

A VALIDAÇÃO DE EMBALAGENS DESTINADAS AO ACONDICIONAMENTO DE PRODUTOS ESTÉREIS

Daniela Menegueli Moreira de Paula e Silva

Validação é o mecanismo utilizado para assegurar que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente conduza aos resultados esperados (WHO, 2007). É um procedimento documentado para obtenção, registro e interpretação dos resultados que demonstrem que o processo originará produtos em conformidade com as especificações predeterminadas (ISO 11607-1, 2006). Segundo NOLAN (2004), o processo de validação de embalagens destinadas ao acondicionamento de produtos médicos estéreis deve abordar:

- os requisitos e a aplicação da embalagem;
- a interação entre as pessoas e os equipamentos envolvidos na fabricação da embalagem;
- a resistência que a embalagem deve possuir;
- os efeitos do tratamento (por exemplo, a esterilização) sobre o desempenho da embalagem;
- o manuseio e o armazenamento da embalagem.

Os pontos mencionados são estabelecidos na fase de desenvolvimento da embalagem e devem ser assegurados durante todas as etapas do processo de fabricação. O Manual de Sistemas da Qualidade para Dispositivos Médicos do *U.S. Food & Drug Administration* – FDA estabelece que os fornecedores podem testar os materiais e disponibilizar ao fabricante um certificado de conformidade de acordo com as especificações solicitadas, que poderá ser aceito como documento no processo de validação após a qualificação do fornecedor (FDA, 2009). No entanto, a validação da embalagem final cabe ao fabricante que, além de qualificar os equipamentos, deve desenvolver, qualificar e monitorar os processos de fabricação (NOLAN, 2004).

De modo geral há dois tipos de validação: uma evidenciada através de ensaios (validação prospectiva) e outra baseada na análise do histórico (validação retrospectiva), no entanto a segunda não é aplicável para produtos estéreis (WHO, 2007). A validação da embalagem envolve dois aspectos distintos: a validação do projeto da embalagem desenvolvida e a validação do processo de fabricação. A primeira evidencia que o projeto atende ao uso pretendido e a segunda garante que o processo resulte em um produto que atende às especificações (FDA, 2009).

Para embalagens destinadas ao acondicionamento de produtos estéreis para saúde, os mecanismos para garantir que o material e/ou sistema de barreira estéril apresentem condições de produção compatíveis com o uso pretendido estão contidos na norma ISO 11607-1 (2006) *Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*, que especifica os atributos básicos para uma ampla variedade de materiais e sua interação com dispositivos médicos, desenhos de embalagem, métodos de esterilização e formas de distribuição; define as atividades para qualificar os processos utilizados na fabricação e montagem do produto final; auxilia na seleção de ensaios e fornece critérios que podem ser utilizados na avaliação do sistema de embalagem.

A norma ISO 11607-2 (2006) *Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes* trata da validação do sistema de embalagem e fornece alguns exemplos de processos que devem ser validados como: formação e selagem de *blisters* rígidos, flexíveis, envelopes e bobinas; processos automatizados de formação, preenchimento e selagem etc.

O Guia de Garantia da Qualidade para Farmacêuticos da *World Health Organization* (WHO) estabelece que a validação deve possuir protocolos escritos que devem contemplar no mínimo: objetivos, responsável e local do estudo; descrição dos procedimentos operacionais padrão (POPs) a serem seguidos; equipamentos, padrões e critérios para processos e produtos relevantes; tipo de validação; processos e/ou parâmetros contemplados; amostragem, ensaios e requisitos de monitoramento, assim como critérios de aceite para avaliação dos resultados (WHO, 2007).

Devido ao grande número de combinações e a conseqüente inviabilidade de avaliar todas as possibilidades, é usualmente empregado o conceito do pior caso (*worst case*), de forma que o processo de validação se torne praticável. Segundo o Guia da WHO (2007) o pior caso é definido como:

“Uma condição ou conjunto de condições que abrangem os limites superiores e inferiores do processamento para parâmetros operacionais e condições, definidas nos POPs, que representam a maior chance de falha do produto ou processo, quando comparado com as condições ideais.”

O pior caso deve ser determinado pelo fabricante levando em consideração as diferentes aplicações do produto, dimensões da embalagem, área de selagem, tipo de seladora, condições de selagem etc. Uma vez definido, é necessário determinar os ensaios que serão realizados para garantir o processo de fabricação da embalagem. A norma ISO 11607-1 (2006) sugere uma série de ensaios que podem ser utilizados para avaliar o desempenho da embalagem, entre eles: pressão interna, penetração de solução colorida, detecção de gás, vazamento a vácuo, força de selagem, simulação de transporte, barreira microbiana.

