivelmente contribuem para menor variabilidade no processo, maior segurança e ainda melhor qualidade do produto final, contudo é fundamental que o fornecedor saiba desenvolver, no que tange suas responsabilidades, documentos comprobatórios que permitam a observância do cumprimento de todas as etapas exigidas na atividade de VSC.

Equipamento	Processo	Etapas de envolvimento	Grandeza mensurada
Cadeia fria (câmaras frias, refrigeradores, freezers)	Acondicionamento de matéria prima, reagentes, produtos acabados	Produção (formulação), controle de qualidade, distribuição	Temperatura
Câmaras de estabilidade/ fotoestabilidade	Acondicionamento de produto acabado ou parcialmente produzido sem a embalagem final	Controle de qualidade	Temperatura, umidade relativa, intensidade de luz
Tanques e reatores	Mistura, reações	Produção (formulação), esterilização	Temperatura
Esterilizadores (autoclaves)	Esterilização, descontaminação, tratamento térmico	Produção (formulação), controle de qualidade e etapa final (produto acabado)	Temperatura, pressão
Estufas de incubação	Incubação, crescimento	Controle de qualidade	Temperatura
Liofilizadores	Liofilização, esterilização	Produção (formulação)	Temperatura e pressão
Estufas e túneis de esterilização a seco/ despirogenização	Esterilização, despirogenização	Produção, controle de qualidade	Temperatura
Banho-maria	Incubação, tratamento térmico	Controle de qualidade	Temperatura

Tabela 1 – Exemplo de aplicação de validação térmica em equipamentos da indústria farmacêutica

Fundamentos e etapas da VSC de um sistema de validação térmica

A ANMAT (Argentina) através da disposição 3602/2018 em seu anexo VI, dispõe sobre os requisitos básicos que avaliam os riscos, o pessoal envolvido, fornecedores dos sistemas e serviços, assim como cada etapa a ser comprovada quando se utiliza sistemas computadorizados como parte das atividades reguladas pelas Boas Práticas de Fabricação. A ANVISA (Brasil) através do Guia n°33 busca contribuir com o entendimento de todas as etapas a serem desenvolvidas para uma VSC. Em ambos os documentos, estes dois países tem o objetivo de internalizar o conteúdo do guia da ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) “GAMP5”, o qual está na versão 5 publicada em 2008. O ISPE fundado em 1980

por membros da indústria norte americana, hoje possui participantes do mundo inteiro, podendo os países sul-americanos usufruírem de suas contribuições, sendo o GAMP 5 documento base para entendimento da VSC. A interação dos usuários e os vários níveis de operação com os sistemas computadorizados, é ainda afirmado pela integração com o PIC/S, mais especificamente através do guia PI 011-3, de setembro de 2007. Por fim, outra referência muito relevante para a questão, é o 21 CFR part 11 do FDA (Food and Drug Administration), o qual afirma que os registros eletrônicos e as assinaturas eletrônicas são tratados da mesma forma que os registros em papel e as assinaturas manuscritas. As empresas reguladas com quaisquer documentos ou registros em formato eletrônico devem cumprir o regulamento, sendo este ponto descrito nos documentos da resolução 1160

da INVIMA (Colômbia) e no item 5.66, seção V (sistemas de apoio crítico) do Decreto Supremo 021-2018-AS da ANM (Peru) como pontos em destaque devido à preocupação com o acesso, manipulação, rastreabilidade de dados confidenciais e assinaturas eletrônicas ao se fazer uso dos sistemas computadorizados. A tabela 2 descre-

ve os principais documentos abordados para uma VSC avaliados neste artigo, porém ressalta-se o fato de que não foi possível investigar se no continente sul-americano existem outros documentos de impacto neste processo e que poderiam contribuir para melhoria da prática apontada em VSC.

Documento	Título	Publicação	Órgão/País
3602/2018 (DI-2018-3827-APN-ANMAT	Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano	19/04/2018	ANMAT/Argentina
Exento 159	Actualiza norma técnica n° 127, nominada "norma técnica de buenas prácticas de manufactura", aprobada por decreto n° 28 exento, de 2012	11/04/2013	MS-ANM/Chile
1160	Resolución 1160 de 2016. Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos: Principios Fundamentales	10/04/2016	INVIMA/Colômbia
021-2018-AS	Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos	20/08/2018	ANS-ANM/Peru
Guia n° 33	Guia para validação de computadorizados	14/04/2020	ANVISA/Brasil
IN43	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos	21/08/2019	ANVISA/Brasil
PI 011 3	Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments	25/09/2007	PIC's/Suíça
21 CFR part 11	Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application	08/2003	FDA/EUA
GAMP 5	A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems	02/2008	ISPE/EUA

