

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
FARMAGUINHOS
CENTRO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS – CTM
EDUARDO ALVES DE OLIVEIRA FREITAS**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ÁGUA DE USO FARMACÊUTICO
SOBRE A CONSIDERAÇÃO DA CARGA MICROBIOLÓGICA**

**Rio de Janeiro
2013**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ÁGUA DE USO FARMACÊUTICO
SOBRE A CONSIDERAÇÃO DA CARGA MICROBIOLÓGICA**

**Monografia apresentada ao Curso de Pós-
Graduação *Lato Sensu* como requisito para
obtenção do título de Especialista em Tecnologia
Industrial Farmacêutica**

Orientador (a): Mary Gomes de Barros, MSc.

**Rio de Janeiro
2013**

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

F862a

Freitas, Eduardo Alves de Oliveira

Avaliação da qualidade da água de uso farmacêutico sobre a
consideração da carga microbológica. / Eduardo Alves de Oliveira Freitas. –
Rio de Janeiro, 2013.

xii, 20f. : il. 30 cm.

Orientadora: Profª. Mary Gomes de Barros

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos –
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 19-20

1. Água purificada. 2. Sistema de água. 3. Indústria farmacêutica.

I. Título.

CDD 658.562

EDUARDO ALVES DE OLIVEIRA FREITAS

**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 (a): Mary Gomes de Barros. MSc.

BANCA EXAMINADORA:

**Professora Mary Gomes de Barros, MSc,
Farmanguinhos/FIOCRUZ
Orientadora**

**Professora Maria das Dores Dutra Behrens, DSc,
Farmanguinhos/FIOCRUZ**

**Professora Dulcinéia Furtado Teixeira, MSc,
Farmanguinhos/FIOCRUZ**

Dedico este trabalho a minha família e amigos pelo apoio incondicional em todos os momentos. Aos professores por acrescentar muito a minha vida profissional.

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido, e não na vitória propriamente dita.”

(Mahatma Gandhi)

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter iluminado minha mente, dando-me sabedoria, e guiando meus caminhos.

A minha mãe Marilena e minha tia Marlene que começaram essa etapa comigo me incentivando e não puderam vê-la terminada.

A Prof^o(a) e coordenadora do curso de Tecnologia Industrial Farmacêutica de Farmanguinhos Carmen Lúcia, pela atenção e compreensão.

A minha orientadora Mary Barros, que admiro muito, pela sua dedicação, apoio e incentivo.

A minha amiga Leide pelo apoio de sempre e suas contribuições, grande incentivadora deste trabalho. Sem seu apoio incondicional já mais teria concluído este trabalho.

A minha namorada Patrícia, minhas irmãs e meus sobrinhos pelo incentivo e apoio.

E a todos que colaboraram de forma significativa para a elaboração desta pesquisa.

RESUMO

A água na indústria farmacêutica é parte integrante e indispensável na maioria dos processos farmacêuticos. A eficácia do sistema de tratamento da água é garantida pelo controle de qualidade, que realiza as análises definidas pelos compêndios oficiais. De acordo com a Anvisa, “No Brasil, os requisitos de qualidade da água para uso farmacêutico são estabelecidos em normas técnicas de BPF e também na Farmacopéia Brasileira. Esse trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia do sistema de tratamento de água purificada, através da análise dos laudos com os resultados do controle de qualidade microbiológico. A metodologia utilizada para alcançar os objetivos deste trabalho foi a pesquisa bibliográfica, diante da acessibilidade e representatividade dos dados, oriundos de artigos científicos, monografias e manuais. E a análise documental dos laudos analíticos com a conferência dos resultados no período de um mês. Por caracterizarem o ambiente da pesquisa foram também analisadas as legislações sanitárias pertinentes ao tema. Os resultados obtidos no período de um mês evidenciaram que as amostras de água analisadas encontravam-se em conformidade com os padrões estabelecidos pela legislação vigente e compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA. O sistema de purificação de água implantado na indústria farmacêutica do presente estudo colaborou positivamente para a obtenção de uma água com confiabilidade, o que satisfaz plenamente às especificações exigidas.

