

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



PAULA CACCIARI CARDOZO PORTO

REQUALIFICAÇÃO DE PERFORMANCE DO SISTEMA DE ÁGUA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Rio de Janeiro

2017

PAULA CACCIARI CARDOZO PORTO

**REQUALIFICAÇÃO DE PERFORMANCE DO SISTEMA DE ÁGUA EM
UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientador: Prof. Olivar Silvestre Santos Filho

Rio de Janeiro

2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

P839r Porto, Paula Cacciari Cardozo

Requalificação de performance do sistema de água em uma indústria farmacêutica. / Paula Cacciari Cardozo Porto. – Rio de Janeiro, 2017.

vi, 67 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Olivar Silvestre Santos Filho.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2017.

PAULA CACCIARI CARDOZO PORTO

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Olivar Silvestre Santos Filho

BANCA EXAMINADORA

Olivar Silvestre Santos Filho, Especialista em Controle de Qualidade, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos. **Orientador.**

Damásio Daniel de Lima Santos, Mestre em Ciências da Engenharia, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos.

Ivaneide Alexandre Pereira Brandão, Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos.

Mario Celso Pagotto, Mestre em Química, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos.

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por me guiar em minha jornada e sempre presente na minha vida e nos momentos mais difíceis

Ao meu orientador, **Prof. Olivar Silvestre Santos Filho**, pelos ensinamentos, paciência, apoio e por ter aceitado me orientar.

Aos meus irmãos **Raphael** e **Leandro**, pelos conselhos e paciência nessa etapa muito importante na minha vida. Sem vocês com certeza não teria conseguido. Obrigada pelo apoio e torcida em todas as minhas conquistas. Amo vocês!

Aos meus pais **Rachel** e **Sebastião**, por me ensinarem valores importantes para a vida toda. Vocês são meus exemplos de vida. Um agradecimento especial ao meu pai, que não está mais entre nós, mas adoraria estar presente nessa etapa especial da minha vida e tenho certeza que estaria muito orgulhoso de mim. Saudades eternas!

Ao meu marido **Guilherme**, por me fazer sentir tão amada! Obrigada por ser um excelente companheiro, por me apoiar na realização do meu sonho. Obrigada pelos nossos momentos felizes. Te amo!

Aos meus **familiares** pelo apoio, torcida e carinho.

RESUMO

A água para o uso farmacêutico é um elemento de suma importância para a Indústria Farmacêutica, pois está presente na maioria dos produtos, diretamente como veículo e composição em formas farmacêuticas líquidas, até mesmo, indiretamente, como na limpeza de equipamentos e materiais. O uso da água consiste numa etapa crítica do processo produtivo, uma vez que é um excelente meio susceptível a contaminação química e biológica. Portanto, faz-se necessário a Validação de Sistemas de Água para assegurar a qualidade do produto final, exigência da RDC 17/2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. O objetivo deste trabalho é a requalificação de Sistema de Tratamento e Distribuição de Água Purificada, após modificações de local de instalação, pré-tratamento, sanitização, automação e aumento de 2 pontos no *loop* de distribuição. Essa validação consiste de 3 fases. Os testes foram realizados em 6 pontos de água, sendo 2 pontos de água potável e 4 pontos de água purificadas distribuídos pela fábrica. Toda a metodologia foi baseada na Farmacopéia Brasileira, 5ª Edição e Americana (USP, 36ª Edição). Foram realizadas análises físico-químicas e microbiológicas, cujos testes são: pH; cloro livre; ensaio de cloreto; dureza total; determinação de ferro; sólidos totais; condutividade; substâncias oxidáveis; acidez e alcalinidade; contagem de micro-organismos viáveis; coliformes fecais e totais e *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente. Os resultados obtidos comprovam que o sistema de água purificada obtida pela técnica de osmose reversa atendeu as especificações e requisitos exigidos pela legislação e compêndios oficiais, conferindo ao sistema um alto grau de confiabilidade e reprodutibilidade na geração de água para o uso farmacêutico a qual se destina. Para finalizar a validação, é necessário que sejam realizadas as análises por um ano a fim de compilar resultados frente às variações sazonais da água.

Palavras-chave: água purificada, osmose reversa, validação, controle físico químico, controle microbiológico.

ABSTRACT

Water for pharmaceutical use is a very important element for the Pharmaceutical Industry, as it is present in most products, directly as a vehicle and composition in liquid pharmaceutical forms, even indirectly, as in the cleaning of equipment and materials. The use of water is a critical step in the production process, because some types of microorganism may proliferate in water treatment components and in the storage and distribution systems. It is an excellent medium susceptible to chemical and biological contamination. Therefore, it is necessary to validate Water Systems to ensure the quality of the final product, requirement of RDC 17/2010, which provides for Good Manufacturing Practices of Medicines. The objective of this work is the requalification of Purified Water Treatment and Distribution System, after modifications of installation site, pretreatment, sanitization, automation and increase of 2 points in the distribution loop. This validation consists of 3 phases. The tests were carried out in 6 water points, 2 points of drinking water and 4 points of purified water distributed by the factory. All the methodology was based on the Brazilian Pharmacopoeia, 5th Edition and Americana (USP, 36th Edition). Physicochemical and microbiological analyzes were performed, whose tests are: pH; Free chlorine; Chloride test; Total hardness; Determination of iron; total solids; conductivity; Oxidizable substances; Acidity and alkalinity; Count of viable microorganisms; Fecal and total coliforms and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively. The results obtained prove that the purified water system obtained by the reverse osmosis technique met the specifications and requirements required by the legislation and official compendiums, giving the system a high degree of reliability and reproducibility in the generation of water for the pharmaceutical use for which it is intended. To finalize the validation, it is necessary to carry out the analyzes for a year in order to compile results against the seasonal variations of the water.

Key words: purified water, reverse osmosis, validation, chemical physical control, microbiological control.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 ÁGUA PARA O USO FARMACÊUTICO	7
1.2 PROCESSOS DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA	9
1.3 CONTAMINANTES DA ÁGUA	10
1.4 SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA: PRINCÍPIOS GERAIS, MATERIAIS, COMPOSIÇÃO E UNIDADE FABRIL.....	11
1.5 VALIDAÇÃO	17
1.6 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DA ÁGUA.....	19
1.7 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DA ÁGUA.....	19
1.8 JUSTIFICATIVA	20
1.9. OBJETIVO.....	20
2. DESENVOLVIMENTO	21
2.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
2.1.1 AMOSTRAGEM DA ÁGUA	22
2.1.2 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA.....	23
2.1.2.1 DESCRIÇÃO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).....	23
2.1.2.2 pH (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).	24
2.1.2.3 CLORO LIVRE	24
2.1.2.4 ENSAIO DE CLORETO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; BRASIL, 2011).	24
2.1.2.5 DUREZA TOTAL	24
2.1.2.6 DETERMINAÇÃO DE FERRO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).....	25
2.1.2.7 SÓLIDOS TOTAIS.....	25
2.1.2.8 DESCRIÇÃO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).....	26
2.1.2.9 CONDUTIVIDADE (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).	26
2.1.2.10 SUBSTÂNCIAS OXIDÁVEIS (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).....	26
2.1.2.11 ACIDEZ OU ALCALINIDADE (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).....	27
2.1.3 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA.....	27
2.1.3.1 CONTAGEM DE MICRO-ORGANISMOS VIÁVEIS	27
2.1.3.2 PESQUISA DE MICRO-ORGANISMOS PATOGÊNICOS	27
2.1.3.2.1 COLIFORMES FECAIS (<i>Escherichia coli</i>) e TOTAIS (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).	28
2.1.3.2.2 <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010):	28

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
2.2.1 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA.....	30
2.2.2 RESULTADOS DA ANÁLISE MICROBIOLÓGICA	49
2.2.3 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O PROCESSO.....	62
3. CONCLUSÃO.....	65
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 ÁGUA PARA O USO FARMACÊUTICO

A água para o uso farmacêutico é um elemento de suma importância na indústria da maioria dos produtos. A água representa uma etapa crítica da qualidade e possui impacto direto no produto final, pois se apresenta na rotina de uma Indústria Farmacêutica, tanto no processo de fabricação, como matéria prima na produção de líquidos (água purificada), semissólidos ou soluções parenterais (água para injetáveis) quanto na limpeza e sanitização de equipamentos e salas produtivas (FARIA, 2009). A água possui propriedades químicas únicas devido a sua polaridade e ligações de hidrogênio, logo é capaz de dissolver, absorver, adsorver ou suspender inúmeros compostos diferentes, inclusive contaminantes (WHO, 2011).

A qualidade da água purificada depende de diversos fatores tais como: tipo de sistema de tratamento utilizado; frequência de manutenção e limpeza e também condições de armazenamento e distribuição da água produzida. Para garantir a qualidade da água purificada é necessário um planejamento e uma seleção do sistema de tratamento da água (SANTOS e CRUZ, 2008). O controle da contaminação da água é fundamental, uma vez que a água é susceptível, a contaminação química, biológica e microbiológica, mesmo após sua purificação. O sistema de água da fábrica para o uso produtivo é facilmente contaminado, principalmente por formação de biofilmes¹. Logo, é importante minimizar a contaminação, através de tecnologias e ações apropriadas, como a Qualificação, um requisito das Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) e, dessa forma assegurando a qualidade do produto final (ANVISA, 2013).

A qualidade da água a ser empregada depende da sua relação com o produto, que pode ser de forma direta ou indireta. Da primeira forma, a água é um componente do produto final ou é necessária para a sua fabricação, mesmo que não seja parte desse produto. Na relação indireta, a água é utilizada para a lavagem de equipamentos e recipientes (RUNYON, 2007).

¹É uma forma de organização bacteriana onde a bactéria adere rapidamente às superfícies úmidas e formam colônias organizadas de células envoltas por uma matriz composta, principalmente, de polissacarídeos que facilitam a adesão na superfície.

Há diferentes tipos de água para o uso farmacêutico. A avaliação do risco ou o nível de qualidade que se deseja depende de cada produto. Diferentes produtos requerem qualidade de águas diferentes. Para a escolha de uma fonte de água a utilizar no processo de fabricação, deve ser considerado requisitos mínimos para a sua qualidade (USP, 2013). De uma maneira geral, há 4 tipos de água: a água potável; água purificada (AP ou PW), água ultrapurificada (AUP ou APW) e água para injetáveis (API ou WFI) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A água Potável é uma água para consumo humano, obtida por tratamento da água retirada de mananciais, por meio de processos adequados, cujos atributos microbiológicos, físicos, químicos e radioativos atendam ao padrão de potabilidade e que não ofereça riscos à saúde (BRASIL, 2011). É fonte para obtenção de água de mais alto grau de pureza (FREITAS *et al*, 2011)

AP é obtida da água potável que sofreu processo de purificação, pelos métodos de destilação; troca iônica; osmose reversa; ultra filtração, ou qualquer outro método que atenda os compêndios oficiais (USP, 2013) e que não contém qualquer outra substância adicionada. É utilizada como excipiente na fabricação de produtos não parenterais e outras aplicações farmacêuticas como formulações magistrais e limpeza de equipamentos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A água purificada deve ser protegida de contaminação microbiana e cumprir os requisitos de pureza química (USP, 2013).

AUP possui um alto nível de pureza. É obtida da água potável que passou pelo processo de osmose reversa (dupla passagem) ou ultra filtração (USP, 2013).

API é obtida por destilação da água potável, água purificada ou água ultra purificada. (USP, 2013). É utilizada como excipiente na fabricação de produtos farmacêuticos parenterais.

Pode citar ainda outras águas utilizadas para uso farmacêutico, tais como: água para hemodiálise; água reagente, água MilliQ; água estéril para irrigação e inalação; água bacteriostática para injeção e outras (USP, 2013).

1.2 PROCESSOS DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA

Os principais processos de purificação de água são a destilação; deionização (ou troca iônica); osmose reversa ou qualquer outro método adequado a partir da água potável que satisfaça as normas da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011).

A destilação é um método de purificação em que ocorrem mudanças no estado físico da água. A água passa do estado líquido para o vapor e depois sofre condensação (FERREIRA, 2008). Este processo não é muito eficaz na remoção de íons sólidos dissolvidos. Os equipamentos utilizados nas indústrias podem ser destiladores simples e os de compressão de vapor. Este último é muito utilizado em casos de sistemas de produção de grandes volumes (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Este método de purificação elimina com eficiência os contaminantes microbiológicos, mas não ocorre a eliminação dos íons sólidos dissolvidos. (FERREIRA, 2008).

A deionização consiste na retirada de cátions e ânions que estão dissolvidos na água (SANTOS e CRUZ, 2008), por meio de resinas de troca iônica específica para cátions ou ânions. Geralmente, utiliza a resina catiônica e depois a aniônica. As resinas catiônicas capturam íons como cálcio, magnésio e sódio, liberando H^+ e as aniônicas liberam OH^- . São regeneradas com ácidos e bases, respectivamente (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Essa técnica, isoladamente, não produz água de alta pureza, por isso é muito utilizada no pré-tratamento da água juntamente com outros processos, pois é eficaz na remoção de íons dissolvidos (ANVISA, 2013). Esse processo elimina íons e não matéria orgânica por esse motivo é facilmente contaminável (FREITAS *et al*, 2011).

O processo de osmose reversa é uma tecnologia de purificação que utiliza membranas semipermeáveis para remoção de íons com aplicação de uma pressão maior do que a pressão osmótica natural. Nesse caso, a membrana permitirá apenas a passagem de solvente (água pura), retendo os solutos (sais dissolvidos) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A água pode ter cloretos e substâncias orgânicas voláteis. Pelo fato desses contaminantes possuírem um tamanho físico menor do que a água, as membranas semi permeáveis utilizadas no processo, não são capazes de retê-los (ANVISA, 2013). É o principal método utilizado na etapa final do tratamento para a produção de água purificada. (ANVISA, 2013).

As membranas devem ser devidamente controladas quanto a deposição/incrustação de sais de cálcio, magnésio e outros, e de biofilme, fonte crítica de contaminação microbiana e de endotoxinas (ANVISA, 2013; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Além disso, diferentes fatores podem influenciar significativamente essa separação, tais como: pH, pressão diferencial ao longo da membrana e temperatura. Estes fatores podem comprometer a eficiência do processo se não houver métodos de controle do pré-tratamento da água que alimenta o sistema (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

1.3 CONTAMINANTES DA ÁGUA

A água possui grande capacidade de agregar diferentes tipos de compostos que podem causar contaminação. Os contaminantes presentes na água, geralmente são de origem química e microbiológica.

Os contaminantes químicos são orgânicos e inorgânicos, de origens diversas, como resíduos de produtos químicos de limpeza e sanitização de equipamentos, resíduos de poluentes. Essa categoria abrange também endotoxinas bacterianas de gram negativos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Os contaminantes microbiológicos são bactérias e fungos e muitas vezes são de fontes da própria microbiota dos equipamentos de purificação ou pela formação de biofilmes, pois muitos agentes químicos utilizados nos processos de limpeza se depositam e se acumulam no sistema. As substâncias orgânicas são nutrientes para os micro-organismos e promovem o crescimento bacteriano. Os principais contaminantes são principalmente dos gêneros *Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Flavobacterium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Aeromonas* e *Acinetobacter* (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A formação de biofilmes e endotoxinas são, geralmente, através de micro-organismos e outras substâncias retidas nos filtros e membranas de osmose reversa presentes no sistema de purificação de água. (ANVISA, 2013).

1.4 SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA: PRINCIPIOS GERAIS, MATERIAIS, COMPOSIÇÃO E UNIDADE FABRIL

Sistemas de produção, armazenamento e distribuição da água em uma indústria farmacêutica devem ser projetados, instalados, qualificado para garantir uma produção e qualidade de água confiável (WHO, 2011).

A capacidade do sistema deve ser planejada conforme o fluxo de demanda de operação, além disso, deve ser projetado para permitir possíveis mudanças, por exemplo, de aumento de capacidade se necessário for (WHO, 2011).

As fontes de água e a água tratada devem ser regularmente monitoradas quanto às contaminações químicas, microbiológicas e endotoxinas. O desempenho, armazenamento e distribuição dos sistemas de purificação de água devem ser também monitorados. Os registros dos resultados dos monitoramentos, assim como análise de tendências e ações tomadas devem ser mantidos (WHO, 2011).