Tabela 2 – Referências avaliadas para o desenvolvimento de VSC nos países sul-americanos

Os conceitos chaves de uma VSC para início e envolvimento com as diversas atividades e etapas podem ser:

- » **Entendimento do Processo e do Produto:** As referências se preocupam que o usuário tenha pleno domínio, baseado em ciência, do processo e do produto ao qual está envolvido, somente assim será possível preparar os documentos iniciais para tomadas de decisões na hora de escolher um sistema para prática de validação térmica;
- » **Abordagem do ciclo de vida dentro dos sistemas de gerenciamento da qualidade:** É necessário realizar atividades de modo sistemático desde a concepção do sistema até sua aposentadoria, e ainda esperasse que à medida que é adquirido maior conhecimento sobre o sistema durante a sua utilização, seja permitido a melhoria contínua do processo e do sistema. A figura 3 demonstra as principais fases do ciclo de vida de um sistema computadorizado, apontando as principais etapas. OICH (International Council for Harmonisation), entidade mundialmente reconhecida por contribuições de harmonização em processos farmacêuticos em mais de 25 anos de existência, também pode contribuir a entender o passo a passo de um ciclo de vida através do guia Q12 (ICH Q12), sendo uma referência de grande valor para ampliar o campo de visão de maneira macro aos processos.

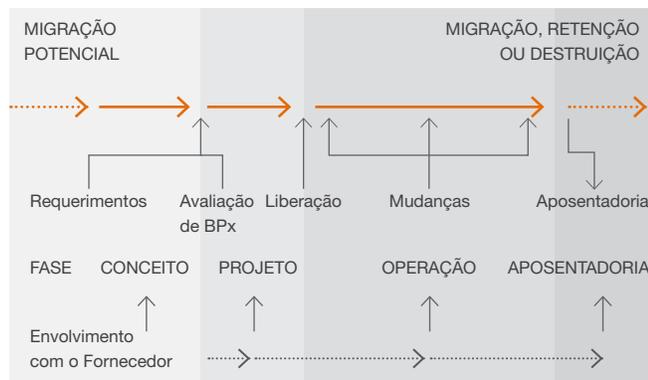


Figura 3 – As fases do ciclo de vida de um sistema computadorizado
Fonte: Guia nº 33 ANVISA.

- » **Atividades escalonáveis do ciclo de vida:** devem ser desenvolvidas de maneira a garantir a segurança do paciente, qualidade do produto e integridade dos dados coletados pelo sistema de validação térmica, e ainda pontos como complexidade do sistema versus sua inovação, avaliação do fornecedor e impacto do sistema nos negócios são pontos complementares;

- » **Aproveitamento do envolvimento do fornecedor:** As empresas devem selecionar os fornecedores dos sistemas de validação térmica com atenção especial, pois estes fornecedores poderão ajudar no desenvolvimento inicial das etapas, desde os requisitos do usuário, na etapa de gestão de riscos. A competência e a confiança sob o fornecedor devem ser consideradas elementos essenciais durante a seleção do produto, reforçando desta forma a importância de uma boa parceria em toda a atividade.
- » **Gestão de risco de qualidade baseada em ciência:** uma vez que atualmente este item é largamente aplicado na indústria segundo a disposição 3602/2018 da ANMAT (Argentina) e a RDC 301/2019 da ANVISA (Brasil), ele será abordado com mais detalhes a seguir, desta forma contextualiza-se neste momento em um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos associados aos processos os quais o sistema de validação térmica irá conduzir resultados para tomadas de decisões. O GAMP 5, por ser uma ferramenta qualitativa de análise de gerenciamento que contribui de maneira ímpar como ponto fundamental para o desenvolvimento de uma análise de risco quanto ao impacto direto ou indireto, dados armazenados, entendimento quanto aos componentes do sistema de validação térmica, porém ressaltasse que a divisão das tarefas com uma equipe multidisciplinar e colaboração mútua em todas as esferas da hierarquia da empresa são peças essenciais para alcance do objetivo principal.

Abordagem do Gerenciamento / Gestão de Risco

Uma vez que este tema contribui para outros pontos do processo em questão, dedicasse maior contextualização pela relevância de seu uso. Sendo assim, a análise de risco pode ser definida como um conjunto de perguntas para avaliar a probabilidade de um efeito adverso acontecer por um agente, seja ele, físico, químico, biológico, processos industriais, tecnologia, processo natural, etc., e qual a severidade desses efeitos, analisando também que podem ocorrer não só perda de produção, mas também efeitos adversos relacionados à saúde, a doenças e, até mesmo, à morte, do colaborador ou cliente/paciente (MOLAK, 1997).