Palavras-chaves: água purificada, sistema de água, indústria farmacêutica

ABSTRACT

The water in the pharmaceutical industry is an integral and indispensable in most pharmaceutical processes. The effectiveness of the water treatment is guaranteed for quality control, which performs the analysis defined by the official compendia. According to ANVISA, "In Brazil, the quality requirements of water for pharmaceutical use are established technical standards of GMP and also in the Brazilian Pharmacopoeia. This work aims to evaluate the effectiveness of treatment of purified water, through the analysis of reports with the results of microbiological quality control. The methodology used to achieve the objectives of this study was the literature, given the accessibility and representativeness of the data, derived from scientific articles, monographs and manuals. And the documentary analysis of analytical reports to the Conference of the results within one month. By characterizing the research environment were also analyzed sanitary laws pertinent to the subject. The results obtained in the one-month period showed that the water samples were analyzed in accordance with the standards established by law and international compendia recognized by ANVISA. The water purification system deployed in the pharmaceutical industry in the present study contributed positively to obtaining a water reliability, which fully meets the specifications required.

Keywords: purified water, water system, pharmaceutical industry

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sistema estudado para obtenção de AP	12
---	-----------

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Contagem total de bactérias.....	16
--	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Especificação da água potável.....	03
Tabela 02: Especificações de água para uso farmacêutico.....	06
Tabela 03: Métodos de Purificação da Água na Indústria Farmacêutica.....	07
Tabela 04: Especificações para limites microbiológicos de AP	14
Tabela 05: Resultados de análises microbiológicas da AP nos Pontos 01 e	19
.....	15

LISTA DE ACRÔNIMOS E SIGLAS

BPF – Boas práticas de

Fabricação AP – Água Purificada

PW – Água Purificada

API – Água para

Injetáveis WFI – Água

para Injetáveis

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

HPLC (CLAE) - High-Performance Liquid Chromatography (Cromatografia líquida de alta eficiência)

AA - Espectrofotometria de Absorção

Atômica COT - Carbono Orgânico Total

MS - Ministério da Saúde

CEDAE – Companhia Estadual de Água e

Esgoto UFC – Unidade Formadora de Colônia

USP - UNITED STATES PHARMACOPEIA (Farmacopeia Norte Americana)

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	01
2 - DESENVOLVIMENTO	02
2.1 – NORMAS VIGENTES	02
2.2 – HARMONIZAÇÃO ENTRE FARMACOPÉIAS BRASILEIRA, AMERICANA E EUROPÉIA	02
2.3 - TIPOS DE ÁGUA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	02
2.3.1 – Água Potável.....	03
2.3.2 – Água Reagente Tipo I.....	03
2.3.3 – Água Reagente Tipo II.....	04
2.3.4 – Água Reagente Tipo III.....	04
2.3.5 – Água Purificada.	04
2.3.6 – Água Ultrapurificada	05
2.3.7 – Água Para Injetáveis	05
2.4 – MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA	07
2.5.1 – Carvão Ativado.	07
2.5.2 – Filtração.....	08
2.5.3 – Deionização.....	08
2.5.4 – Destilação.....	08
2.5.5 – Ultrafiltração.....	08
2.5.6 – Osmose Reversa.....	08
2.5 CARACTERÍSTICAS DE UM SISTEMA DE OBTENÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA	09
2.6 SANITIZAÇÃO	10
2.7 CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS SOBRE UM SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA	10
2.8 - SISTEMA ESTUDADO PARA OBTENÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA ...	11
2.8.1 – Técnica de amostragem e de análise microbiológica de água purificada.....	13
2.8.2 – Especificações para limites microbiológicos de água purificada.....	14
2.8.3 – Dados microbiológicos.....	14
3.0 - CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

1 INTRODUÇÃO

A água na indústria farmacêutica é parte integrante e indispensável na maioria dos processos executados. Além disso, ela é considerada a sua mais importante matéria-prima e, portanto, deve ser analisada continuamente, porque pode conter substâncias que podem comprometer a qualidade dos medicamentos produzidos (OLIVEIRA e PELEGRINI, 2011). A qualidade da água ou a eficácia do seu tratamento é demonstrada pelo controle de qualidade, através de análises físicas, químicas e microbiológicas definidas pela Farmacopéia Brasileira (FB) (BRASIL, 2010) e por outros compêndios oficiais.