Os sistemas de pré-tratamento devem ser projetados de acordo com a fonte de água do lugar. Possui a função de eliminar impurezas presentes na água que possam afetar o rendimento do equipamento de purificação (WILLIS, 2007)

A sanitização química dos sistemas de água faz parte do programa de controle de biocontaminação. O método deve ser validado e assegurar que o processo de higienização foi eficaz e que o agente sanitizante foi efetivamente removido (WHO, 2011).

As técnicas mais utilizadas para inibição do crescimento micro-organismos são (WHO, 2011).

- Fontes de radiação ultravioleta nas tubulações;
- Manter o sistema aquecido (maior que 65°C);
- Higienização do sistema periodicamente com água quente numa temperatura maior que 70 °C;
- Higienização do sistema periodicamente utilizando água quente superaquecida ou vapor;
- Sanitização química usando ozônio ou outros agentes químicos adequados;

Para que seja utilizada a sanitização química é necessário provar que o agente utilizado tenha sido removido antes de usar a água.

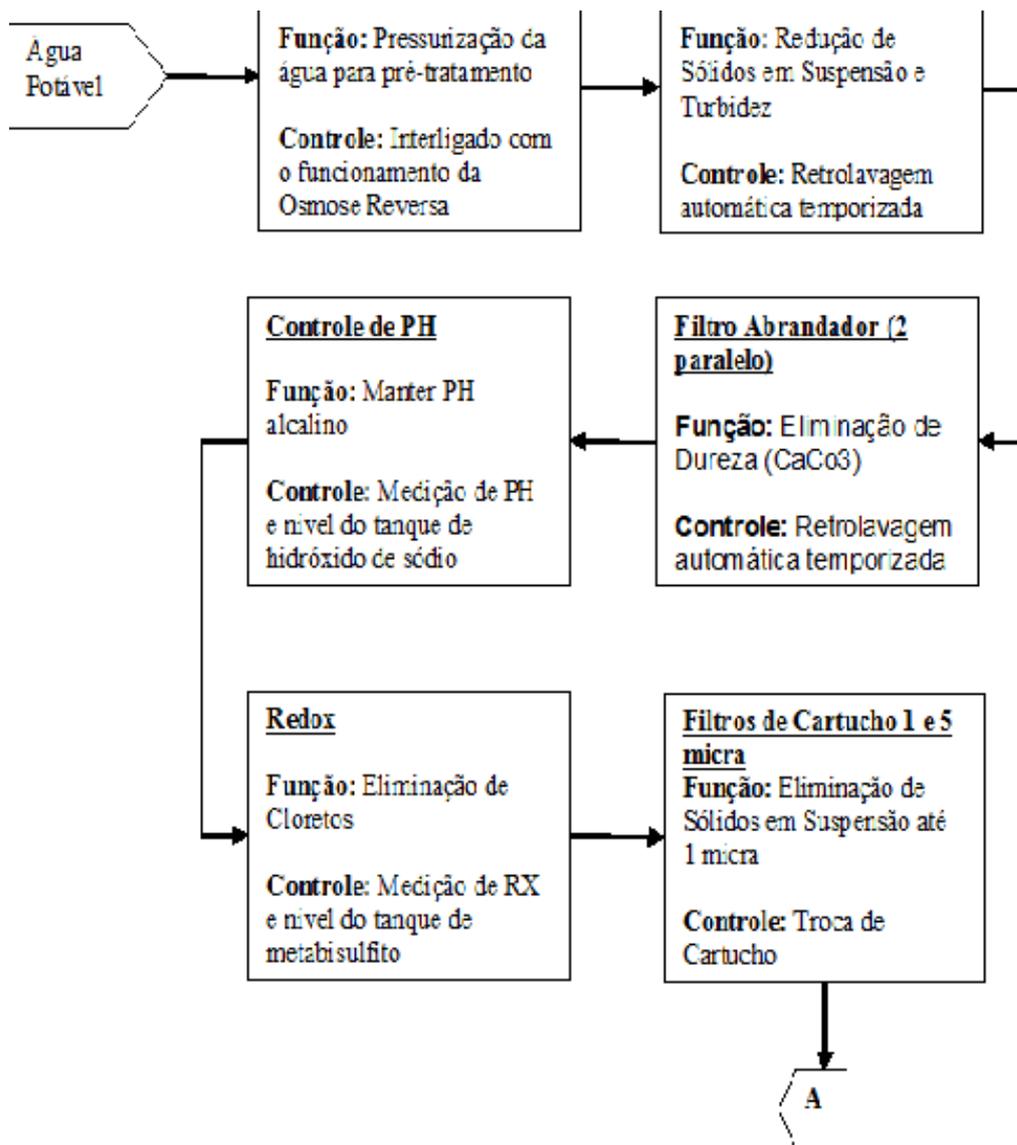
Em sistemas que operam a temperatura ambiente, se tem utilizado o ozônio para controlar o nível de micro-organismos de forma contínua e possui a vantagem de reduzir os níveis de carbônico orgânico total (TOC) no sistema de distribuição. Essa é uma das razões principais do uso do ozônio. É um agente oxidante que age nas ligações carbono-carbono de qualquer material orgânico (WILLIS, 2007).

Todos os materiais selecionados para composição de um sistema de água devem atender requisitos importantes já que entram em contato direto com a água. A AP e API são altamente corrosivas, portanto, os materiais utilizados devem ser compatíveis e resistentes para evitar falhas e contaminação da água. Ser compatível não somente com a água, mas também com a temperatura e com as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele. Nenhum material que entra em contato com a água pode conter vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho. Devem ser facilmente soldáveis, de forma controlada. O acabamento interno deve apresentar superfícies lisas que ajudem a evitar aspereza e fissuras no sistema de água. No sistema deve-se eliminar “pontos mortos”, pois os pontos inoperantes promovem o crescimento microbiano e o desenvolvimento de biofilmes pelo acúmulo de água parada (DIAS, 2007). O sistema deve ser submetido à passivação² após a instalação inicial ou após modificações. Outra característica importante é que o material seja considerado um elemento com especificações sanitárias apropriadas, como o aço inox 316L (baixo teor de carbono) e o fluoreto de polivilideno (PVDF), que são considerados altamente resistentes a corrosão e evitando a contaminação da água. Além disso, segundo a Health Sciences Authority (HSA), o aço inox 316L é quimicamente inerte, fácil de sanitizar, pois resistem a diversas temperaturas (ANVISA, 2013; HSA, 2008; ANVISA, 2010).

Os pontos de água devem estar disponíveis nas áreas de produção onde a água será usada. A transferência da água tratada para o ponto de uso é feita através de tubulação de transferência de material apropriado não tóxico. Essa tubulação deve ser drenada após o uso e higienizada antes do uso, se necessário, para que eles não contaminem a água durante o processo de transferência (HSA, 2008).

²Formação de uma camada protetora sobre a superfície de metais por imposição de correntes, que assegura a resistência à corrosão, e, conseqüentemente a durabilidade do aço inoxidável.

O sistema de água de uma unidade fabril é constituído de pré-tratamento; geração de água purificada e Loop de distribuição e armazenamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A figura 1 descreve quais componentes principais que estão presentes em cada etapa do processo de purificação de água.



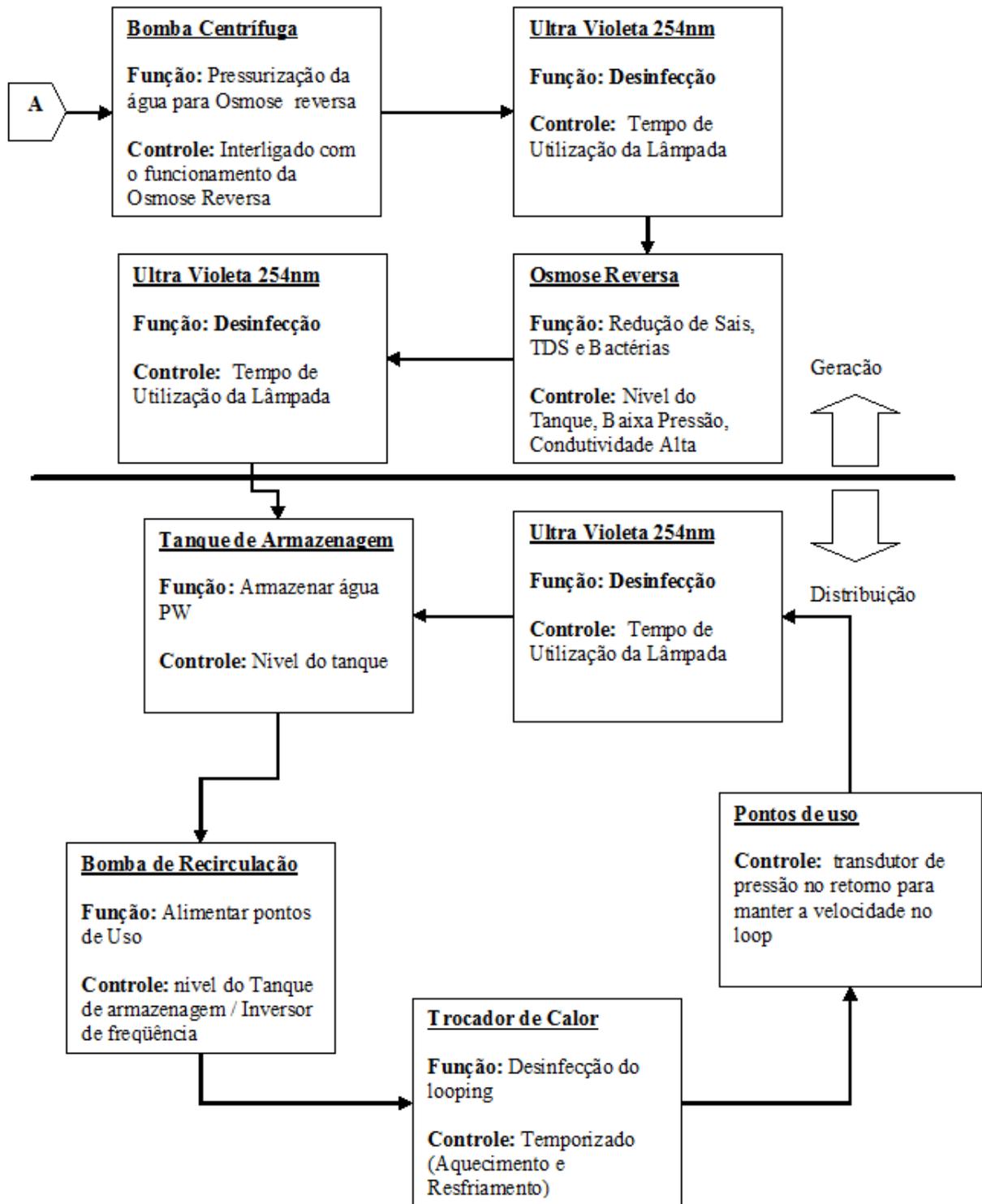


Figura 1: Fluxograma resumido do sistema de geração de água retirado do protocolo de validação da indústria do estudo.

Diferentes tecnologias são empregadas em conjunto com a osmose reversa para uma melhor eficiência do sistema (ANVISA, 2013). A qualidade da água potável que entra no sistema e o tipo de água que se deseja obter determinarão a escolha, necessidade e ordem em que serão aplicadas as demais tecnologias de purificação da água (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Na etapa de pré-tratamento são realizados diversos métodos de remoção de contaminantes. A água que entra no sistema de alimentação passa por filtros multi media ou multi meios, cuja característica é a remoção mecânica de partículas de até 15 μm em suspensão. É comum na água de alimentação conter diversos contaminantes, como íons ferro, magnésio e cálcio. O ferro pode causar danos no sistema de geração da água se não for adequadamente removido no pré-tratamento. (SANTOS E CRUZ, 2008).

O filtro de carvão ativado, quando em contato com contaminantes ou compostos orgânicos, possui a capacidade de adsorver essas substâncias e também de remover agentes oxidantes, principalmente o cloro livre. O filtro de carvão já não é mais tão utilizado, pois o mesmo diminui a quantidade de cloro da água potável deixando-a desprotegida e facilmente contaminada (CESARIO, 2013). Para eliminação de dureza (remoção de íons cálcio e magnésio), empregam-se os filtros abrandadores. Tal uso é necessário quando a água de alimentação é dura (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). É um processo denominado abrandamento que utiliza resinas regeneráveis de troca iônica, na qual retém os íons cálcio e magnésio e liberam íons sódio na água (SANTOS E CRUZ, 2008; FARMACOPEIA, 2010).

A água pode ser tratada com aditivos químicos, como o sistema dosador de NaOH e Metabissulfito, que servem, respectivamente, para ajuste de pH e eliminação de cloretos. O metabissulfito pode ser utilizado em substituição ao carvão vegetal ativado. As substâncias químicas são removidas posteriormente durante algum estágio de purificação e não podem deixar resíduos na água final (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Os filtros de cartucho 1 e 5 micra possuem a função de eliminar sólidos em suspensão de até 1 micra. A presença de lâmpadas UV, principalmente com comprimento de onda entre 200 e 280 nm, é importante por oxidar compostos orgânicos e conseqüente redução de sua concentração, para atender aos limites de AP e também atuam no material genético das células dos micro-organismos,

possuindo ação germicida nos diversos pontos da sequência de purificação, antes e após a passagem da água pela osmose reversa (MORENO *et al*, 2011; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). É importante que se tenha uma lâmpada UV antes do processo de Osmose Reversa e outra localizada antes do loop de distribuição para garantir a assepsia da água que abastece os pontos de uso (CESARIO, 2013).

Segundo as BPF, os filtros multimeios; carvão ativado e abrandadores devem ser avaliados periodicamente contra possíveis contaminações microbiológicas. Além disso, medidas como retrolavagem, sanitização química ou térmica e regeneração devem ser frequentes, a fim de evitar contaminações do sistema e formação de biofilmes (ANVISA, 2010).

O Loop de distribuição deve atender a demanda de consumo de água, adquiridas durante o processo de osmose reversa. A água previamente armazenada no tanque deve abastecer os pontos de consumo diário de uma fábrica através de uma bomba centrífuga sanitária (CESARIO, 2013). O armazenamento deve ser projetado a fim de evitar recontaminação da água após o tratamento (ANVISA, 2013). Quanto maior o grau de purificação da água, mais rapidamente ela tende a se recontaminar (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A manutenção de um fluxo de circulação contínuo e turbulento no sistema de distribuição reduz a contaminação microbiana e o desenvolvimento de biofilmes (ANVISA, 2013; HSA, 2008). Os pontos de usos devem ser desenvolvidos com a finalidade de evitar volumes mortos e possibilitar a recirculação da água neles quando estiverem fechados (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O trocador de calor ajuda a manter a temperatura da água que está em circulação a uma temperatura entre 18°C e 22°C e também realizar as sanitizações periódicas com o aquecimento da água purificada a uma temperatura mínima de 85°C por no mínimo 3 horas, após este procedimento, a água retorna para a temperatura inicial. O sistema de distribuição de AP é o responsável pelo seu abastecimento a todas as áreas fabris que necessitem direta ou indiretamente de água, seja na fabricação ou na limpeza dos equipamentos utilizados para tal fim (FDA, 1993; ANVISA, 2013).

O analisador de (TOC) é importante para o maior controle do Sistema, pois avalia a presença de impureza orgânica (DIAS, 2007). O ideal é que o medidor de TOC seja instalado em linha, assim controla-se em tempo real os valores de TOC, permitindo identificar possíveis problemas que possam afetar o sistema (WILLIS, 2007).

1.5 VALIDAÇÃO

A validação é uma ferramenta requerida como exigência das BPF, da qual são coletadas e analisadas as evidências que auxiliam na eficiência de um processo, comprovando que todos os elementos e parâmetros envolvidos no processo produtivo devem ser desenhado/projetados e selecionados adequadamente para o fim a que se destina (ALENCAR *et al*, 2004). É importante para controlar as etapas críticas e fundamentais na produção de um produto, a fim de assegurar a qualidade, segurança do produto final. Para manter a confiabilidade da purificação da água farmacêutica, armazenamento e sistemas de distribuição, é necessário um período adequado de acompanhamento e observação (USP, 2013). Em um sistema de validação é necessário coletar e analisar evidências que comprovem a eficiência de um processo. Assim, todos os elementos, tais como, materiais; equipamentos; métodos; procedimentos de limpeza; sistemas informatizado e pessoal devem ser validados ou qualificados (ALENCAR *et al.*, 2004).