O ICH Q9, indicado na disposição 3602/2018 da ANMAT (Argentina), estruturou a avaliação do risco necessária em todas as atividades de fabricação, em cada etapa. A indús-

tria farmacêutica através dos sistemas de qualidade, deixa em evidência que a gestão do risco à qualidade é um componente valioso para que se tenha uma gestão de qualidade eficaz e isso não se exclui os sistemas utilizados para atividade de validação térmica. Entende-se que risco é a combinação da probabilidade de um dano ocorrer, a severidade que esse dano poderá causar e a facilidade ou não de detecção. No entanto, o caminho para inserção dessa análise é complexo, devido ter que alcançar um entendimento compartilhado entre diversas partes interessadas porque o que pode ser provável e grave para um, não necessariamente será para o outro, e dispor ou não de ferramentas para detectá-lo, por esse motivo deve ser bem avaliado por um comitê específico e multidisciplinar.

Em todo ciclo de vida das instalações, equipamentos, processos e medicamentos, deve ser abordado o gerenciamento de risco em referência ao impacto que individual e coletivamente têm sobre a qualidade do produto final (ANVISA RDC 301). Comumente a análise de risco é usada, com a aplicação da ferramenta FMEA (sigla em inglês para Failure Mode Effects Analysis), ou seja, Análise de Modo de Falha e Efeitos. O FMEA pode ser compreendido como uma metodologia sistemática que permite identificar potenciais falhas de um sistema, projeto e/ou processo com o objetivo de minimizar ou eliminar os riscos associados antes que tais falhas aconteçam (BASTOS, 2006). ICH Q9 apresenta diversas ferramentas que individual ou combinadas ajudam a identificar, conter, mitigar e controlar os riscos potenciais e que devem ser aplicadas para avaliar um sistema de validação térmica.

Atividades produtivas têm, por natureza, algum tipo de risco associado ao processo, podendo impactar em maior ou menor escala a qualidade, segurança e eficácia do produto final, os quais como indicados tem impacto direto através das decisões aceitas com base nos resultados dos monitoramentos realizados pelos instrumentos de validação térmica. Qualquer risco e/ou desvio da qualidade que possa ocorrer em qualquer etapa da produção, deve ser contido, mitigado e controlado, mesmo que nunca tenha ocorrido. Para todo risco que envolver a qualidade do produto, proteção do meio-ambiente, a saúde do operador e/ou paciente, torna-se imprescindível sua identificação, avaliação, comunicação e controle para mitigação.

Dentro de todas estas perspectivas de controle e gerenciamento de risco, assumimos que seja vital estender essa questão para a abordagem da validação térmica associan-

do e fundindo às ferramentas disponíveis, pois uniremos todas as pontas deste tão complexo, extenso, detalhado e interligado caminho de produção, distribuição e dispensação de medicamentos, todos com o objetivo maior de salvar vidas. Sendo assim, fica perceptível que a atividade de validação térmica, com uso de sistemas computadorizados disponíveis no mercado, inicia seu processo de validação, antes mesmo da visualização de suas ferramentas operacionais, pois caso não seja possível assegurar que o sistema cumpra com todos os pontos abordados pela análise de risco, seu uso será inviável.

Principais etapas para VSC de um sistema de validação térmica

As principais etapas apontadas nos compêndios avaliados, as quais contribuirão para obtenção da segurança a respeito do funcionamento de um sistema de validação térmica, os quais são exemplificados na figura 4, podem ser, mas não limitadas tão somente a:



Figura 4 – Sistemas de validação térmica | Fonte: Kaye

- » **Qualificação do desenho ou de projeto (QbD ou QP):** Documento destinado a comprovar que instalações, sistemas e equipamentos novos ou remodelados foram desenvolvidos e desenhados em correspondência as boas práticas de fabricação e que são convenientes ao seu propósito projetado. Esse se aplica quando instalações, sistemas e equipamentos não tenham sido construídos no momento de sua avaliação, de maneira que se pode prevenir a nível documental e não a nível físico;
- » **Especificação dos requisitos do usuário (ERU):** Documento destinado a conter a especificação para equipamentos, instalações, utilidades, sistemas (em geral) e obviamente sistemas de validação térmica. Este documento pode ser complementado, chamado