Diversos fatores, como a qualidade da água potável utilizada para a obtenção da água purificada, a manutenção das instalações e equipamentos do sistema de purificação e, ainda, a própria manipulação dos operadores podem influenciar na qualidade da água na indústria farmacêutica, o que implica na necessidade de avaliação constante dos sistemas de purificação de água (OLIVEIRA e PELEGRINI, 2011). Para garantir a qualidade da água obtida, muitos procedimentos são realizados nos sistemas de purificação, como o monitoramento das constantes físico-químicas e dos níveis de contaminantes microbiológicos, a limpeza de linhas e depósitos, a manutenção e calibração dos instrumentos de medição.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia de um sistema de purificação de água, de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira (FB) e outros compêndios oficiais. O sistema de purificação estudado está em operação regular em uma indústria farmacêutica. Atendendo à solicitação da indústria farmacêutica, cujos dados foram empregados na realização do presente estudo, será mantido o caráter de sigilo quanto à identificação da referida indústria.

A avaliação foi realizada a partir dos dados apresentados nos laudos microbiológicos de água purificada, no período de tempo de 30 dias, utilizando como parâmetro as especificações sanitárias vigentes. As análises microbiológicas são realizadas diariamente em amostras coletadas de pontos do sistema de purificação e de circulação da água purificada. Os resultados foram avaliados conforme especificações publicadas na FB (BRASIL, 2010).

Apesar da relevância das características físico-químicas para a qualidade da água, esses dados não foram avaliados devido à amplitude a ser considerada, o que ultrapassaria as perspectivas deste trabalho.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 NORMAS VIGENTES

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou, em 2013, o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico, orientando as indústrias farmacêuticas sobre quesitos técnicos e analíticos necessários à obtenção de água em nível de qualidade para a produção de medicamentos.

A FB (BRASIL, 2010) apresenta as especificações para o controle de qualidade de insumos e medicamentos, incluindo tópicos sobre a qualidade da água.

A RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, publicada pela Anvisa, determina as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, incluindo um capítulo exclusivo, intitulado “Água para uso farmacêutico”, onde constam as exigências gerais nos sistemas de água para uso farmacêutico, bem como as especificações de qualidade da água, os métodos de purificação e outras recomendações.

2.2 HARMONIZAÇÃO ENTRE FARMACOPÉIAS BRASILEIRA, AMERICANA E EUROPÉIA

A RDC nº 97, publicada pela Anvisa em 20/04/2005, determinou a obrigatoriedade de harmonização da FB com as principais farmacopéias internacionais.

Neste sentido, a 5ª Edição da FB (BRASIL, 2010) já apresenta especificações harmonizadas com a Farmacopéia Americana (*United States Pharmacopeia – USP*) e com a Farmacopéia Européia (*European Pharmacopeia*), os compêndios farmacopeicos de maior projeção internacional. A harmonização também inclui as especificações para os diversos tipos de água utilizados pela indústria farmacêutica.

2.3 TIPOS DE ÁGUA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica utiliza diferentes tipos de água nas diversas atividades envolvidas nos processos de produção, limpeza e controle de qualidade. Estes tipos de água possuem especificações diferenciadas, conforme publicado pela

FB e outros compêndios oficiais. Os diversos tipos de água e suas especificações são apresentados a seguir.

2.3.1 Água Potável

O ponto de partida para qualquer processo de purificação de água para fins farmacêuticos é a água potável.

A água potável deve estar em conformidade com os limites físicos, químicos e microbiológicos. Também deve passar por processo de desinfecção ou cloração, sendo sempre operada com pressão positiva em toda a extensão de seu uso, atendendo ao padrão de potabilidade estabelecido na Portaria nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011, publicada pelo Ministério da Saúde (MS), conforme apresentado na TABELA 01 – Especificação de água potável.