A validação é o processo de elevado nível de garantia e comprovação de que um processo específico produzirá consistentemente um produto em conformidade que atenda suas especificações e atributos de qualidade (ANVISA, 2010). Um programa de validação qualifica e documenta o projeto, a instalação, operação e desempenho do equipamento. Possui várias etapas: Qualificação de projeto (QP); Qualificação de instalação (QI); Qualificação Operacional (QO) e Qualificação de Performance/Desempenho (QD) (USP, 2013).

De acordo com a RDC 17/2010, qualquer mudança significativa, seja no local, instalação ou no sistema, que possa afetar a qualidade do produto direta ou

indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado. Existem três diferentes tipos de validação: prospectiva, concorrente e retrospectiva. A validação prospectiva é realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto. Avaliações com base em experiência de outros processos para determinar se podem ocasionar situações críticas. Validação concorrente ocorre durante a rotina de produção e a validação retrospectiva é realizada através da avaliação de experiências passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos não se alteram (ANVISA, 2010). Segundo as BPF, a qualificação e validação possuem o essencialmente o mesmo conceito. A qualificação constitui uma etapa da validação. O termo qualificação é utilizado geralmente para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto que a validação se utiliza para processos (ANVISA, 2010).

A requalificação deve ser realizada periodicamente e também após mudanças em utilidades; sistemas; equipamentos; trabalhos de manutenção e deslocamentos, que deve ser considerada pelo procedimento de controle e mudanças (ANVISA, 2010).

A Requalificação de Performance do Sistema de AP é realizada em 3 fases, com diferentes frequências de amostragem.

- Primeira fase: pré validação.

Nesta fase há um monitoramento intensivo de todos os pontos de amostragem do sistema, diariamente, durante 2 a 4 semanas. Esta fase verifica a robustez do sistema e a confiabilidade em produzir, armazenar e distribuir água purificada (ANVISA, 2013). Essa fase tem como objetivo rever os parâmetros operacionais, assim como seus limites, e procedimentos de frequência de limpeza/sanitização/ manutenção do sistema.

- Segunda fase:

Somente será iniciada após obtenção de resultados satisfatórios na primeira fase. O plano de amostragem deve ser o mesmo da fase 1. Nesta etapa, a água é liberada para o uso, desde que demonstre qualidade de água apropriada e esta prática seja aprovada pela área de Garantia da Qualidade (ANVISA, 2013). Após revisão dos procedimentos operacionais do sistema na fase 1 de pré-validação, estes deverão ser avaliados quanto a sua consistência em produzir água de qualidade de acordo com os critérios preestabelecidos

- Terceira fase:

Nesta etapa, há o monitoramento do sistema por mais 12 meses a fim de compilar os resultados frente às variações sazonais que a água de abastecimento pode sofrer durante este período (ANVISA, 2013). Uma vez demonstrado a consistência do sistema em distribuir água purificada de qualidade, o sistema deverá ser monitorado por mais 12 meses a fim de compilar os resultados frente às variações sazonais que a água de abastecimento pode sofrer durante este período.

1.6 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DA ÁGUA

O controle físico-químico da água é importante para detecção de espécies químicas indicativas de purificação incompleta ou inadequada. A contaminação tem origens diversas: da fonte de alimentação, da extração de materiais com as quais ela entra em contato, da absorção de gases da atmosfera, de resíduos poluentes ou de resíduos de produtos utilizados na limpeza e sanitização de equipamentos, entre outros. As análises físico-químicas normalmente realizadas são: descrição; pH; cloro livre; ensaio de cloreto; dureza total; determinação de ferro; sólidos totais para o controle químico de água potável e condutividade; substâncias oxidáveis; acidez ou alcalinidade para a análise de água purificada (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

1.7 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DA ÁGUA

A presença de bactérias patogênicas e outros organismos presentes na água podem causar doenças em seres humanos. A água contaminada com fezes pode resultar na propagação de doenças, tais como a cólera e febre tifoide (JOHNSON *et al*, 2009).

O controle de qualidade microbiológico da água utilizada na indústria farmacêutica é imprescindível e deve haver uma vigilância constante de todos os pontos críticos de contaminação, pois pode ocorrer proliferação de microrganismos durante a purificação, estocagem e distribuição da água, causando diversos problemas que podem ser desde a perda de lotes dos produtos até a disseminação de doenças (OLIVEIRA e PELEGRINI, 2011).

A contaminação da água na indústria farmacêutica pode ocorrer por fontes exógenas, como filtros de ar defeituosos e fluxo de ar através de saídas contaminadas, e fontes endógenas como as unidades de purificação. Os microrganismos podem se adsorver às colunas de carbono, resinas deionizadoras e membranas de filtração e, com isso, iniciar a formação de biofilmes. A contaminação pode se estender para outras áreas do sistema de água da indústria caso os microrganismos se desprendam e sejam carregados pela rede de distribuição (USP, 2013). É muito importante que a ausência de microrganismos patogênicos seja comprovada para que se possa assegurar a qualidade da água. As análises microbiológicas normalmente realizadas são: contagem de micro-organismos viáveis totais e pesquisa de micro-organismos patogênicos (coliformes fecais e totais e *Pseudomonas aeruginosa*) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

1.8 JUSTIFICATIVA

A requalificação é exigida quando há mudanças significativas no local de instalação ou no sistema ou em equipamentos e utilidades (ANVISA, 2010). A empresa referente ao estudo deste trabalho realizou modificações tanto no local de instalação, quanto no pré-tratamento e aumentou dois pontos no Loop de distribuição. As mudanças foram alteradas de acordo com o controle de mudanças e análise de risco, portanto é necessário realizar a requalificação para garantir a robustez desse sistema. No programa de requalificação é exigida a realização das análises físico-químicas e microbiológicas da água em pontos considerados críticos do sistema de tratamento.

1.9. OBJETIVO

O objetivo principal deste trabalho é avaliar a requalificação de performance de um sistema de tratamento e distribuição de AP, após modificações de local de instalação, pré-tratamento, sanitização, automação e aumento de 2 pontos no *loop*

de distribuição, na área da produção de produtos não estéreis e cosméticos em uma indústria farmacêutica.

Como objetivos específicos, pode-se citar:

- Realizar análise físico-química de água potável e AP durante as duas fases da requalificação, cujos testes destacam-se: descrição; pH; cloro livre; ensaio de cloreto; dureza total; determinação de ferro; sólidos totais; condutividade; substâncias oxidáveis e acidez e alcalinidade.
- Realizar análise microbiológica de água potável e AP durante as duas fases da requalificação, cujos testes são: contagem de micro-organismos viáveis; coliformes fecais e totais e *Pseudomonas aeruginosa*.
- Elaborar gráficos de tendência, após a análise dos dados obtidos

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste presente trabalho, a abordagem da validação é prospectiva e concorrente baseado em evidências obtidas por meio de testes exaustivos e amostragem abrangente (ANVISA, 2010). E também se trata de uma requalificação de performance, após mudanças realizadas no local de instalação, pré-tratamento, sanitização, automação e aumento de 2 pontos no loop de distribuição. Segundo as BPF, a requalificação deve seguir um cronograma definido deve ser periódica e/ou quando houver mudanças e a sua necessidade deve ser considerada pelo procedimento de controle e mudanças (ANVISA, 2010).

A Requalificação de Performance do Sistema de Água Purificada será realizada em 3 (três) fases, onde será analisada físico-química e microbiologicamente, a qualidade da água purificada no sistema de obtenção e distribuição, com diferentes frequências de amostragem.

A validação completa do sistema requer 1 ano de amostragens para se reunir dados quanto a capacidade do sistema em produzir água consistentemente com a qualidade desejada. Assim, pode-se traçar o perfil do sistema, determinar a variação sazonal nas características da água de alimentação e demonstrar a eficácia dos

procedimentos inerentes ao sistema. A realização de cada fase da requalificação e sua descrição está apresentada na tabela 1.

Tabela 1: Descrição das fases de requalificação em uma indústria farmacêutica (adaptada de ANVISA, 2010).

FASE DA REQUALIFICAÇÃO	DURAÇÃO DO PROCESSO	STATUS
Primeira fase (24/01/2013 a 22/02/2013)	4 semanas. Análise diária	Água circulando no Loop, porém não liberada para uso
Segunda fase (23/02/2013 a 24/03/2013)	4 semanas. Análise diária	Água liberada para o uso
Terceira fase (24/03/2013 a 24/03/2014)	12 meses. Análise semanal	Sistema operando normalmente

Os pontos de amostragem foram selecionados de modo a representar todo o sistema de pré-tratamento, geração e distribuição de água purificada. Foram 2 tipos de pontos: ponto de amostragem (PA) e ponto de uso (PU). Os pontos PA-05 e PA-08 são pontos de água potável gerados na etapa de pré-tratamento. O PA-09 e PA-11 são pontos de AP, gerados após tratamento e retorno da linha. Os pontos PU-14 e PU-16, são pontos de AP geradas a partir do processo de osmose reversa. São utilizadas diretamente e indiretamente na fabricação do produto. A localização de cada ponto está descrita na tabela 2.

2.1.1 AMOSTRAGEM DA ÁGUA

Para a coleta de água, foram utilizados sacos de amostragem estéril, devidamente identificados, luvas, máscara, toucas. A assepsia foi feita com álcool etílico 70% (v/v) sempre antes da coleta. A amostragem da água para a análise físico-química foi coletada antes da amostragem para a análise microbiológica. A coleta foi realizada diariamente em todos os PA e PU. As águas coletadas foram

conservadas sob refrigeração até o momento da análise, não excedendo 24h. Essa amostragem segue o procedimento de coleta descrito no POP: “Coleta de Amostras de Água Purificada, potável e Bebedouro” da empresa em estudo.

2.1.2 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA

Os testes realizados seguiram o modelo da tabela 2

Tabela 2: Descrição e localização do sistema de geração e distribuição de água

Tipo de água	Descrição Funcional do Ponto	N° do Ponto	Análise Físico-Química	Análise microbiológica
Potável	Água de entrada no Sistema de purificação	PA-05	Aspecto; pH; Cl ⁻ cloro livre; dureza total; ferro; sólidos totais	Micro-organismos viáveis; coliformes fecais e totais
	Após Lâmpada U.V.1	PA-08	pH Cl ⁻ Sólidos totais	
Purificada	Após Osmose Reversa e UV	PA-09	Aspecto; condutividade; substâncias oxidáveis; acidez ou alcalinidade	Micro-organismos viáveis; coliformes fecais e totais; <i>P. aeruginosa</i>
	Retorno da Linha	PA-11		
	Fabricação de Sólidos	PU-14		
	Fabricação de Sólidos/Lavagem	PU-16		

- **Testes realizados nas amostras de água potável:**

2.1.2.1 DESCRIÇÃO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Observação da água visualmente contra a luz. Deve ter o líquido límpido, incolor, inodoro e insípido. Teste realizado no PA-05.

2.1.2.2 pH (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A medição do pH foi realizada pelo pHmetro Metler Toledo-SevenGo, devidamente calibrado no laboratório de Controle de Qualidade físico-químico. Espera-se que a água obtenha um pH entre 6,0 - 9,5.

2.1.2.3 CLORO LIVRE

É realizado através do kit Merck Aquaquant. É um teste sensível, pois é capaz de medir baixas concentrações do analito. É determinado a partir de um gráfico de comparação de cores. Utilizado especialmente em análise de água potável. Compara-se a coloração da amostra com o catálogo de cores. Nesse caso foi realizado no PA-05. Espera-se um resultado de 0,2 – 1,5 ppm

2.1.2.4 ENSAIO DE CLORETO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; BRASIL, 2011).

Adiciona-se 1mL de ácido nítrico solução reagente (SR) e 0,2 mL de nitrato de prata 0,1M em 10 mL da amostra. Espera-se um resultado de no máximo 250 ppm.

2.1.2.5 DUREZA TOTAL

Foi utilizado um método titulométrico interno validado pela empresa alvo do estudo de acordo com os critérios de aceitação da Portaria 2914 (2011).

Preparo das soluções:

- Solução tampão (pH=10): dissolver em balão volumétrico de 100 mL aproximadamente 472 mg do sal dissódico etilenodiaminotetracético (EDTA) e 312 mg de sulfato de magnésio heptahidratado em 20 mL de água purificada. Adicionar 6,76 g de cloreto de amônio e 57,2 mL de hidróxido de amônio concentrado. Diluir a 100 mL com água.
- Indicador Negro de Eriocromo T: 0,5 g de Negro de Eriocromo T em 100 g de etilenoglicol monoetiléter.

Procedimento: num erlenmeyer foi adicionado 100 mL da amostra, 1 a 2 mL de solução tampão e 1 a 2 gotas do indicador e solução de EDTA 0,01M até a cor vermelha desaparecer. Depois adicionou-se mais algumas gotas do indicador. O ponto final da solução é azul. Utilizou-se o branco em paralelo de maneira análoga a amostra. Teste realizado com PA-05. Deve possuir um limite de no máximo 500 ppm.

2.1.2.6 DETERMINAÇÃO DE FERRO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Preparo da amostra: transferir aproximadamente 100 mL para um tubo Nessler. Adiciona-se 2 mL de ácido clorídrico 1M e homogeneizar.

Preparo do padrão: transferir o volume da Solução padrão de ferro (10 ppm) para um tubo de Nessler e proceder igual ao preparo da amostra.

Procedimento: adicionar aos tubos 50 mg de cristais de peroxidissulfato de amônio, completando o volume para 50 mL com água destilada e homogeneizar. A coloração produzida na amostra não deve ser mais intensa do que no padrão. Teste realizado no PA-05. Espera-se um limite máximo de 0,3 ppm

2.1.2.7 SÓLIDOS TOTAIS

Foi utilizado um método interno validado pela empresa alvo do estudo de acordo com os critérios de aceitação da Portaria 2914 (2011).

Preparo do filtro de fibra de vidro: Inserir o disco de fibra de vidro em cadinho filtrante, aplicando vácuo e lavar o disco 3 vezes consecutivas com água. As lavagens foram descartadas.

Preparo do cadinho: para medição de sólidos totais dissolvidos é necessário o aquecimento do cadinho limpo a $180^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 1 hora em forno, mantendo no dessecador até o uso.

Seleção do filtro e da quantidade de amostra: O volume da amostra deve fornecer entre 2,5 a 200 mg de resíduo seco.

Procedimento:

Filtração da amostra através do filtro de fibra de vidro à vácuo. Depois foi lavado com 3 porções sucessivas de 10 mL de água destilada, para permitir total secagem entre as lavagens, e continuar a sucção por aproximadamente 3 minutos após completar a filtração. O filtrado foi transferido para o cadinho pesado e evaporado a secura em banho de vapor, por no mínimo 1 hora em forno a 180°C, resfriado em dessecador e posteriormente foi pesado até peso constante ou até que a perda por pesagem for menor que 4% da pesagem anterior. Espera-se um resultado limite de no máximo 1000 ppm.

- **Testes realizados em amostra de água purificada**

2.1.2.8 DESCRIÇÃO (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Ensaio realizado de acordo com o item 3.2.1

2.1.2.9 CONDUTIVIDADE (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A condutividade foi medida através do condutivímetro Conductivity Meter W120-Bel engineering, a 25°C. A condutividade da água substitui os testes de amônio, cálcio, magnésio, cloretos, nitratos e sulfatos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O teste de condutividade possui 3 estágios: Condutividade estágio 1; Condutividade estágio 2 e estágio 3 = medição de pH. Na condutividade estágio 1 realiza-se a leitura no instrumento calibrado. O limite máximo esperado é de 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Se esse limite for ultrapassado, realiza-se a leitura do estágio 2. O limite máximo é de 2,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Se esse limite também for ultrapassado, realiza-se a terceira etapa, que consiste na medição do pH em 100 mL da amostra após a adição de 0,3 mL de solução saturada de cloreto de potássio. O resultado que o pH esteja entre 5,0 – 7,0.