- ou incluído em uma “especificação funcional” do sistema;
- » **Plano mestre de validação (PMV):** Documento destinado a conter toda a estratégia para a atividade de VSC e contém pelo menos os pontos objetivo, responsabilidades, descrição do sistema e interfaces, estratégia de validação e escopo, procedimento e premissas, critérios de aceitação, programa de controle de mudanças, programa para tratamento de desvios, manutenção do status de validado e ainda o gerenciamento da documentação. O sistema de validação térmica deve ser contemplado neste documento;
 - » **Análise de risco (AR):** como abordado anteriormente, tem papel fundamental, sendo considerado por alguns profissionais como uma das fases mais importantes do processo de VSC;
 - » **Especificação técnica funcional (ETF):** Contém os dados específicos de funcionamento do sistema, nesta etapa é apontado com mais detalhes os componentes integrantes do sistema alvo e necessário para prática de validação térmica;
 - » **Qualificação de instalação (QI):** Consiste na verificação documentada de que o sistema como instalado, cumpre com o projeto aprovado e as recomendações de seu fabricante. Este documento comumente é desenvolvido pelo fornecedor do sistema de validação térmica;
 - » **Qualificação de operação (QO):** Consiste na verificação documentada de que o sistema desempenha suas funções como planejado dentro dos intervalos de operação pré-estabelecidos. A exemplo da QI é comumente desenvolvida pelo fabricante do sistema de validação térmica;
 - » **Qualificação de desempenho (QD):** Consiste na verificação documentada de que o sistema desempenha suas funções efetivamente e reproduzivelmente de acordo com as especificações aprovadas, porém para um sistema de validação térmica, o qual não tem o papel de participar de um processo de transformação na cadeia produtiva, seu desenvolvimento é considerado por muitos profissionais como sendo necessário somente acompanhar seu uso em processos de rotina, por um curto período pré-determinado, sem qualquer adição aos testes já executados na QO, o que pode confundir quanto ao seu propósito ou ainda ser desconsiderado das etapas de VSC. O fabricante do sistema de validação térmica pode contribuir na definição dos testes e período de avaliação para desenvolvimento deste item, porém normalmente o usuário final é quem define a estratégia a ser utilizada com base em sua rotina de validação e equipamentos disponíveis;
 - » **Matriz de rastreabilidade:** Documento desenvolvido para que os requisitos sejam endereçados e rastreáveis às respectivas especificações de projeto/funcionais e suas verificações. Há nesta atividade o foco nos aspectos críticos para segurança do paciente, qualidade do produto e integridade dos dados. A exemplo do PMV também deve contemplar o sistema de validação térmica;
 - » **Inventário:** Documento tipo planilha que integra todos os sistemas utilizados na indústria com informações sobre área responsável, versão, status da VSC, entre outros pontos disponíveis;
 - » **Relatório final:** Como todas as atividades da qualidade em uma indústria farmacêutica, um relatório conclusivo sobre a VSC deve ser emitido e controlado pelo sistema da qualidade farmacêutica. Os itens constantes no relatório podem ser, análise de risco, protocolos de testes, desvios, avaliação dos resultados encontrados, controle de mudanças, matriz de rastreabilidade, anexos ou adendos para demonstração de dados comprobatórios dos testes usados como evidências da execução, referências utilizadas, tais como manuais do fabricante, guia, documentos técnicos em geral.
- Em outros compêndios como o Exento 159 da ANM (Chile) de abril de 2013, encontramos no Apêndice 5 do Anexo 1 as seguintes etapas para VSC e que devem também ser aplicadas para sistemas de validação térmica:
- » Especificação do sistema
 - » Especificação do funcionamento
 - » Segurança
 - » Cópias de segurança
 - » Validação (hardware e software)
- Neste documento, o Instituto de Saúde Pública do Ministério da Saúde Chileno, desenvolve alguns dos principais itens apontados neste trabalho com riqueza de detalhes úteis para cumprimento das boas práticas para VSC.
- Como demonstrado, diversas áreas e profissionais se unem no desenvolvimento da VSC, a responsabilidade pode ser compartilhada ou de exclusividade do usuário dentro da indústria, porém o envolvimento do fornecedor é essencial para testes e comprovações as quais a empresa que está adquirindo o sistema de validação térmica não possui acesso. Desta forma sugere-se através da figura 5, que um fluxograma sintetizando as etapas, sequências e

ainda responsabilidades seja criado para melhor visualização do envolvimento de todos os integrantes.