TABELA 01: Especificação da água potável

Especificação da água potável	
Aspecto	Líquido límpido, incolor, inodoro, insípido e isento de partículas estranhas
pH	6,0 a 9,5
Cloro livre residual	0,2 a 2,0 mg/L
Bactérias Heterotróficas	Limite de ação: <500 UFC/1ml Limite de Alerta: <250 UFC/1mL
Coliformes Totais	Ausente/100mL

Fonte: Portaria nº 2.914, 2011, MS

Elaboração: pelo Autor, 2013

2.3.2 Água Reagente Tipo I

A Água Reagente Tipo I é livre de colóides iônicos ou dissolvidos e de contaminantes orgânicos.

Esta água é usada em aplicações que requeiram o mínimo de interferência de contaminantes da água e alto grau de pureza, como técnicas analíticas incluindo

cromatografia líquida de alta eficiência, absorção atômica, emissão de chama, procedimentos enzimáticos, análises de traços, eletroforese, fluorometria e preparações de solução padrão. Deve ser produzida através de osmose reversa ou de deionização da Água Reagente Tipo II, seguido por filtração através de membrana de 0,2 µm para remoção de bactérias e materiais particulados advindos do equipamento de deionização ou destilação. Deve ser purificada no momento do uso e não pode ser armazenada para evitar o decaimento da sua qualidade por contaminação proveniente do ar, de recipientes ou de origem microbiana, conforme determinado pela Farmacopéia Americana (USP, 2012).

2.3.3 Água Reagente Tipo II

A Água Reagente Tipo II possui baixos níveis de contaminantes orgânicos, inorgânicos ou colóides.

Esta água é adequada para uso em métodos analíticos sensíveis, como absorção atômica, análises de traços, bem como na preparação de meios de cultura, corantes histológicos, reagentes com esterilização posterior e reagentes com conservantes. Pode ser produzida por múltipla destilação, deionização ou osmose reversa seguida de destilação. Deve ser utilizada para a realização de testes de rotina em que não se aplicam as especificações da Água Reagente Tipo I (USP, 2012).

2.3.4 Água Reagente Tipo III

A Água Reagente Tipo III é obtida por destilação, sendo adequada para a maioria das aplicações laboratoriais na química de via úmida e para a preparação de soluções reagentes, para a lavagem de vidrarias de uso geral e como alimentação para a produção de água de maior grau de pureza (USP 2012).

2.3.5 Água Purificada

A água purificada – AP ou PW (do inglês *purificated water*) – é produzida a partir da água potável ou da água reagente (tipos I, II ou III). Deve atender às especificações estabelecidas na monografia publicada pela FB (BRASIL, 2010). A

AP não contém qualquer substância adicionada, sendo obtida por combinação de sistemas de purificação em uma sequência lógica, tais como múltipla destilação, troca iônica, osmose reversa, eletrodeionização, ultrafiltração ou outro processo capaz de remover substâncias com peso molecular igual ou superior a 6000 para atender, com a eficiência desejada, aos limites especificados para os diversos contaminantes conforme a FB (BRASIL, 2010).

2.3.6 Água Ultrapurificada

A Água Ultrapurificada possui baixa concentração iônica, baixa carga microbiana e baixo nível de carbono orgânico total (COT), sendo requerida em aplicações mais exigentes, principalmente em laboratórios de ensaios para diluição de substâncias de referência e na limpeza final de equipamentos e utensílios utilizados em processos que entrem em contato direto com a amostra. A utilização dessa água é essencial para a obtenção de resultados analíticos precisos. Deve ser utilizada no momento em que é produzida ou no mesmo dia da coleta segundo a FB (BRASIL, 2010).