2.1.2.10 SUBSTÂNCIAS OXIDÁVEIS (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Num becher adiciona-se 100 mL da amostra, 10 mL de ácido sulfúrico diluído R e 0,1 mL de permanganato de potássio 0,02M solução volumétrica (SV). Ferver

por 5 minutos. O resultado esperado é que se obtenha uma solução fracamente rosada.

2.1.2.11 ACIDEZ OU ALCALINIDADE (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Procedimento baseado em ensaios colorimétricos

Procedimento: É retirado aproximadamente, 10 mL da amostra de água para um frasco de borossilicato previamente fervido e adicionado 0,05 mL de vermelho de metila. A solução não deve apresentar uma coloração vermelha. Depois, adicionou-se 0,1 mL de solução de azul de bromotimol em 10 mL da amostra. A solução não deve adquirir coloração azul.

2.1.3 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

Os testes foram realizados seguindo especificações da Farmacopeia Brasileira 5ª edição e Farmacopeia Americana 36ª edição. Todas as técnicas foram realizadas em capela de fluxo laminar com os devidos cuidados de higienização e assepsia.

2.1.3.1 CONTAGEM DE MICRO-ORGANISMOS VIÁVEIS

Teste realizado, através da contagem de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) por plaqueamento, utilizando o método *pour plate*, para todos os pontos de água.

Procedimento: adicionou-se 1 mL da amostra na placa de petri e posteriormente, cerca de, 20 mL de meio de cultura Agar Casoy (caseína). Homogeneizou-se com movimentos circulares. Esperou-se a solidificação do meio para colocar na estufa a 35 °C, por um período de incubação de 48 horas. A expressão dos resultados é em UFC/mL. O limite máximo é de 500 UFC/mL para água potável e 100 UFC/mL para AP (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

2.1.3.2 PESQUISA DE MICRO-ORGANISMOS PATOGÊNICOS

2.1.3.2.1 COLIFORMES FECAIS (*Escherichia coli*) e TOTAIS (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Incubação da amostra diretamente no meio ReadyCult LMX PLUS 100 (Coliforms 100). É um caldo de enriquecimento seletivo para detecção simultânea de coliformes totais e *E.Coli*. Foi adicionado 100 mL da amostra para frasco estéril, depois se adicionou 1 pacote do ReadyCult. Foi necessária a agitação até completa dissolução dos grânulos. A amostra foi incubada por 24 -48 horas na estufa à 35°C. Após a incubação, deve-se verificar a presença de coliformes de acordo com a coloração do meio. Para confirmação da presença de coliformes fecais, procedeu-se o teste de Indol, que consiste em transferir uma pequena quantidade da amostra incubada para um tubo e pingar algumas gotas de reagente de Kovacs. A formação de um anel vermelho indica um resultado positivo. Espera-se como resultado a ausência de coliformes em 100 mL da amostra. Teste realizado em todos os pontos de água da fábrica.

2.1.3.2.2 *Pseudomonas aeruginosa* (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010):

Teste realizado apenas para AP. Utilizou-se o método de filtração em membrana de 0,45 µm à vácuo. Filtrou-se 100 mL da amostra. Depois transferiu a membrana com uma pinça estéril para placa de petri contendo Ágar Cetrimide. A amostra foi incubada por 48 horas na estufa à 35°C e deve ser observado a presença de colônias típicas de *P.aeruginosa*, nas quais tem uma coloração amarelo-esverdeada e fluorescente sob luz UV e podem ser visualizadas com auxílio de microscópio. Para efetiva identificação, é necessário o isolar e submeter a testes bioquímicos. Espera-se como resultado a ausência de *P.aeruginosa* em 100 mL da amostra.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da análise química e microbiológica foram realizados de acordo com as especificações compendiais. A tabela 3 a seguir descreve as especificações de cada teste realizado durante o período de requalificação.

Tabela 3: Especificação das análises físico-química e microbiológicas (BRASIL, 2011 e FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS	
ÁGUA POTÁVEL	
TESTE	ESPECIFICAÇÃO
Aspecto	Límpido, incolor, inodoro, insípido
pH	6,0 – 9,5
Cloro livre	0,2 – 2,0 ppm
Cloreto	Máximo de 250 ppm
Dureza total	Até 500 ppm
Ferro	Máximo de 0,3 ppm
Sólidos Totais	Máximo de 1000 ppm
ÁGUA PURIFICADA	
Aspecto	Límpido, incolor, inodoro, insípido
Condutividade	
Estágio 1	Não mais que 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$
Estágio 2	Não mais que 2,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$
Estágio 3 (pH)	5,0 – 7,0
Substâncias oxidáveis	Cor fracamente rosa
Acidez	Não adquire cor a vermelha
Alcalinidade	Não adquire a cor azul
ANÁLISE MICROBIOLÓGICA	
Contagem de bactérias heterotróficas	
Água potável	Máximo de 500 UFC/mL
Água purificada	Máximo de 100 UFC/mL
<i>P. aeruginosa</i>	Ausente/100 mL
<i>E. coli</i> (coliformes fecais)	Ausente/100 mL

Coliformes totais	Ausente/100 mL
-------------------	----------------

2.2.1 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA

- Aspecto

A descrição da água potável somente foi realizada na PA-05, pois não houve necessidade de realizar na PA-08, pois é a mesma água seguida por pré-tratamento.

O aspecto da água em todas as análises estava conforme a especificação da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) e com a Portaria 2914 (Brasil, 2011), que estabelece os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

- pH

A determinação de pH é importante quando a água entra no sistema de purificação (PA-05), mas também no antes do processo de Osmose Reversa (PA-08), pois após o processo de abrandamento, a água é tratada com aditivos químicos para manter o pH alcalino. Esse pH alcalino é importante para otimizar o processo de Osmose Reversa, pois aumenta a vida útil das membranas. Quando a água purificada apresenta acidez, pode estar relacionado com a presença de dióxido de carbono da atmosfera dissolvido na água na forma de ácido carbônico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A maioria dos processos de tratamento de água, principalmente a desinfecção requer cuidado no controle do pH para otimizar a eficácia do processo. O pH baixo (acidez) é um dos fatores que determina se uma água vai ser corrosiva (JOHNSON *et al*, 2009). O processo de refrigeração protege a água da reabsorção do dióxido de carbono. Portanto essa é uma das razões de se utilizar a água dentro do seu prazo de validade (MORENO *et al*, 2010).

As figuras 2 e 3, demonstram os resultados das medições de pH do PA-05 e PA-08. Foi observado poucas variações do valor de pH que se manteve na faixa de 6,0-8,0 durante toda a análise. O limite estabelecido pela farmacopeia é entre 6,0-9,5, logo os valores obtidos atendem às exigências da legislação (BRASIL, 2011).

Todavia, é recomendável que o pH esteja compreendido entre 6,0 a 8,5 para uma melhor qualidade microbiológica (FREITAS *et al*, 2011).

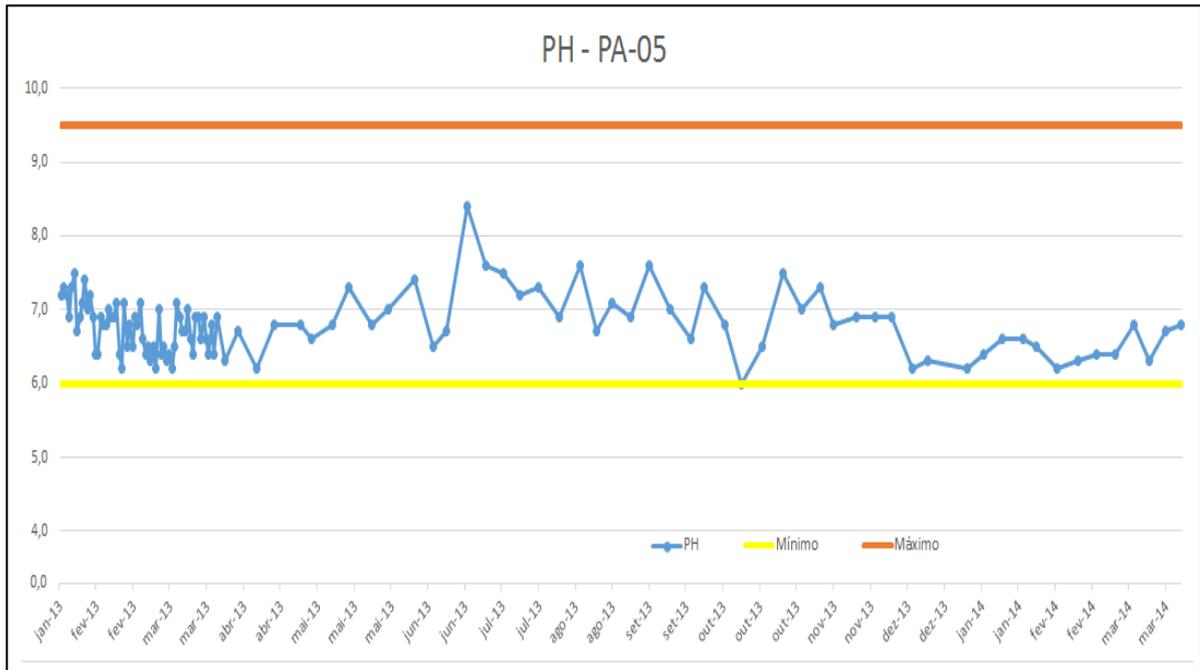


Figura 2: Gráfico do resultado da medição de pH da amostra de água PA-05. No eixo x tem-se a frequência da análise e no eixo y o valor do pH. Análise realizada durante o período de 1 ano.

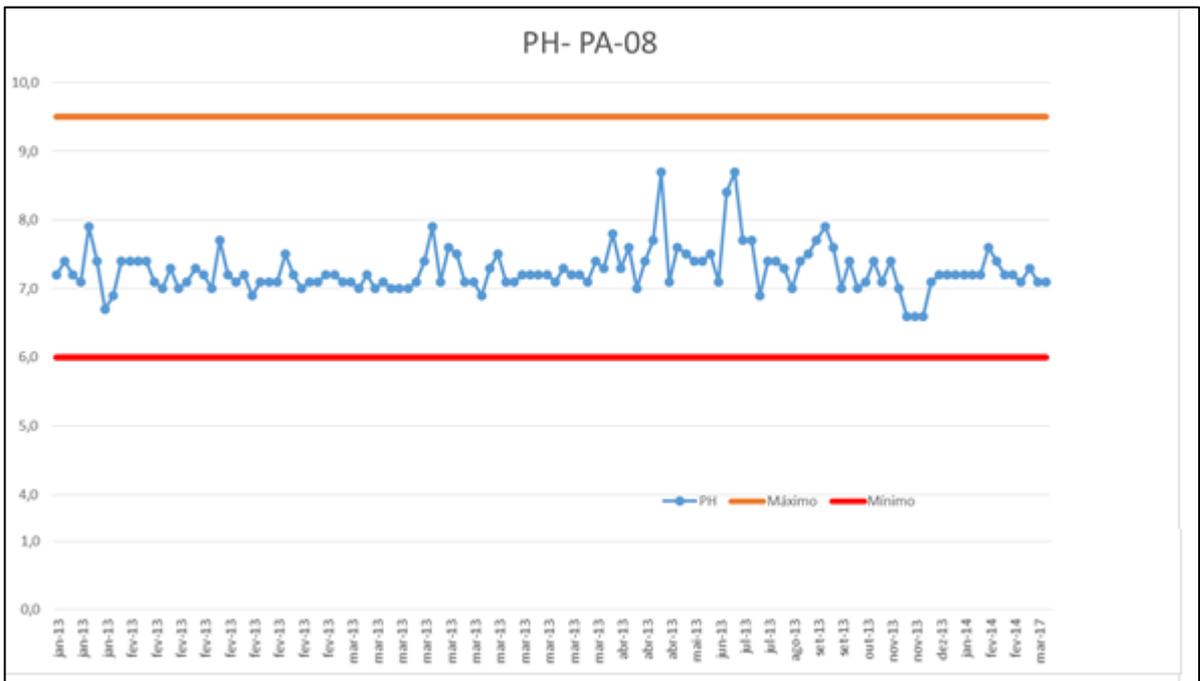


Figura 3: Gráfico do resultado da medição de pH da amostra de água PA-08. No eixo x tem-se a frequência da análise e no eixo y o valor do pH. Análise realizada durante o período de 1 ano.

- Cloro livre

O cloro é o principal desinfectante utilizado no tratamento da água de abastecimento público. Seu uso pode resultar a formação de diversos compostos clorados indesejáveis, como cloraminas que normalmente são encontrados em concentrações muito baixas e alguns desses compostos podem ser perigosos para a saúde. Porém, não há evidências de que os níveis de cloro residual presentes na água potável sejam prejudiciais à saúde e podem causar danos irreversíveis ao equipamento de um sistema de purificação, além de apresentarem risco de formação e liberação de amônia (JOHNSON *et al*, 2009; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A determinação de cloro livre em água potável foi realizada somente no PA-05, pois é a água que não possui pré-tratamento. É importante quantificar esse elemento antes da água ser liberada para o tratamento, pois quando em excesso pode danificar o equipamento (CESARIO, 2013). Quanto menor a concentração de cloro livre, melhor a otimização do funcionamento do sistema de osmose reversa, pois o cloro pode danificar as membranas de osmose reversa (DIAS, 2007). A especificação permite um limite entre 0,2 -2,0 ppm, porém como variável de processo será utilizado à especificação de 0,5 -1,5 ppm, para controle interno da empresa em estudo. Principalmente após a desinfecção, a água deve conter um teor mínimo de cloro residual livre de 0,5 mg/mL, sendo obrigatória a manutenção de, no mínimo, 0,2 mg/mL em qualquer ponto da rede de distribuição, recomendando-se que a cloração seja realizada em pH inferior a 8,0 e tempo de contato mínimo de 30 minutos (BRASIL, 2011) para alcançar eficácia exigida de que toda água submetida ao tratamento de desinfecção. De acordo com os resultados encontrados na Figura 4, a maioria dos valores encontraram-se na faixa de 0,25-0,5 ppm. Observou-se apenas um valor de 1 ppm da análise do dia 10/03/2013. Esse ponto foi atípico, pois não é comum encontrar valores acima de 0,5 ppm, logo, pode ter ocorrido algum

desvio durante a análise, pois trata-se de um teste colorimétrico e subjetivo, que pode causar confusão e possivelmente induzir o analista ao erro.

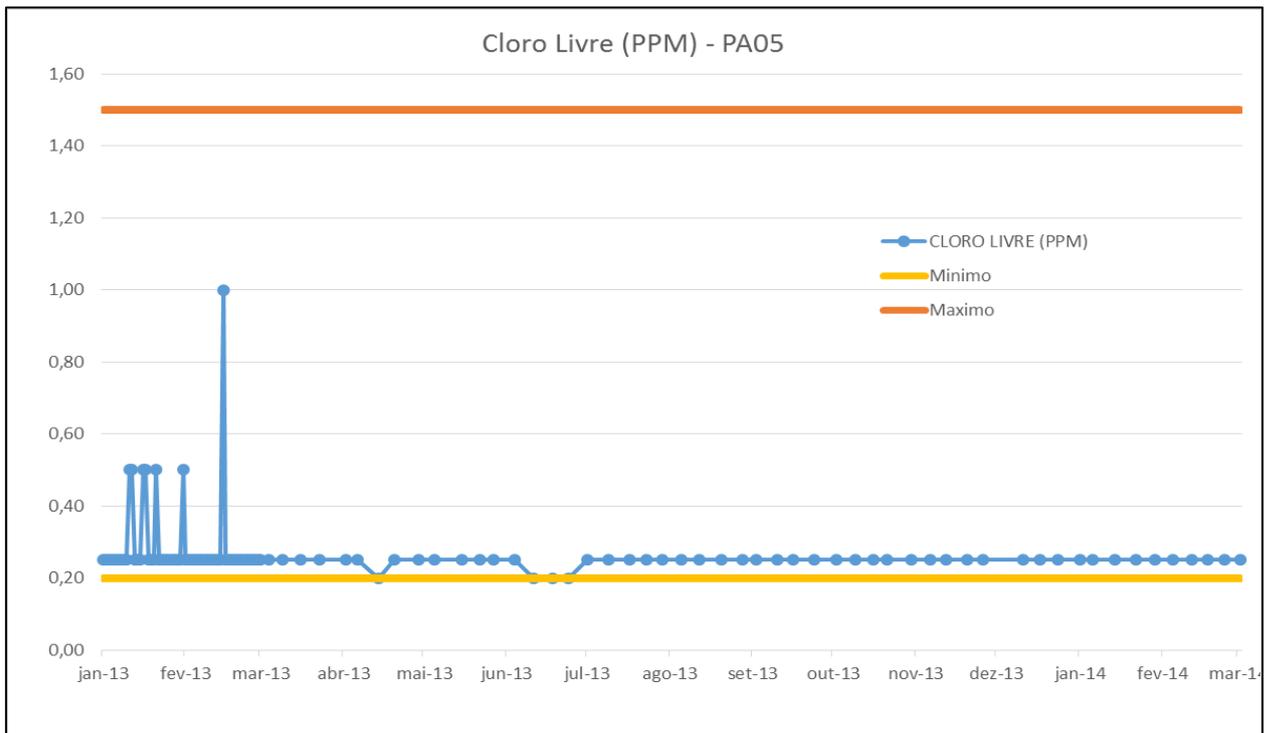


Figura 4: gráfico do resultado da determinação de cloro livre da amostra de água PA-05. No eixo x tem-se a frequência da análise e no eixo y o valor de cloro livre expresso em PPM. Análise realizada durante período de 1 ano.