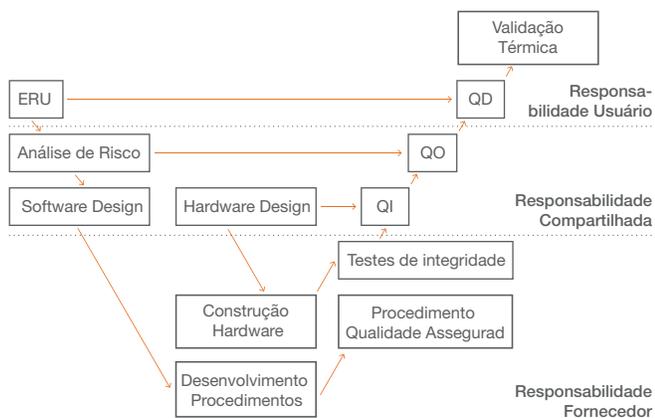


Figura 2 – Fluxograma sugerido das etapas de desenvolvimento e controle de VSC para sistemas de validação térmica para indústria farmacêutica

Classificação dos sistemas computadorizados

Para este trabalho abordaremos os softwares categorias 3, 4 e 5, “produtos não-configurados”, “produto configurados” e ainda de “aplicações customizadas”, hardwares categorias 1 e 2, “componentes padrão de hardware” e “componentes customizados embutidos de hardware”, dos sistemas computadorizados extraídos do GAMP 5, as quais foram simplificadas a seguir:

» **Software categoria 3 – Produtos não-configurados:** Considerado por muitos a categoria dos sistemas de validação térmica, essa categoria é apontada como softwares com funções de prateleira utilizado de maneira geral. Nesta modalidade o software não pode ser configurado para uma possível customização do usuário, porém em um sistema de validação térmica talvez tenha uma função que possa ser considerada configurável, a qual está relacionada com cálculos de letalidade para ciclos de desinfecção, esterilização e despirogenização. Isso porque os sistemas de validação térmica são desenvolvidos para atender uma gama de processos desta natureza e o usuário deve receber treinamento específico para desenvolvimento desta atividade que é largamente aplicada na área hospitalar, alimentos e farmacêutica. A tratativa com essa

categoria se resume em uma abordagem simplificada do ciclo de vida, a avaliação do fornecedor deve ser baseada no gerenciamento de risco, os requisitos do usuário são desenvolvidos com foco nos aspectos fundamentais de utilização. Não há necessidade de especificações funcionais e de projeto e a verificação consiste em uma única fase de testes, contudo procedimentos operacionais padrão e treinamento devem ser desenvolvidos, assim como análise de risco, qualificação de instalação, operação e desempenho. Um fornecedor/fabricante como a “Kaye” (uma empresa Amphenol Advanced Sensors), detentora de grande expertise no desenvolvimento de sistemas de validação térmica e que agrega mundialmente contribuições importantes com desenvolvimento de software segundo normas técnicas internacionais de grande impacto, apresenta mais a seguir, atributos de comprovação documental tal que, faz deste sistema um forte candidato a também se enquadrar na categoria 4, onde os níveis de exigência para o sistema são maiores.

- » **Software categoria 4 – Produtos configurados:** Como o próprio nome sugere, nesta categoria a indústria farmacêutica pode configurar o sistema para um processo de negócio específico, portanto as especificações funcionais e de projeto são necessárias, mas podem ser oriundas do fabricante, porém a empresa regulada deve dispor de completa documentação que assegure a rastreabilidade das especificações funcionais e seus respectivos testes. A abordagem do ciclo de vida e avaliação do fornecedor com base no risco, assim como a demonstração de seu sistema de gerenciamento da qualidade se faz necessário, explicando o porquê os sistemas da linha Kaye atenderiam a estes requisitos, uma vez que existem documentos que suportem esse enquadramento. Testes para demonstrar sua aplicação conforme projetada em ambiente de testes e de produção com base no risco são desenvolvidas, assim como procedimento para manutenção do atendimento e adequação ao uso e gerenciamento dos dados.
- » **Software categoria 5 – Aplicações customizadas:** São produtos desenvolvidos especificamente para indústria farmacêutica, portanto todos os níveis de documentações e testes são aplicáveis, o que torna essa atividade mais complexa que as demais categorias.