O *World Forum for Hospital Sterile Supply* – WFHSS desenvolveu um Guia de Orientação para Validação do Processo de Selagem, baseado na norma ISO 11607-2 (2006), que tem o objetivo de auxiliar os fabricantes neste processo desmembrando os requisitos mais importantes que devem ser validados. Este guia sugere a avaliação de três características fundamentais para garantir a manutenção da segurança e desempenho da embalagem: impermeabilidade a bactérias, procedimento de esterilização, faixa de temperatura e processo de selagem. Embora diversos ensaios possam ser realizados para evidenciar estas condições, para que se tornem financeiramente viáveis, os mais comumente realizados são os de integridade da selagem, resistência à tração da termosselagem e barreira microbiana, sendo que os métodos selecionados devem estar de acordo com as características da embalagem para obter os resultados esperados.

Embora não haja legislação nacional específica que regulamente a validação de embalagens destinadas ao acondicionamento de produtos estéreis, o setor usualmente é auditado pela Anvisa segundo requisitos estabelecidos para produtos farmacêuticos. A Resolução RE nº 560, de 2 de abril de 2002, estabelece a realização de estudos de estabilidade e tem sido aplicada nas auditorias do processo de validação na área de embalagens estéreis para produtos para saúde. Os estudos de estabilidade acelerada estão contemplados na norma ISO 11607-1 (2006) e permitem estabelecer o período de vida útil do produto, devendo ser acompanhados de estudos em tempo real com realização de ensaios na condição inicial e nos períodos predeterminados, conforme o período a ser avaliado. Embora esta resolução seja utilizada como diretriz para a realização de estudos em tempo real, para a realização de estudos de estabilidade acelerada é utilizada a norma ASTM F1980 – 07 (2011) *Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices*, específica para o tipo de produto em questão.

Embora complexo, o processo de validação, além de assegurar que o produto terá seu uso final de acordo com as condições previstas, melhora a eficiência da fabricação, reduz custos, evidencia a qualidade do produto aumentando a satisfação dos clientes e atendendo aos aspectos regulatórios vigentes. O CETEA tem auxiliado o setor neste processo através da realização de estudos de estabilidade acelerada de acordo com a norma ASTM F1980 – 07 (2011) desde 2006, incluindo os ensaios para caracterização da integridade da termosselagem conforme metodologia baseada na norma ASTM E499/E499M-11 e caracterização da resistência à tração da termosselagem de acordo com a norma ASTM F88/F88M-09 e poderá ampliar sua atuação, em atendimento à demanda do mercado.

REFERÊNCIAS

AMERICAN INTERNATIONAL. **ASTM F 1980-07 (Reapproved 2011)**: standard guide for accelerated aging of sterile barrier systems for medical devices. Philadelphia, 2007. 8p.

AMERICAN INTERNATIONAL. **ASTM E 499/E499M-11**: standard practice for leaks using the mass spectrometer leak detector in the detector probe mode. Philadelphia, 2011. 6 p.

AMERICAN INTERNATIONAL. **ASTM F 88/F 88M-09**: standard test method for seal strength of flexible barrier materials. Philadelphia, 2009. 11 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 560, de 2 de abril de 2002. Guia para a realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 abr. 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/560_02re.htm>. Acesso em: 02 abr. 2012.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 11607-1**: packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems. Switzerland, 2006. 24 p.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 11607-2**: packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes. Switzerland, 2006. 11 p.

NOLAN, P. J. Sterile medical device package development. In: KUTZ, Myer (Ed.). **Standard handbook of biomedical engineering and design**. [s.l.]: McGraw-Hill, 2004. Chapter 23, p. 23.1-23-34. Disponível em: <http://server0.unhas.ac.id/tahir/BAHAN-KULIAH/BIO-MEDICAL/NEW/HANBOOK/23_Sterile_Medical_Device_Package_Development.pdf>. Acesso em: 02 abr. 2012.

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Medical devices**: process validation. Disponível em: <<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/QualitySystemsRegulations/MedicalDeviceQualitySystemsManual/ucm122664.htm>>. Acesso em: 28 mar. 2012.

WORLD FORUM FOR HOSPITAL STERILE SUPPLY. **Guideline for the validation of the sealing process according to DIN EN ISO 11607-2**. WFHSS: 2008 (revision 01). Disponível em: <http://www.wfhss.com/html/educ/recommendations/sealing-process-validation-guideline_en.pdf>. Acesso em: 02 abr. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality assurance of pharmaceuticals**: a compendium of guidelines and related materials. V. 2. Good manufacturing practices and inspection. 2nd ed. Geneva: WHO, 2007. 409 p. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2012.