- Cloreto

O cloreto é encontrado em quase todas as águas potáveis e pode ser de fontes de depósitos de minerais naturais, efluentes industriais. Geralmente, é combinado com sódio e em menor quantidade com o potássio, cálcio e magnésio, o que faz o cloreto um dos componentes mais estáveis em água (JOHNSON *et al*, 2009). Para o controle da presença de cloretos na água potável, fez-se a análise no PA-05, quando a água entra no sistema, pois na água de rede pública é comum a presença de cloretos e no PA-08, após o pré-tratamento com o sistema dosador de metabissulfito, que tem a função de eliminar cloretos, pois é um agente redutor de cloro livre (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Conforme a Tabela 5, todas as análises de cloreto mostraram um resultado menor que 250 ppm e foram satisfatórias de acordo com a legislação vigente (BRASIL, 2011).

Tabela 4: Resultados da análise de cloreto do PA-05 e PA-08

DATA	CLORETO (PPM)	DATA	CLORETO (PPM)
24/01/2013	<250	27/03/2013	<250
25/01/2013	<250	01/04/2013	<250
26/01/2013	<250	08/04/2013	<250
27/01/2013	<250	15/04/2013	<250
28/01/2013	<250	25/04/2013	<250
29/01/2013	<250	29/04/2013	<250
30/01/2013	<250	07/05/2013	<250
31/01/2013	<250	13/05/2013	<250
01/02/2013	<250	22/05/2013	<250
02/02/2013	<250	28/05/2013	<250
03/02/2013	<250	07/06/2013	<250
04/02/2013	<250	14/06/2013	<250
05/02/2013	<250	19/06/2013	<250
06/02/2013	<250	27/06/2013	<250
07/02/2013	<250	04/07/2013	<250
08/02/2013	<250	11/07/2013	<250
09/02/2013	<250	17/07/2013	<250
10/02/2013	<250	24/07/2013	<250
11/02/2013	<250	01/08/2013	<250
12/02/2013	<250	09/08/2013	<250
13/02/2013	<250	15/08/2013	<250
14/02/2013	<250	21/08/2013	<250
15/02/2013	<250	28/08/2013	<250
16/02/2013	<250	04/09/2013	<250
17/02/2013	<250	12/09/2013	<250
18/02/2013	<250	20/09/2013	<250
19/02/2013	<250	25/09/2013	<250
20/02/2013	<250	03/10/2013	<250
21/02/2013	<250	09/10/2013	<250
22/02/2013	<250	17/10/2013	<250
23/02/2013	<250	25/10/2013	<250

24/02/2013	<250	01/11/2013	<250
25/02/2013	<250	08/11/2013	<250
26/02/2013	<250	13/11/2013	<250
27/02/2013	<250	22/11/2013	<250
28/02/2013	<250	29/11/2013	<250
01/03/2013	<250	05/12/2013	<250
02/03/2013	<250	13/12/2013	<250
03/03/2013	<250	19/12/2013	<250
04/03/2013	<250	03/01/2014	<250
05/03/2013	<250	09/01/2014	<250
06/03/2013	<250	16/01/2014	<250
07/03/2013	<250	24/01/2014	<250
08/03/2013	<250	29/01/2014	<250
09/03/2013	<250	06/02/2014	<250
10/03/2013	<250	14/02/2014	<250
11/03/2013	<250	21/02/2014	<250
12/03/2013	<250	28/02/2014	<250
13/03/2013	<250	07/03/2014	<250
14/03/2013	<250	13/03/2014	<250
15/03/2013	<250	20/03/2014	<250
16/03/2013	<250	27/03/2014	<250
17/03/2013	<250		
18/03/2013	<250		

19/03/2013	<250		
20/03/2013	<250		
21/03/2013	<250		
22/03/2013	<250		
23/03/2013	<250		
24/03/2013	<250		

- Dureza total

A dureza total consiste na presença íons cálcio e magnésio. Os problemas causados por dureza excessiva referem-se principalmente a formação de sistemas de água quente. Além disso, em áreas de água dura há deposição de incrustações em utensílios. Por outro lado, águas com dureza menor, entre 30-50 mg/L, tendem a ser corrosivas e podem necessitar de tratamento adicional (JOHNSON *et al*, 2009). Os valores encontrados na análise de dureza total mostrado na Figura 5, está em conformidade com a especificação. Não houve nenhum valor alto ou próximo do limite permitido de no máximo 500 ppm, pelo contrário, os valores ficaram na faixa de no máximo 10 ppm (BRASIL, 2011).

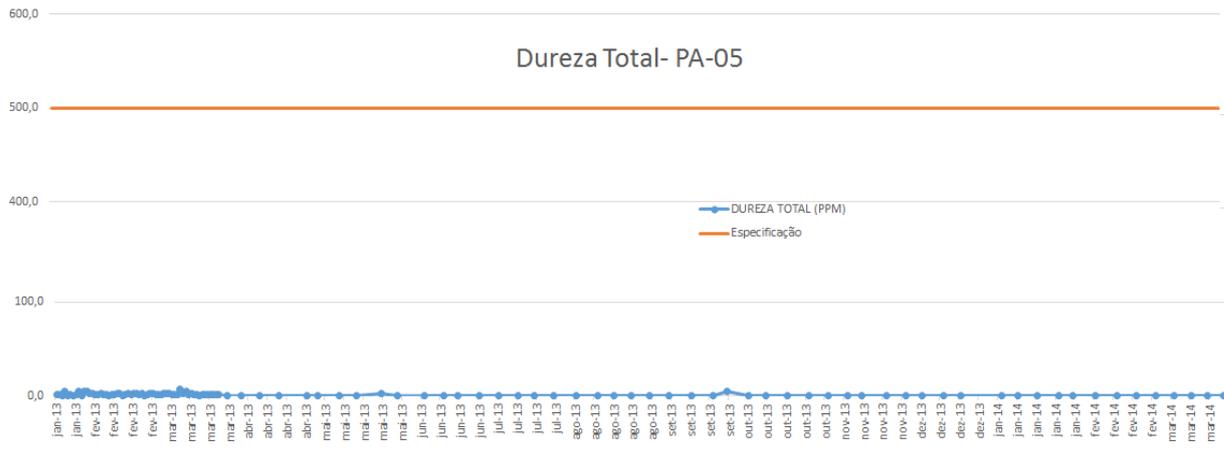


Figura 5: Gráfico do resultado da análise de dureza total da amostra de água PA-05. No eixo x é a frequência da análise e no eixo y o valor de dureza expresso em ppm. Análise realizada durante período de um ano.

- Determinação de Ferro

O ferro é encontrado na maioria das águas naturais e pode estar presente em solução ou em suspensão como um colóide ou ainda complexado com outro mineral ou substância orgânica. Pode-se encontrar o ferro na água sob a forma férrica (Fe^{3+}) insolúvel; na forma ferrosa mais solúvel (Fe^{2+}); na forma orgânica e ferro coloidal (SANTOS E CRUZ, 2008). Um bom controle de processo permite manter a concentração residual de ferro na entrada da água do sistema menor que 0,05 mg/L. A remoção incompleta durante o tratamento pode conduzir ao longo de um período de tempo depósitos significativos de ferro no sistema de distribuição (JOHNSON *et al*, 2009). E também capaz de oxidar membranas utilizadas no processo de osmose reversa. Portanto, o pré-tratamento é importante para proteção do sistema visando a geração de água com qualidade.

Os dados apresentados na tabela 6, demonstram que todos os resultados foram satisfatórios com a especificação

Tabela 5: Resultados da análise de determinação de ferro realizado no PA-05

DATA	FERRO (PPM)	DATA	FERRO (PPM)
24/01/2013	<0,3	25/04/2013	<0,3

25/01/2013	<0,3	29/04/2013	<0,3
26/01/2013	<0,3	07/05/2013	<0,3
27/01/2013	<0,3	13/05/2013	<0,3
28/01/2013	<0,3	22/05/2013	<0,3
29/01/2013	<0,3	28/05/2013	<0,3
30/01/2013	<0,3	07/06/2013	<0,3
31/01/2013	<0,3	14/06/2013	<0,3
01/02/2013	<0,3	19/06/2013	<0,3
02/02/2013	<0,3	27/06/2013	<0,3
03/02/2013	<0,3	04/07/2013	<0,3
04/02/2013	<0,3	11/07/2013	<0,3
05/02/2013	<0,3	17/07/2013	<0,3
06/02/2013	<0,3	24/07/2013	<0,3
07/02/2013	<0,3	01/08/2013	<0,3
08/02/2013	<0,3	09/08/2013	<0,3
09/02/2013	<0,3	15/08/2013	<0,3
10/02/2013	<0,3	21/08/2013	<0,3
11/02/2013	<0,3	28/08/2013	<0,3
12/02/2013	<0,3	04/09/2013	<0,3
13/02/2013	<0,3	12/09/2013	<0,3
14/02/2013	<0,3	20/09/2013	<0,3
15/02/2013	<0,3	25/09/2013	<0,3
16/02/2013	<0,3	03/10/2013	<0,3
17/02/2013	<0,3	09/10/2013	<0,3
18/02/2013	<0,3	17/10/2013	<0,3
19/02/2013	<0,3	25/10/2013	<0,3
20/02/2013	<0,3	01/11/2013	<0,3
21/02/2013	<0,3	08/11/2013	<0,3

22/02/2013	<0,3	13/11/2013	<0,3
23/02/2013	<0,3	22/11/2013	<0,3
24/02/2013	<0,3	29/11/2013	<0,3
25/02/2013	<0,3	05/12/2013	<0,3
26/02/2013	<0,3	13/12/2013	<0,3
27/02/2013	<0,3	19/12/2013	<0,3
28/02/2013	<0,3	03/01/2014	<0,3
01/03/2013	<0,3	09/01/2014	<0,3
02/03/2013	<0,3	16/01/2014	<0,3
03/03/2013	<0,3	24/01/2014	<0,3
04/03/2013	<0,3	29/01/2014	<0,3
05/03/2013	<0,3	06/02/2014	<0,3
06/03/2013	<0,3	14/02/2014	<0,3
07/03/2013	<0,3	21/02/2014	<0,3
08/03/2013	<0,3	28/02/2014	<0,3
09/03/2013	<0,3	07/03/2014	<0,3
10/03/2013	<0,3	20/03/2014	<0,3
11/03/2013	<0,3	27/03/2014	<0,3
12/03/2013	<0,3	25/10/2013	<0,3
13/03/2013	<0,3	01/11/2013	<0,3
14/03/2013	<0,3	08/11/2013	<0,3
15/03/2013	<0,3	13/11/2013	<0,3

16/03/2013	<0,3	22/11/2013	<0,3
17/03/2013	<0,3	29/11/2013	<0,3
18/03/2013	<0,3	05/12/2013	<0,3
19/03/2013	<0,3	13/12/2013	<0,3
20/03/2013	<0,3	19/12/2013	<0,3
21/03/2013	<0,3	03/01/2014	<0,3
22/03/2013	<0,3	09/01/2014	<0,3
23/03/2013	<0,3	16/01/2014	<0,3
24/03/2013	<0,3	24/01/2014	<0,3
27/03/2013	<0,3	29/01/2014	<0,3
01/04/2013	<0,3	06/02/2014	<0,3
08/04/2013	<0,3	14/02/2014	<0,3
15/04/2013	<0,3	21/02/2014	<0,3
		28/02/2014	<0,3
		07/03/2014	<0,3
		20/03/2014	<0,3
		27/03/2014	<0,3

- **Sólidos Totais**

O conteúdo de sólidos em suspensão ou resíduo do filtro quantifica partículas presentes, tanto matéria orgânica quanto inorgânica. A unidade de medição, geralmente é numa base de peso por volume. Em termos de qualidade da água potável, é importante que os sólidos em suspensão sejam removidos

- Condutividade:

A condutividade mede a capacidade de uma solução transportar corrente elétrica. Isso depende da presença de íons em solução e, portanto, fornece indicação útil do total de sólidos dissolvidos, ou sais presentes em uma água. O teor de sais pode ser estimado pela medida da condutividade (MORENO *et al*, 2010). A condutividade depende de temperatura e a referência, geralmente é de 20 a 25°C (JOHNSON *et al*, 2009). Alguns gases e íons (cloreto, amônio) dissolvidos na água influenciam na condutividade e no pH, podendo comprometer a qualidade da água para o uso farmacêutico. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Esse teste inclui 3 estágios, sendo que os dois primeiros testes são etapas preliminares, ou seja, se os requisitos da água são atendidos nessas etapas, a água satisfaz as exigências da legislação. Somente haverá a não conformidade se a água não atender a especificação da etapa 3 (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Os resultados da determinação de condutividade estágio 1 são mostrados na Figura 8.

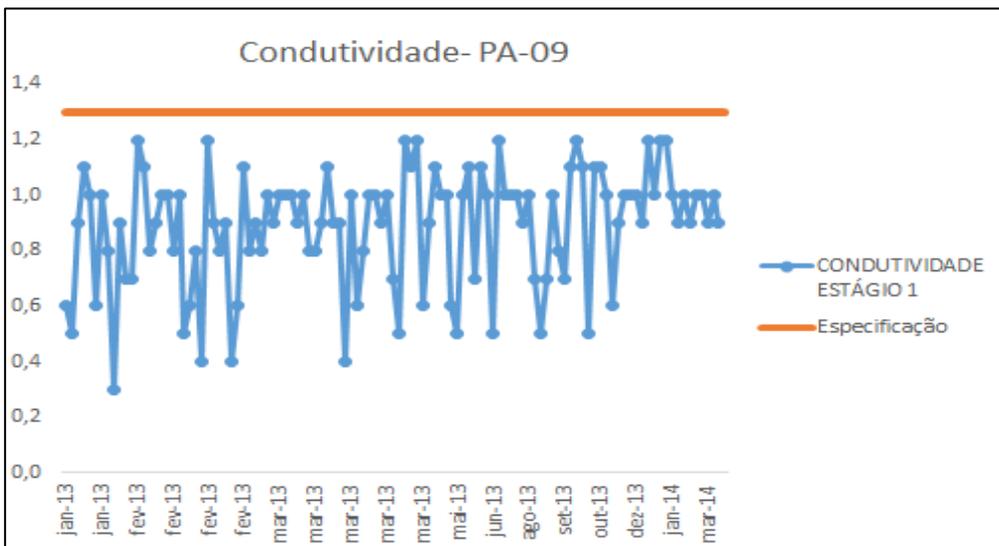


Figura 6: Gráfico da análise de condutividade estágio 1 de todas as águas purificadas, durante o período de um ano. O eixo x é a frequência de análise e o eixo y condutividade $\mu\text{S}/\text{cm}$.