- » **Hardware categoria 1 – Componentes padrão de hardware:** A maioria dos hardwares utilizados pelas indústrias farmacêuticas se enquadram nessa categoria, assim como os sistemas de validação térmica. Os componentes do hardware padrão deve ser documentados incluindo detalhes acerca do fornecedor, o qual, para a atividade de validação térmica é o responsável direto pela manutenção e assistência técnica durante o tempo de vida útil do produto. Nesta categoria, gerenciamento da configuração e controle de mudanças devem ser desenvolvidos pelo usuário.
- » **Hardware categoria 2 – Componentes customizados embutidos de hardware:** Os sistemas da categoria 5 para softwares normalmente possuem hardwares os quais se enquadram nessa categoria e nesta atividade são aplicáveis além dos controles da categoria 1 uma especificação de projeto (EP/DS) sendo sujeitos a teste de aceitação, uma auditoria no fornecedor para desenvolvimento do hardware customizado, além de gerenciamento da configuração e controle de mudanças.

Importância e Impacto da VSC de um sistema de validação térmica

Ao avaliar os documentos envolvidos na atividade de VSC, buscamos observar se os sistemas de validação térmica necessitam do desenvolvimento de todos os pontos discutidos ao longo deste trabalho ou ainda se conseguem atender, e ao estudar as atividades desenvolvidas por empresas como a Kaye encontramos todos os caminhos que suportam o necessário para elevar a importância destes sistemas com documentações robustas e detalhadas suficientemente para demonstrar a segurança dos processos envolvidos, deixando para trás uma época em que planilhas, dúvidas sobre os dados de rastreabilidade, falta de controle do uso por parte dos usuários e ainda dúvidas sobre a integridade dos dados coletados sondavam a rotina de todos profissionais e autoridades regulatórias. Desta forma, além da demonstração de precisão, repetibilidade e adequação instrumental para medições nos diversos ambientes e equipamentos supra citados na prática de validação térmica, os sistemas precisam assegurar às autoridades regulatórias que os mesmos são passíveis de controle e proteção das informações valiosas sobre os processos avaliados e ainda que possuem base documental, conforme tabela 3, que suportem que todos os pontos vitais nesta prática foram corretamente desenvolvidos e testados antes da liberação de uso do sistema.

Item	Documento	Abordagem do documento
1	Documentos de controle de qualidade	Controle de documentos da qualidade, políticas e implementação, certificação de qualidade
2	Procedimentos de desenvolvimento	Controle de design e gerenciamento de projeto e especificações funcionais
3	Procedimentos de garantia de qualidade	Procedimento de plano de teste e caso de testes de garantia da qualidade
4	Documentos de liberação	Documentos de liberação, certificação de garantia de qualidade do produto e demais informações sobre o produto
5	Documentação de teste de garantia da qualidade	Documentos de testes funcionais de todos os componentes do sistema (software/hardware/firmware)
6	Protocolo de qualificação de instalação	Plano de testes de instalação indicados ao usuário final
7	Protocolo de qualificação de operação	Plano de testes operacionais indicados ao usuário final
8	Documentos referência de validação	Compilado de todos os documentos indicados anteriormente

Tabela 3 – Documentos integrantes do desenvolvimento da VSC da Kaye

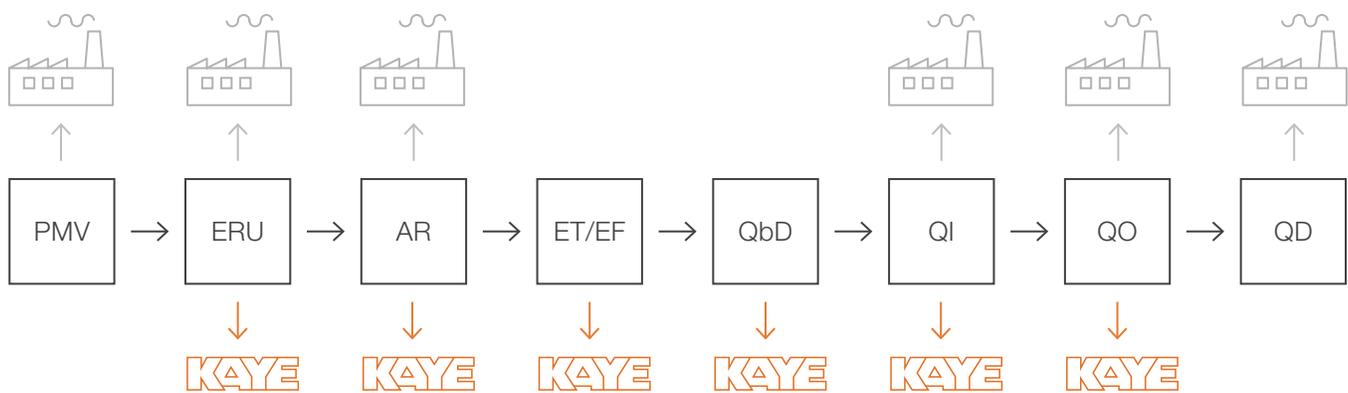
Os diversos passos a serem cumpridos podem e devem ter a participação do fornecedor do sistema de validação térmica, desta forma, a figura 6 ilustra em quais documentos e atividades, de maneira mais específica, se fazem necessário o envolvimento do fornecedor do sistema de validação térmica, seja em parceria com a indústria ou de maneira individual por parte do fornecedor ou da indústria, que baseado em ciência, possui participação fundamental neste processo de desenvolvimento de documentos que suporte em uma das cada atividades apontadas:

- » PMV – Plano mestre de validação
- » ERU – Especificação de requisitos do usuário
- » AR – Análise de risco
- » ET/EF – Especificação técnica e especificação funcional
- » QbD – Qualificação do Desenho

- » QI – Qualificação de instalação
- » QO – Qualificação de operação
- » QD – Qualificação de desempenho

Outro ponto a se discutir neste processo é que há uma necessidade muito importante também na precisão de mensuração destes instrumentos, os quais podem favorecer ou não, processos com graves desvios caso não possuam o nível correto de assertividade em suas leituras.

A esse requisito a norma técnica da associação Brasileira de Normas Técnicas, ABNT (Brasil), em seu documento NBR 16.328 de 2014, aponta o erro máximo de todos os componentes envolvidos nos sistemas validação térmica quando usam sensores de temperatura e ainda o erro máximo obtido durante a calibração de pressão e umidade. Essa especificação deve ser respeitada conforme tabela 4.



Responsabilidade da indústria farmacêutica Responsabilidade do fornecedor do sistema de validação térmica

Figura 6 – Atividades para VSC do sistema de validação térmica e a participação dos responsáveis pelo desenvolvimento dos documentos em conjunto ou individualmente

Grandeza mensurada	Tipo de dispositivo	Erro admissível pela NBR 16.328	Observações
Temperatura	Termopares tipo T	0,3°C	Erro total (junta fria, conversor analógico digital, linearidade, meio térmico e padrão de medição de trabalho de temperatura)
Umidade	Transmissores de umidade tipo capacitivo	3% UR	Transmissor deve ser calibrado em malha
Pressão	Transmissores de sinal em volts ou miliamperes	0,8% do fundo de escala na faixa de 4kPa a 100kPa	Transmissor deve ser calibrado em malha

Tabela 4 – Especificação técnica para sensores dos sistemas de validação térmica

Para processos críticos como esterilização e despirogenização, o não atendimento destes itens pode resultar em uma catástrofe imensurável devido a seu impacto na aprovação de etapas de produção parcial ou terminal de injetáveis, as quais, possuem entre os critérios de aceitação, os resultados de cálculos de letalidade, F0 e/ou FH (cálculos matemáticos para estipular o nível de morte dos microrganismos - F0, ou nível de destruição de endotoxinas - FH) apontados em normas técnicas como a ISO 17.665-1:2006 e a ISO 20.857:2010.

Esses valores, caso estejam errados devido a erro ou imprecisão em sua leitura influenciam negativamente na tomada de decisões, pois a conversão realizada através da leitura de temperatura para o F0 ou FH são fortemente impactadas por erros de calibração ou ainda falta de especificação técnica para essa finalidade. A tabela 5 demonstra o impacto no cálculo de F0 e FH levando-se em consideração erros de leitura de até 1°C para processos de esterilização a vapor ou calor seco com base nas orientações das normas técnicas citadas.

Temperatura de referência para esterilização a vapor	Letalidade, F0 acumulada (minutos)	Leitura com 1°C de erro	Erro no cálculo de letalidade, F0 acumulado (minutos)	Temperatura de referência para esterilização calor seco	Letalidade, FH acumulada (minutos)	Leitura com 1°C de erro	Erro no cálculo de letalidade, FH acumulado (minutos)
121,1°C	1,00	122,1°C	1,26	160°C	1,00	161°C	1,12
121,1°C	2,00	122,1°C	2,52	160°C	2,00	161°C	2,24
121,1°C	3,00	122,1°C	3,78	160°C	3,00	161°C	3,37
121,1°C	4,00	122,1°C	5,04	160°C	4,00	161°C	4,49
121,1°C	5,00	122,1°C	6,29	160°C	5,00	161°C	5,61
121,1°C	6,00	122,1°C	7,55	160°C	6,00	161°C	6,73
121,1°C	7,00	122,1°C	8,81	160°C	7,00	161°C	7,85
121,1°C	8,00	122,1°C	10,07	160°C	8,00	161°C	8,98
121,1°C	9,00	122,1°C	11,33	160°C	9,00	161°C	10,1
121,1°C	10,00	122,1°C	12,59	160°C	10,00	161°C	11,22
Erro total percentual na letalidade			25,90%	Erro total percentual na letalidade			10,87%