- Substâncias oxidáveis

Os testes de substâncias oxidáveis podem substituir o teste carbônico orgânico total (TOC) e vice-versa. Geralmente as indústrias costumam utilizar o analisador de TOC monitorando o sistema de geração da água, porém apesar da Indústria referente a esse trabalho utilizar o TOC em linha, também é realizado o teste de substâncias oxidáveis no controle de qualidade da água. A matéria orgânica presente na água de sistemas de purificação e distribuição pode ter origens diversas, tais como a presença de biofilmes que podem se desenvolver no sistema (DIAS, 2007). Os resultados das análises estão representados na Tabela 7, e estão de acordo com a especificação, na qual a cor observada deve ser fracamente rosada (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Tabela 6: Resultados das análises de substâncias oxidáveis para todos os pontos de água purificada, que são: PA-09; PA-11; PU-14 E PU-16.

DATA	SUBSTÂNCIAS OXIDÁVEIS	DATA	SUBSTÂNCIAS OXIDÁVEIS
24/01/2013	CORRESPONDE	27/03/2013	CORRESPONDE
25/01/2013	CORRESPONDE	01/04/2013	CORRESPONDE
26/01/2013	CORRESPONDE	08/04/2013	CORRESPONDE
27/01/2013	CORRESPONDE	15/04/2013	CORRESPONDE
28/01/2013	CORRESPONDE	25/04/2013	CORRESPONDE
29/01/2013	CORRESPONDE	29/04/2013	CORRESPONDE
30/01/2013	CORRESPONDE	07/05/2013	CORRESPONDE
31/01/2013	CORRESPONDE	13/05/2013	CORRESPONDE
01/02/2013	CORRESPONDE	22/05/2013	CORRESPONDE
02/02/2013	CORRESPONDE	28/05/2013	CORRESPONDE
03/02/2013	CORRESPONDE	07/06/2013	CORRESPONDE
04/02/2013	CORRESPONDE	14/06/2013	CORRESPONDE
05/02/2013	CORRESPONDE	19/06/2013	CORRESPONDE

06/02/2013	CORRESPONDE	27/06/2013	CORRESPONDE
07/02/2013	CORRESPONDE	04/07/2013	CORRESPONDE
08/02/2013	CORRESPONDE	11/07/2013	CORRESPONDE
09/02/2013	CORRESPONDE	17/07/2013	CORRESPONDE
10/02/2013	CORRESPONDE	24/07/2013	CORRESPONDE
11/02/2013	CORRESPONDE	01/08/2013	CORRESPONDE
12/02/2013	CORRESPONDE	15/08/2013	CORRESPONDE
13/02/2013	CORRESPONDE	21/08/2013	CORRESPONDE
14/02/2013	CORRESPONDE	28/08/2013	CORRESPONDE
15/02/2013	CORRESPONDE	04/09/2013	CORRESPONDE
16/02/2013	CORRESPONDE	12/09/2013	CORRESPONDE
17/02/2013	CORRESPONDE	20/09/2013	CORRESPONDE
18/02/2013	CORRESPONDE	25/09/2013	CORRESPONDE
19/02/2013	CORRESPONDE	03/10/2013	CORRESPONDE
20/02/2013	CORRESPONDE	09/10/2013	CORRESPONDE
21/02/2013	CORRESPONDE	17/10/2013	CORRESPONDE
22/02/2013	CORRESPONDE	25/10/2013	CORRESPONDE
23/02/2013	CORRESPONDE	01/11/2013	CORRESPONDE
24/02/2013	CORRESPONDE	08/11/2013	CORRESPONDE
25/02/2013	CORRESPONDE	13/11/2013	CORRESPONDE
26/02/2013	CORRESPONDE	22/11/2013	CORRESPONDE
27/02/2013	CORRESPONDE	29/11/2013	CORRESPONDE
28/02/2013	CORRESPONDE	05/12/2013	CORRESPONDE
01/03/2013	CORRESPONDE	13/12/2013	CORRESPONDE
02/03/2013	CORRESPONDE	19/12/2013	CORRESPONDE
03/03/2013	CORRESPONDE	03/01/2014	CORRESPONDE
04/03/2013	CORRESPONDE	09/01/2014	CORRESPONDE
05/03/2013	CORRESPONDE	16/01/2014	CORRESPONDE

06/03/2013	CORRESPONDE	24/01/2014	CORRESPONDE
07/03/2013	CORRESPONDE	29/01/2014	CORRESPONDE
08/03/2013	CORRESPONDE	06/02/2014	CORRESPONDE
09/03/2013	CORRESPONDE	14/02/2014	CORRESPONDE
10/03/2013	CORRESPONDE	21/02/2014	CORRESPONDE
11/03/2013	CORRESPONDE	28/02/2014	CORRESPONDE
12/03/2013	CORRESPONDE	07/03/2014	CORRESPONDE
13/03/2013	CORRESPONDE	13/03/2014	CORRESPONDE
14/03/2013	CORRESPONDE	20/03/2014	CORRESPONDE
15/03/2013	CORRESPONDE	27/03/2014	CORRESPONDE
16/03/2013	CORRESPONDE		
17/03/2013	CORRESPONDE		
18/03/2013	CORRESPONDE		
19/03/2013	CORRESPONDE		
20/03/2013	CORRESPONDE		
21/03/2013	CORRESPONDE		
22/03/2013	CORRESPONDE		
23/03/2013	CORRESPONDE		
24/03/2013	CORRESPONDE		

- Acidez ou Alcalinidade

A acidez da água ocorre devido a componentes naturais, tais como o dióxido de carbono dissolvido. É um fator importante no tratamento da água, para garantir que a água tratada que entra não é corrosiva. A alcalinidade de uma água compreende principalmente a soma dos bicarbonatos, carbonatos e hidróxidos de cálcio, magnésio, sódio e potássio. A alcalinidade proporciona um efeito tampão sobre o pH, o que é um fator importante para os processos de tratamento de água (JOHNSON *et al*, 2009). De acordo com a Tabela 8, todas as análises

corresponderam ao preconizado pelos compêndios oficiais, na qual as soluções não adquiriram a cor vermelha, no teste da acidez e nem a cor azul no teste de alcalinidade.

Tabela 7: Resultados das análises de acidez ou alcalinidade de todos os pontos de água purificada, que são: PA-09; PA-11; PU-14 E PU-16.

Tabela 8 -			
DATA	ACIDEZ OU ALCALINIDADE	DATA	ACIDEZ OU ALCALINIDADE
24/01/2013	CORRESPONDE	27/03/2013	CORRESPONDE
25/01/2013	CORRESPONDE	01/04/2013	CORRESPONDE
26/01/2013	CORRESPONDE	08/04/2013	CORRESPONDE
27/01/2013	CORRESPONDE	15/04/2013	CORRESPONDE
28/01/2013	CORRESPONDE	25/04/2013	CORRESPONDE
29/01/2013	CORRESPONDE	29/04/2013	CORRESPONDE
30/01/2013	CORRESPONDE	07/05/2013	CORRESPONDE
31/01/2013	CORRESPONDE	13/05/2013	CORRESPONDE
01/02/2013	CORRESPONDE	22/05/2013	CORRESPONDE
02/02/2013	CORRESPONDE	28/05/2013	CORRESPONDE
03/02/2013	CORRESPONDE	07/06/2013	CORRESPONDE
04/02/2013	CORRESPONDE	14/06/2013	CORRESPONDE
05/02/2013	CORRESPONDE	19/06/2013	CORRESPONDE
06/02/2013	CORRESPONDE	27/06/2013	CORRESPONDE
07/02/2013	CORRESPONDE	04/07/2013	CORRESPONDE
08/02/2013	CORRESPONDE	11/07/2013	CORRESPONDE
09/02/2013	CORRESPONDE	17/07/2013	CORRESPONDE
10/02/2013	CORRESPONDE	24/07/2013	CORRESPONDE
11/02/2013	CORRESPONDE	01/08/2013	CORRESPONDE
12/02/2013	CORRESPONDE	15/08/2013	CORRESPONDE
13/02/2013	CORRESPONDE	21/08/2013	CORRESPONDE
14/02/2013	CORRESPONDE	28/08/2013	CORRESPONDE
15/02/2013	CORRESPONDE	04/09/2013	CORRESPONDE
16/02/2013	CORRESPONDE	12/09/2013	CORRESPONDE
17/02/2013	CORRESPONDE	20/09/2013	CORRESPONDE

18/02/2013	CORRESPONDE	25/09/2013	CORRESPONDE
19/02/2013	CORRESPONDE	03/10/2013	CORRESPONDE
20/02/2013	CORRESPONDE	09/10/2013	CORRESPONDE
21/02/2013	CORRESPONDE	17/10/2013	CORRESPONDE
22/02/2013	CORRESPONDE	25/10/2013	CORRESPONDE
23/02/2013	CORRESPONDE	01/11/2013	CORRESPONDE
24/02/2013	CORRESPONDE	08/11/2013	CORRESPONDE
25/02/2013	CORRESPONDE	13/11/2013	CORRESPONDE
26/02/2013	CORRESPONDE	22/11/2013	CORRESPONDE
27/02/2013	CORRESPONDE	29/11/2013	CORRESPONDE
28/02/2013	CORRESPONDE	05/12/2013	CORRESPONDE
01/03/2013	CORRESPONDE	13/12/2013	CORRESPONDE
02/03/2013	CORRESPONDE	19/12/2013	CORRESPONDE
03/03/2013	CORRESPONDE	03/01/2014	CORRESPONDE
04/03/2013	CORRESPONDE	09/01/2014	CORRESPONDE
05/03/2013	CORRESPONDE	16/01/2014	CORRESPONDE
06/03/2013	CORRESPONDE	24/01/2014	CORRESPONDE
07/03/2013	CORRESPONDE	29/01/2014	CORRESPONDE
08/03/2013	CORRESPONDE	06/02/2014	CORRESPONDE
09/03/2013	CORRESPONDE	14/02/2014	CORRESPONDE
10/03/2013	CORRESPONDE	21/02/2014	CORRESPONDE
11/03/2013	CORRESPONDE	28/02/2014	CORRESPONDE
12/03/2013	CORRESPONDE	07/03/2014	CORRESPONDE
13/03/2013	CORRESPONDE	13/03/2014	CORRESPONDE

14/03/2013	CORRESPONDE	20/03/2014	CORRESPONDE
15/03/2013	CORRESPONDE	27/03/2014	CORRESPONDE
16/03/2013	CORRESPONDE		
17/03/2013	CORRESPONDE		
18/03/2013	CORRESPONDE		
19/03/2013	CORRESPONDE		
20/03/2013	CORRESPONDE		
21/03/2013	CORRESPONDE		
22/03/2013	CORRESPONDE		
23/03/2013	CORRESPONDE		
24/03/2013	CORRESPONDE		

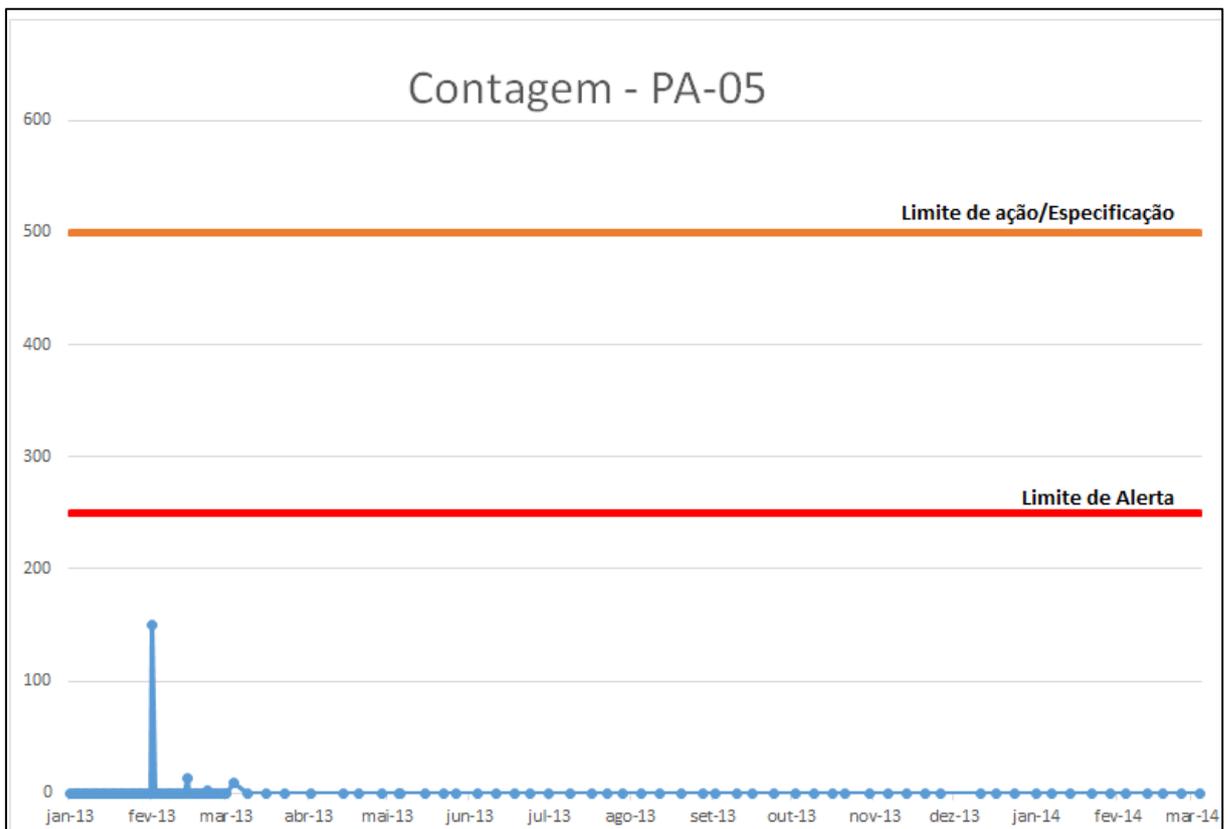
2.2.2 RESULTADOS DA ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

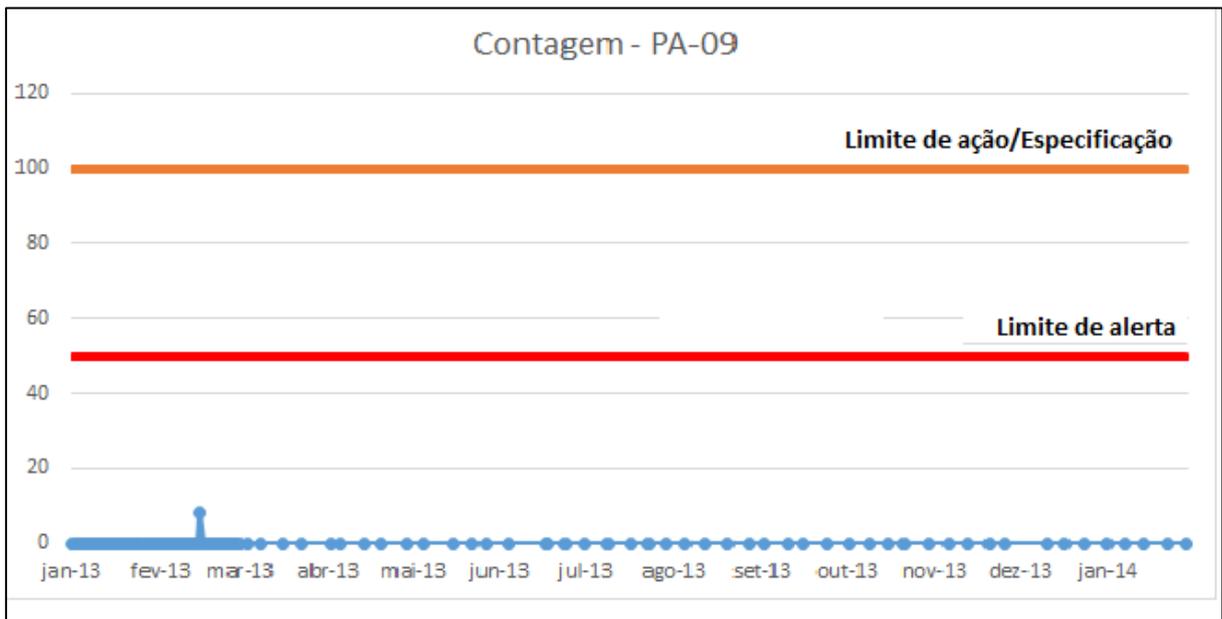
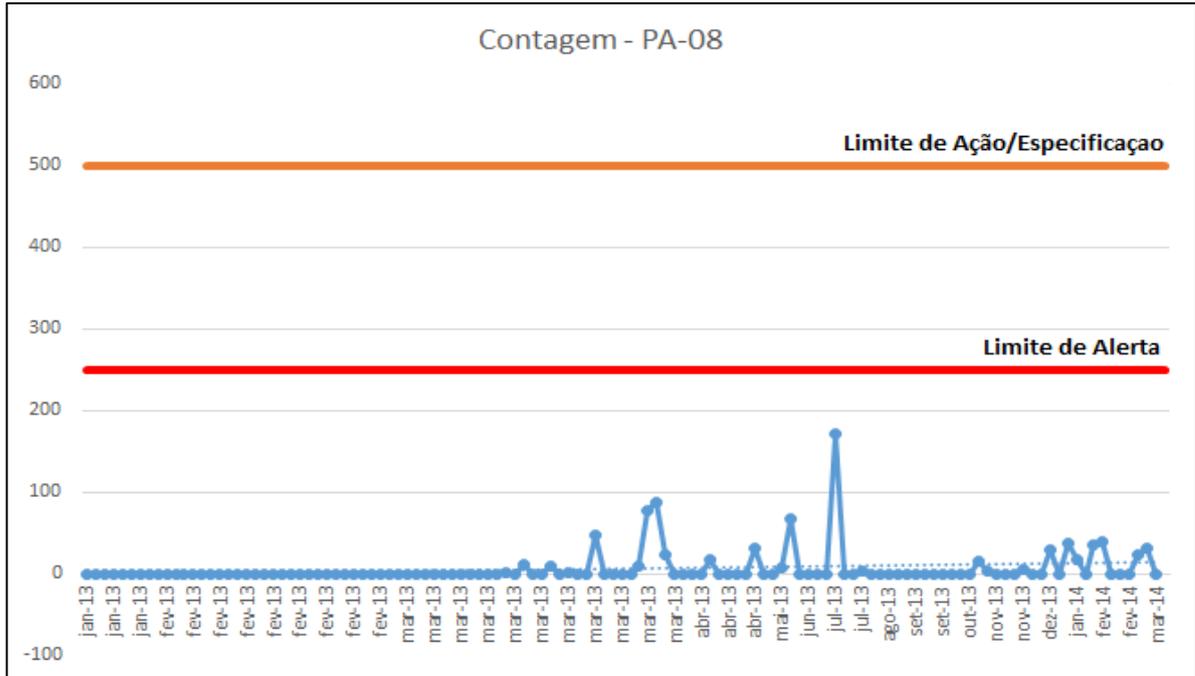
As bactérias patogênicas e outros micro-organismos, muitas vezes são difíceis de detectar na água que foi submetida a um tratamento eficaz. Se estiver presente, provavelmente será em número pequeno (JOHNSON *et al*, 2009).

- Contagem de micro-organismos heterotróficos totais:

A contagem de micro-organismos heterotróficos totais inclui bactérias heterotróficas e fungos. Geralmente, a contagem de bactérias aumenta conforme o tempo de armazenamento/estocagem da água (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Os resultados encontrados na contagem são mostrados na Figura 9, na qual apresenta os gráficos referentes às amostras de águas potáveis e purificadas dos pontos PA-05; PA-08; PA-09; PA-11; PU-14 e PU-16, respectivamente. Pode-se observar que a maioria dos valores encontrados foram 0 UFC/mL, o que garante a robustez do sistema e conseqüentemente a produção de água com qualidade, que é o objetivo da validação. Todavia, houve alguns pontos atípicos que apresentaram uma contagem significativa. Isso ocorreu no primeiro gráfico, da contagem de bactérias do PA-05, que no dia 24/02/2013 apresentou um valor relevante de 150 UFC/mL, quase 1/3 do limite máximo permitido para água potável de 500 UFC/mL

(BRASIL, 2011). É provável que tenha ocorrido alguma contaminação durante a análise ou durante a coleta, que propiciou um número elevado de unidades formadoras de colônia. O mesmo ocorreu no gráfico da água PU-16, do dia 19/03/2013. A contagem foi de 35 UFC/mL, ou seja, também representa 1/3 do valor, pois o limite máximo permitido para contagem na água purificada é de 100 UFC/mL (USP, 2013). Como esses resultados ficaram abaixo do limite de alerta, não precisou de uma ação. Portanto, é importante ressaltar o cuidado e atenção para os procedimentos realizados durante a análise, seja na paramentação; na higienização de mãos, do fluxo laminar utilizado na análise ou na esterilização dos equipamentos e meios de cultura, todos esses fatores quando não seguidos, pode obter resultados falsos positivos e assim prejudicaria o andamento da requalificação.





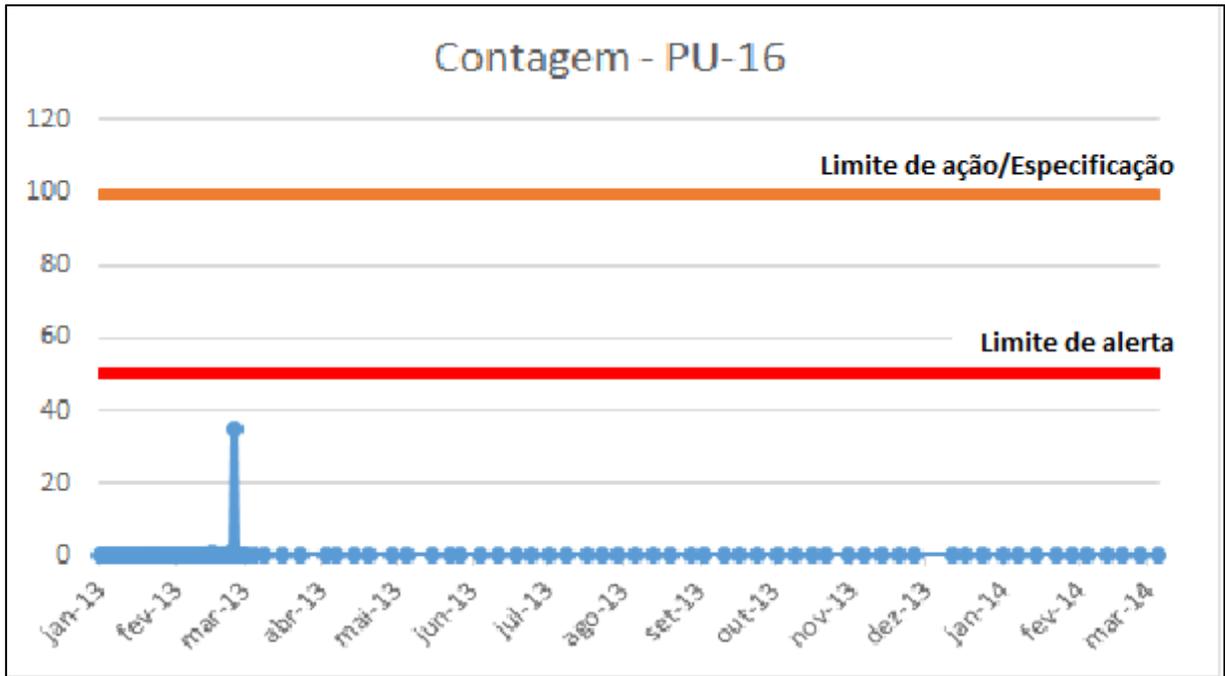


Figura 09: Gráfico da análise de contagem de bactérias heterotróficas, durante o período de um ano.

- Pesquisa de micro-organismos patogênicos

✓ *Escherichia coli* (coliformes fecais) e coliformes totais

As bactérias coliformes estão presentes por todo o meio ambiente e tem sido muito utilizada como indicador microbiológico porque os testes são relativamente simples e podem ser detectados em níveis baixos. O grupo coliforme contém muitas espécies que podem se multiplicar em água. Alguns são capazes de crescer em temperaturas elevadas, dando origem ao termo “termotolerantes” e “coliformes fecais”. A *E. coli* é um coliforme termotolerante e está sempre presente em grande número nas fezes de animais de sangue quente, em que é habitante natural do intestino. Muitas bactérias incluindo *E. coli*, podem sobreviver por um tempo considerável na água, tornando-se um bom indicador para a presença de muitas bactérias patogênicas. Assim, a detecção de *E. coli*, em água potável fornece evidências claras de contaminação fecal. Se forem detectadas coliformes, mas que não seja *E. coli*, é provável que a contaminação possa ser a partir de solos ou vegetação. A presença de coliformes na água tratada indica possíveis deficiências no processo de tratamento (JOHNSON *et al*, 2009). A Tabela 09, mostra

resumidamente os resultados da análise de *E. coli* realizada em todos os pontos de coleta envolvidos na análise. Não houve nenhuma contaminação durante toda a etapa de qualificação.

Tabela 8: Resultados da pesquisa de *E. coli*. Essa tabela inclui todos os pontos de água potável e purificada, que são: PA-05; PA-08; PA-09; PA-11; PU-14; PU-16.

<i>E. coli</i>			
DATA	Água potável (PA-05 e PA-08)	DATA	Água purificada (PA-09; PA-11; PU-14 e PA-16)
24/01/2013	ausente/100 mL	27/03/2013	ausente/100 mL
25/01/2013	ausente/100 mL	01/04/2013	ausente/100 mL
26/01/2013	ausente/100 mL	08/04/2013	ausente/100 mL
27/01/2013	ausente/100 mL	15/04/2013	ausente/100 mL
28/01/2013	ausente/100 mL	25/04/2013	ausente/100 mL
29/01/2013	ausente/100 mL	29/04/2013	ausente/100 mL
30/01/2013	ausente/100 mL	07/05/2013	ausente/100 mL
31/01/2013	ausente/100 mL	13/05/2013	ausente/100 mL
01/02/2013	ausente/100 mL	22/05/2013	ausente/100 mL
02/02/2013	ausente/100 mL	28/05/2013	ausente/100 mL
03/02/2013	ausente/100 mL	07/06/2013	ausente/100 mL
04/02/2013	ausente/100 mL	14/06/2013	ausente/100 mL
05/02/2013	ausente/100 mL	19/06/2013	ausente/100 mL
06/02/2013	ausente/100 mL	27/06/2013	ausente/100 mL
07/02/2013	ausente/100 mL	04/07/2013	ausente/100 mL
08/02/2013	ausente/100 mL	11/07/2013	ausente/100 mL
09/02/2013	ausente/100 mL	17/07/2013	ausente/100 mL
10/02/2013	ausente/100 mL	24/07/2013	ausente/100 mL
11/02/2013	ausente/100 mL	01/08/2013	ausente/100 mL
12/02/2013	ausente/100 mL	15/08/2013	ausente/100 mL
13/02/2013	ausente/100 mL	21/08/2013	ausente/100 mL
14/02/2013	ausente/100 mL	28/08/2013	ausente/100 mL
15/02/2013	ausente/100 mL	04/09/2013	ausente/100 mL
16/02/2013	ausente/100 mL	12/09/2013	ausente/100 mL

17/02/2013	ausente/100 mL	20/09/2013	ausente/100 mL
18/02/2013	ausente/100 mL	25/09/2013	ausente/100 mL
19/02/2013	ausente/100 mL	03/10/2013	ausente/100 mL
20/02/2013	ausente/100 mL	09/10/2013	ausente/100 mL
21/02/2013	ausente/100 mL	17/10/2013	ausente/100 mL
22/02/2013	ausente/100 mL	25/10/2013	ausente/100 mL
23/02/2013	ausente/100 mL	01/11/2013	ausente/100 mL
24/02/2013	ausente/100 mL	08/11/2013	ausente/100 mL
25/02/2013	ausente/100 mL	13/11/2013	ausente/100 mL
26/02/2013	ausente/100 mL	22/11/2013	ausente/100 mL
27/02/2013	ausente/100 mL	29/11/2013	ausente/100 mL
28/02/2013	ausente/100 mL	05/12/2013	ausente/100 mL
01/03/2013	ausente/100 mL	13/12/2013	ausente/100 mL
02/03/2013	ausente/100 mL	19/12/2013	ausente/100 mL
03/03/2013	ausente/100 mL	03/01/2014	ausente/100 mL
04/03/2013	ausente/100 mL	09/01/2014	ausente/100 mL
05/03/2013	ausente/100 mL	16/01/2014	ausente/100 mL
06/03/2013	ausente/100 mL	24/01/2014	ausente/100 mL
07/03/2013	ausente/100 mL	29/01/2014	ausente/100 mL
08/03/2013	ausente/100 mL	06/02/2014	ausente/100 mL
09/03/2013	ausente/100 mL	14/02/2014	ausente/100 mL
10/03/2013	ausente/100 mL	21/02/2014	ausente/100 mL
11/03/2013	ausente/100 mL	28/02/2014	ausente/100 mL
12/03/2013	ausente/100 mL	07/03/2014	ausente/100 mL

13/03/2013	ausente/100 mL	13/03/2014	ausente/100 mL
14/03/2013	ausente/100 mL	20/03/2014	ausente/100 mL
15/03/2013	ausente/100 mL	27/03/2014	ausente/100 mL
16/03/2013	ausente/100 mL		
17/03/2013	ausente/100 mL		
18/03/2013	ausente/100 mL		
19/03/2013	ausente/100 mL		
20/03/2013	ausente/100 mL		
21/03/2013	ausente/100 mL		
22/03/2013	ausente/100 mL		
23/03/2013	ausente/100 mL		
24/03/2013	ausente/100 mL		

A tabela 10, mostra resumidamente os resultados da análise de coliformes totais. Pode-se observar que o ponto de água potável PA-08 apresentou contaminação pela presença de coliformes totais, no dia 28/02/2013. O Controle de Qualidade informa o desvio por email as áreas impactadas pelo ponto de água. Foi realizada a investigação do sistema para determinar as causas prováveis de não-conformidade. Além disso, a área responsável pelo ponto contaminado, tomou como ação a sanitização térmica necessária em todo sistema de purificação de água. Outra atitude tomada foi a realização da segunda fase da requalificação novamente somente para o ponto de água PA-08, ou seja, enquanto que a requalificação para as outras águas finalizou no dia 27/03/2014, para a água contaminada, só finalizou no dia 03/04/2013. A contaminação por coliformes totais pode ser devida à sanitização e limpeza inadequada, que podem ocasionar a formação de biofilmes ou ainda devido à falta de higienização do amostrador que também pode causar a contaminação por coliformes. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Coliformes fecais			
DATA	Água potável (PA-05 e PA-08)	DATA	Água purificada (PA-09; PA-11; PU-14 e PA-16)
24/01/2013	ausente/100 mL	27/03/2013	ausente/100 mL
25/01/2013	ausente/100 mL	01/04/2013	ausente/100 mL
26/01/2013	ausente/100 mL	08/04/2013	ausente/100 mL
27/01/2013	ausente/100 mL	15/04/2013	ausente/100 mL
28/01/2013	ausente/100 mL	25/04/2013	ausente/100 mL
29/01/2013	ausente/100 mL	29/04/2013	ausente/100 mL
30/01/2013	ausente/100 mL	07/05/2013	ausente/100 mL
31/01/2013	ausente/100 mL	13/05/2013	ausente/100 mL
01/02/2013	ausente/100 mL	22/05/2013	ausente/100 mL
02/02/2013	ausente/100 mL	28/05/2013	ausente/100 mL
03/02/2013	ausente/100 mL	07/06/2013	ausente/100 mL
04/02/2013	ausente/100 mL	14/06/2013	ausente/100 mL
05/02/2013	ausente/100 mL	19/06/2013	ausente/100 mL
06/02/2013	ausente/100 mL	27/06/2013	ausente/100 mL
07/02/2013	ausente/100 mL	04/07/2013	ausente/100 mL
08/02/2013	ausente/100 mL	11/07/2013	ausente/100 mL
09/02/2013	ausente/100 mL	17/07/2013	ausente/100 mL
10/02/2013	ausente/100 mL	24/07/2013	ausente/100 mL
11/02/2013	ausente/100 mL	01/08/2013	ausente/100 mL
12/02/2013	ausente/100 mL	15/08/2013	ausente/100 mL
13/02/2013	ausente/100 mL	21/08/2013	ausente/100 mL
14/02/2013	ausente/100 mL	28/08/2013	ausente/100 mL
15/02/2013	ausente/100 mL	04/09/2013	ausente/100 mL
16/02/2013	ausente/100 mL	12/09/2013	ausente/100 mL
17/02/2013	ausente/100 mL	20/09/2013	ausente/100 mL
18/02/2013	ausente/100 mL	25/09/2013	ausente/100 mL
19/02/2013	ausente/100 mL	03/10/2013	ausente/100 mL
20/02/2013	ausente/100 mL	09/10/2013	ausente/100 mL
21/02/2013	ausente/100 mL	17/10/2013	ausente/100 mL
22/02/2013	ausente/100 mL	25/10/2013	ausente/100 mL