Tabela 5 – Simulação de erro de leitura de 1°C em sistemas de validação térmica para cálculos de F0 em processos de 10 minutos de exposição

Conclusão

Se torna claro ao avaliar os documentos orientativos e regulamentares em todo mundo, em principal nos países sul-americanos, que os sistemas de validação térmica necessitam se adequar as práticas de VSC devido a seu apoio a processos críticos e ao impacto na tomada de decisões quando participam no monitoramento e na liberação de equipamentos utilizados nas várias esferas na produção de fármacos e medicamentos. Decisões críticas são estabelecidas através dos resultados destes instrumentos que são governados por complexos softwares. As etapas de VSC devem ser conhecidas pelos responsáveis desta atividade assim como dos usuários dos sistemas, os quais contribuem em determinadas etapas desta atividade. Os fundamentos da VSC, assim como o domínio em automação de processos, nas categorias de softwares e nas exigências regulatórias vigentes são imprescindíveis. Como complemento o gerenciamento de risco deve avaliar itens como ciclo de vida, rastreabilidade, plano mestre de validação, inventário de sistemas computadorizados, requerimentos dos usuários, seleção dos fornecedores e especificações funcionais e de projeto.

Um papel importante nesse processo é apontado também quanto ao fornecedor do sistema de validação térmica, o qual deve ser eficiente, eficaz e demonstrar alto grau de parceria e confiança ofertando um produto com o atendimento a integridade de dados, com plena confiabilidade na coleta e nos registros, para que a segurança do paciente, baseado em ciência seja estabelecido. A base documental do fornecedor pode prover a empresa a sustentação equivalente a uma auditoria nas instalações do fornecedor, o que se torna difícil em boa parte das situações, mas que pode ser comprovada por este suplemento adequadamente desenvolvido.

Existem processos na atividade de validação térmica que possuem grande grau de complexidade, como esterilização e despirogenização entre outros, e são altamente impactados pela precisão ou imprecisão dos instrumentos de medição, desta forma, estes sistemas podem influenciar nos resultados das análises conclusivas e atingir negativamente a qualidade do produto final, caso não tenham a especificação correta, prejudicando assim os negócios e colocando em risco a saúde dos pacientes.

Referências

- ABNT NBR 16.328:2014. Esterilização de Produtos para Saúde – Procedimento de ensaios para medição de temperatura, pressão e umidade em equipamentos.
- ARGENTINA. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano de 19 de abril de 2018 – 3602/2018.
- BASTOS, A. L. A. FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) como ferramenta de prevenção da qualidade em produtos e processos – uma avaliação da aplicação em um processo produtivo de usinagem de engrenagem. Fortaleza, 2006.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 301 N° 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN N°43, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de medicamentos.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN N°47, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmacautica-2013-pic-s>. Acesso em: 06/06/2021
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Validação de Sistemas Computadorizados. Guia n° 33/2020 – Versão 1.
- CHILE. ANM. Instituto de Salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos. Norma Técnica Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos. Exento 159 de 11 de abril de 2013.
- COLOMBIA. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Resolución 1160 de 2016. Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos: Principios Fundamentales.
- FDA. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records/ Electronic Signatures – Scope and Application. August 2003.
- ISPE. GAMP 5 – A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. 2008.
- ICH Q9. Quality Risk Management. 09 de November de 2005.
- ICH Q12. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle management. 20 de November de 2019.
- ISO 17.665-1:2006. Sterilization of health care products - Moist heat Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
- ISO 20.857:2010. Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
- Kaye Instruments. <https://www.kayeinstruments.com/en/about-us/information/kaye-amphenol>. Acesso em: 12 de julho de 2021.
- MOLAK, V. Fundamentals of Risk Analysis and Risk Management. Boca Raton: Lewis Publishers, 1997.
- PERU. ANM. Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Decreto Supremo 021-2018-AS de 20 de agosto 2018.
- PIC/S. Guidance on Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments (PI 011-3). September 2007. (disponível em <http://www.picscheme.org>)