23/02/2013	ausente/100 mL	01/11/2013	ausente/100 mL
24/02/2013	ausente/100 mL	08/11/2013	ausente/100 mL
25/02/2013	ausente/100 mL	13/11/2013	ausente/100 mL
26/02/2013	ausente/100 mL	22/11/2013	ausente/100 mL
27/02/2013	ausente/100 mL	29/11/2013	ausente/100 mL
28/02/2013	Presente /100 mL (PA-08)	05/12/2013	ausente/100 mL
01/03/2013	ausente/100 mL	13/12/2013	ausente/100 mL
02/03/2013	ausente/100 mL	19/12/2013	ausente/100 mL
03/03/2013	ausente/100 mL	03/01/2014	ausente/100 mL
04/03/2013	ausente/100 mL	09/01/2014	ausente/100 mL
05/03/2013	ausente/100 mL	16/01/2014	ausente/100 mL
06/03/2013	ausente/100 mL	24/01/2014	ausente/100 mL
07/03/2013	ausente/100 mL	29/01/2014	ausente/100 mL
08/03/2013	ausente/100 mL	06/02/2014	ausente/100 mL
09/03/2013	ausente/100 mL	14/02/2014	ausente/100 mL
10/03/2013	ausente/100 mL	21/02/2014	ausente/100 mL
11/03/2013	ausente/100 mL	28/02/2014	ausente/100 mL
12/03/2013	ausente/100 mL	07/03/2014	ausente/100 mL
13/03/2013	ausente/100 mL	13/03/2014	ausente/100 mL
14/03/2013	ausente/100 mL	20/03/2014	ausente/100 mL
15/03/2013	ausente/100 mL	27/03/2014	ausente/100 mL
16/03/2013	ausente/100 mL	03/04/2014	Ausente/100 mL

17/03/2013	ausente/100 mL		
18/03/2013	ausente/100 mL		
19/03/2013	ausente/100 mL		
20/03/2013	ausente/100 mL		
21/03/2013	ausente/100 mL		
22/03/2013	ausente/100 mL		
23/03/2013	ausente/100 mL		
24/03/2013	ausente/100 mL		
25/03/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
26/03/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
27/03/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
28/03/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
29/03/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
30/03/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
31/03/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
01/04/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
02/04/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
03/04/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
04/04/2013	ausente/100 mL (PA-08)		
05/04/2013	ausente/100 mL (PA-08)		

Tabela 9: Resultados da pesquisa de coliformes totais de todos os pontos de água potável e purificada.

✓ *Pseudomonas aeruginosa*

O grupo *Pseudomonas* é normalmente encontrado em todo o ambiente. Algumas espécies podem estar presentes em excrementos humanos e animais e muitos podem se multiplicar em água contendo nutrientes adequados (JOHNSON et al, 2009). A pesquisa de *P. aeruginosa* somente é realizada para AP (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Os resultados obtidos são resumidamente mostrados na tabela 11. Nenhum ponto de AP teve contaminação. Portanto está de acordo com a especificação farmacopeica.

Tabela 10: Resultados da pesquisa de *P. aeruginosa* de todos os pontos de água purificada.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
DATA	Água purificada (PA-09; PA-11, PU-14 e PU-16)	DATA	Água purificada (PA-09; PA-11; PU-14 e PU-16)
24/01/2013	ausente/100 mL	27/03/2013	ausente/100 mL
25/01/2013	ausente/100 mL	01/04/2013	ausente/100 mL
26/01/2013	ausente/100 mL	08/04/2013	ausente/100 mL
27/01/2013	ausente/100 mL	15/04/2013	ausente/100 mL
28/01/2013	ausente/100 mL	25/04/2013	ausente/100 mL
29/01/2013	ausente/100 mL	29/04/2013	ausente/100 mL
30/01/2013	ausente/100 mL	07/05/2013	ausente/100 mL
31/01/2013	ausente/100 mL	13/05/2013	ausente/100 mL
01/02/2013	ausente/100 mL	22/05/2013	ausente/100 mL
02/02/2013	ausente/100 mL	28/05/2013	ausente/100 mL
03/02/2013	ausente/100 mL	07/06/2013	ausente/100 mL
04/02/2013	ausente/100 mL	14/06/2013	ausente/100 mL
05/02/2013	ausente/100 mL	19/06/2013	ausente/100 mL
06/02/2013	ausente/100 mL	27/06/2013	ausente/100 mL
07/02/2013	ausente/100 mL	04/07/2013	ausente/100 mL
08/02/2013	ausente/100 mL	11/07/2013	ausente/100 mL
09/02/2013	ausente/100 mL	17/07/2013	ausente/100 mL
10/02/2013	ausente/100 mL	24/07/2013	ausente/100 mL

11/02/2013	ausente/100 mL	01/08/2013	ausente/100 mL
12/02/2013	ausente/100 mL	15/08/2013	ausente/100 mL
13/02/2013	ausente/100 mL	21/08/2013	ausente/100 mL
14/02/2013	ausente/100 mL	28/08/2013	ausente/100 mL
15/02/2013	ausente/100 mL	04/09/2013	ausente/100 mL
16/02/2013	ausente/100 mL	12/09/2013	ausente/100 mL
17/02/2013	ausente/100 mL	20/09/2013	ausente/100 mL
18/02/2013	ausente/100 mL	25/09/2013	ausente/100 mL
19/02/2013	ausente/100 mL	03/10/2013	ausente/100 mL
20/02/2013	ausente/100 mL	09/10/2013	ausente/100 mL
21/02/2013	ausente/100 mL	17/10/2013	ausente/100 mL
22/02/2013	ausente/100 mL	25/10/2013	ausente/100 mL
23/02/2013	ausente/100 mL	01/11/2013	ausente/100 mL
24/02/2013	ausente/100 mL	08/11/2013	ausente/100 mL
25/02/2013	ausente/100 mL	13/11/2013	ausente/100 mL
26/02/2013	ausente/100 mL	22/11/2013	ausente/100 mL
27/02/2013	ausente/100 mL	29/11/2013	ausente/100 mL
28/02/2013	ausente/100 mL	05/12/2013	ausente/100 mL
01/03/2013	ausente/100 mL	13/12/2013	ausente/100 mL
02/03/2013	ausente/100 mL	19/12/2013	ausente/100 mL
03/03/2013	ausente/100 mL	03/01/2014	ausente/100 mL
04/03/2013	ausente/100 mL	09/01/2014	ausente/100 mL
05/03/2013	ausente/100 mL	16/01/2014	ausente/100 mL
06/03/2013	ausente/100 mL	24/01/2014	ausente/100 mL
07/03/2013	ausente/100 mL	29/01/2014	ausente/100 mL
08/03/2013	ausente/100 mL	06/02/2014	ausente/100 mL

09/03/2013	ausente/100 mL	14/02/2014	ausente/100 mL
10/03/2013	ausente/100 mL	21/02/2014	ausente/100 mL
11/03/2013	ausente/100 mL	28/02/2014	ausente/100 mL
12/03/2013	ausente/100 mL	07/03/2014	ausente/100 mL
13/03/2013	ausente/100 mL	13/03/2014	ausente/100 mL
14/03/2013	ausente/100 mL	20/03/2014	ausente/100 mL
15/03/2013	ausente/100 mL	27/03/2014	ausente/100 mL
16/03/2013	ausente/100 mL		
17/03/2013	ausente/100 mL		
18/03/2013	ausente/100 mL		
19/03/2013	ausente/100 mL		
20/03/2013	ausente/100 mL		
21/03/2013	ausente/100 mL		
22/03/2013	ausente/100 mL		
23/03/2013	ausente/100 mL		
24/03/2013	ausente/100 mL		

2.2.3 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O PROCESSO

O bom desempenho do sistema está relacionado, principalmente com a água de alimentação, pois essa é a forma bruta, gerada a partir de poços artesianos que contemplam todos os padrões de potabilidade, tanto pelo parâmetro físico-químico quanto microbiológico (ALENCAR *et al*, 2004)

Um dos motivos da requalificação no sistema foi a aquisição de um novo trocador de calor. Este item é importante para a manutenção da temperatura da

água circulante no sistema, que permanece entre 18°C e 22°C e também com o objetivo de realizar as sanitizações térmicas periódicas necessárias a fim de evitar contaminação microbiana e a abertura do sistema (ANVISA, 2013). De acordo com o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de água para Uso Farmacêutico, da Anvisa (2013) e o Guide to inspections of high Purity Water Systems, do FDA (1993), sistemas mantidos em temperatura ambiente são susceptíveis a contaminação microbiológica. O ideal seria um sistema com a temperatura entre 65-80°C, pois são auto sanitizantes e assim não necessitam de agentes químicos para limpeza durante as paradas de fábrica (ANVISA, 2013). Assim, para a redução da temperatura requerida num processo, deve ocorrer pelo menor tempo possível. Porém para a manutenção do sistema já aquecido é necessário um elevado investimento por parte da empresa, pois envolve um custo alto (FDA, 1993) A compra desse trocador também foi importante para um resultado positivo na requalificação do sistema, mantendo a distribuição de água com qualidade.

Os sistemas de armazenamento e distribuição também são considerados críticos para o processo. A água em constante movimento, ou seja, a manutenção de um fluxo turbulento de circulação no sistema de distribuição da água reduz níveis de contaminantes, formação de biofilmes e evita “ponto-morto” (ANVISA, 2013). Devem ser projetados a fim de evitar a recontaminação de água após tratamento. A capacidade do tanque de armazenamento deve ser suficiente para oferecer uma reserva de água a curto prazo (ANVISA, 2013).

De acordo com a RDC 17 (2010), Capítulo I, Art. 527, foi possível observar que a requalificação realizada na Indústria de referência deste trabalho, foi bem planejada, instalada, validada e mantida de forma a garantir a qualidade de água durante a sua produção. Todo o Sistema de purificação da água foi projetado para evitar ao máximo a contaminação e proliferação microbiana. Os materiais utilizados são elementos sanitários próprios para um Sistema de purificação de água, tais como o uso do aço INOX 316L (baixo teor de carbono) e o fluoreto de polivilideno (PVDF) que aumenta consideravelmente a resistência contra a corrosão, contribuindo para diminuição do risco de contaminação da água e atendendo as especificações das BPF, que descreve como devem ser os equipamentos de purificação de água (ANVISA, 2013).

De acordo com os resultados obtidos, todas essas análises, encontram-se em conformidade com os padrões estabelecidos pela legislação vigente e compêndios

internacionais reconhecidos pela Anvisa. Além disso, foi comprovado a eficiência do sistema de pré-tratamento e sua importância otimiza o processo de osmose reversa, contribuindo para uma requalificação de performance eficaz, o que demonstra que o sistema produz consistentemente água com qualidade e em conformidade com as BPF. O estudo de um ano é importante para verificar quaisquer variações sazonais na água de alimentação do sistema, e assim, revisar os dados obtidos e se necessário reavaliar limites de alerta e estabelecer novas ações corretivas (FDA, 1993). Os níveis de alerta evidenciam uma contaminação superior ao normal, porém não é necessária aplicar uma ação corretiva, pois não ultrapassou os limites máximos permitidos. Mas é extremamente importante um acompanhamento e investigação, para que se for necessário estabelecer mudanças no plano de amostragem (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Após conclusão da requalificação, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotada ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso seja necessário. E também deve estabelecer um monitoramento de rotina para verificação de parâmetros de processo *online*, tais como fluxo, pressão, temperatura, condutividade, assim como monitoramento *offline* que verifica o atendimento às especificações químicas e microbiológicas preconizadas pela farmacopeia (ANVISA, 2010).

3. CONCLUSÃO

A validação de Sistema de purificação de água é importante para garantir a qualidade e segurança na produção da água para uso farmacêutico.

As análises físico-químicas e microbiológicas, foram importantes para um resultado positivo no processo de requalificação durante a primeira, segunda e terceira fase garantindo um sistema de geração de água adequado para fabricação dos produtos em conformidade atendendo suas especificações e atributos de qualidade.

Os resultados da requalificação de performance de primeira e segunda fase comprovam que o sistema de produção de água purificada obtida pela técnica de osmose reversa na indústria farmacêutica do referente trabalho, atendeu as especificações, requisitos e parâmetros exigidos pela Legislação e compêndios oficiais, conferindo ao sistema um alto grau de confiabilidade e reprodutibilidade na geração de água para uso farmacêutico a qual se destina. Para garantir a validação, é necessário que sejam realizadas as análises por um ano a fim de compilar resultados frente às variações sazonais que a água de abastecimento pode sofrer durante este período.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, João *et al.* Estratégia para Validação do Sistema de Tratamento de Água de uma Indústria Farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**. 85(3): 85-88, 2004.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. V.I. 5. ed. p. 391 a 398. Brasília, 2010.

ANVISA. **Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico**. Brasília , 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. Resolução de Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010.

BRASIL. Ministério de Estado da Saúde. PORTARIA Nº 2914, de 12 de dezembro de 2011. Estabelece os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da água para o consumo humano e seu padrão de potabilidade.

CESARIO, Bruna. **A qualidade do Sistema de Purificação de Água para Uso Farmacêutico**. IX CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO. 20, 21 e 22 de junho de 2013.

DIAS, Fábio. **Avaliação de eficácia da sanitização de um sistema de purificação de água. Esterilização de artigos médicos, dissipação residual de óxido de etileno e uso da proteína verde fluorescente (GFP) como indicador de controle do processo**. Dissertação (Mestrado)- Área de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica, Universidade de São Paulo, 2007.

FARIA, Luiz F. A.. **Etapas da Validação de Sistemas de Água**. Maio, 2009.

FERREIRA, A.O. **Guia Prático de Farmácia Magistral Volume 1**. 3º. Ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guide to inspections of high purity water systems. Estados Unidos da América, 1993. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>> Acesso em 20/10/2013.

FREITAS, Aline et al. **Água purificada: Obtenção e Controle de Qualidade**. Trabalho de Conclusão de Curso. Fundação Educacional de Fernandópolis, 2011.

HEALTH SCIENCES AUTHORITY. Regulatory Guidance: **Water Systems for Manufactures of Non-Sterile Products**. Singapura, 2008.

JOHNSON, Michael *et al.* **Twort's Water Supply**. 6th ed. Oxford: Elsevier, 2009.

MORENO, A.H. et al. Avaliação da Qualidade da Água Purificada em Farmácias Magistrais da Região de São José do Rio Preto, SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 32(1): 69-75, 2011.

OLIVEIRA, F.C.; PELEGRINI, D.D. **Controle de Qualidade do Sistema de Produção de Água Purificada Obtida por Osmose Reversa em Indústria Farmacêutica**. Revista de Saúde e Biologia.,v.6, n.1, p.36-42, jan./abr.,2011

RUNYON, Reune. **Um Método Confiável de Produção de água de Alta Pureza**. Pharmaceutical technology Sudamérica Edição Líquidos, 2007.

SANTOS, K.A.; CRUZ, E.A. **Sistemas de Geração e Distribuição de Água Purificada na Indústria Farmacêutica**. Fármos e Medicamentos. São Paulo n. 50, p.34-41, jan./fev., 2008.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP, Farmacopeia Norte Americana), 36^o edição, 2013.

WILLIS, Steve. **Tecnologia para Água Pura**. Pharmaceutical Technology Sudamérica. Edição Líquidos, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Good Manufacturing Practices: **Water for Pharmaceutical Use**. Geneva, 2011. Disponível em:

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_970-pdf1.pdf> Acesso em 10/11/2013.