2.3.7 Água para Injetáveis

A água para injetáveis (API) possui sistema de obtenção rigoroso, pois não permite contaminação microbiológica e de endotoxinas. Produzida por destilação em equipamento de vidro neutro ou quartzo ou de aço inox AISI 316L (segundo especificação do *American Iron and Steel Institute*). Alternativamente, a API também pode ser obtida por processo equivalente ou superior à destilação para a remoção de contaminantes físicos, químicos e de micro-organismos. A água de alimentação deve ser, no mínimo, potável e, em geral, necessitará ser pré-tratada antes de alimentar os equipamentos. Deve atender às especificações estabelecidas na monografia publicada pela FB (BRASIL, 2010).

A API é utilizada na limpeza de equipamentos e componentes e como veículo na preparação de produtos farmacêuticos parenterais de pequeno e grande volume, de produtos oftálmicos e demais produtos que requeiram o controle de endotoxinas segundo FB (BRASIL, 2010).

Os diversos tipos de água empregados na indústria farmacêutica e suas especificações são apresentados na TABELA 02.

TABELA 02 Especificações de água para uso farmacêutico

Tipos de água	Condutividade 25°C ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	pH	COT(*) (mg/mL)	Contagem total de Bactérias	Endotoxina (UI/(***)mL)
Reagente	1,0 a 5,0	-	< 0,20	-	-
Purificada	0,1 a 1,3	5,0 a 7,0	< 0,50	<100 UFC(**)/mL	< 0,25
Ultrapurificada	0,055 a 0,1	-	< 0,05	<1 UFC/100 mL	< 0,03
Injetável	0,1 a 1,3	5,0 a 7,0	< 0,50	<10UFC/100 mL	< 0,25

(*) COT = Carbono Orgânico Total, (**) UFC = Unidades Formadoras de Colônias, (***) UI = Unidade Internacional

Fonte: FB (BRASIL, 2010)

Elaboração: pelo Autor, 2013

2.4 MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA

Diversas são as tecnologias adotadas para a obtenção de água purificada. A definição da tecnologia irá depender do tipo de água que se deseja obter. Contudo, a que for adotada deve seguir os requisitos de BPF, com o objetivo principal de reduzir o risco de contaminação, seja física, química, ou microbiológica (Brasil, 2013). Segundo Santos & Cruz (2008) a qualidade da água está diretamente subordinada ao tipo de tratamento empregado, conforme apresentado a seguir.

A TABELA 03 reúne vantagens e desvantagens dos métodos de purificação de água mais comumente empregados na indústria farmacêutica.

TABELA 03: Métodos de Purificação da Água na Indústria Farmacêutica

Métodos de Purificação da Água		
Métodos	Vantagens	Desvantagens
Carvão Ativado	Remove cloro e matéria orgânica	Não elimina íons e bactérias
Filtração	Remove partículas suspensas e microrganismos	Uso de filtros de diferentes porosidades
Deionização	Baixo custo. Fácil operação. Remove apenas compostos inorgânicos	Não remove material particulado, bactérias e saturação rápida da resina
Destilação	Remove grande parte de todos os contaminantes	Consumo elevado de energia
Ultrafiltração	Remove microrganismos	Risco de rompimento de membrana
Osmose Reversa	Remove material orgânico	Alto custo do equipamento

Fonte: MACÊDO, 2000; SILVA C.H.P.M. *et al*, 2006; SANTOS & CRUZ, 2008

Elaboração: pelo Autor, 2013

2.4.1 Carvão ativado

A utilização da filtração através de carvão ativado elimina o cloro contido na água (por formação de óxidos) e remove a matéria orgânica (por meio da adsorção). Sendo o carvão material poroso, é comum a utilização de filtro de 1 µm após o filtro de carvão ativado para retenção de material particulado (MACÊDO, 2000).

2.4.2 Filtração

A técnica de filtração determina o tamanho das partículas que serão removidas, conforme o diâmetro dos poros dos filtros utilizados. Os filtros de celulose, muito comuns em sistemas de purificação, removem partículas suspensas (insolúveis) e microrganismos (MACÊDO, 2000).

2.4.3 Deionização

A deionização utiliza colunas com resinas sintéticas, catiônicas e aniônicas, realizando a troca seletiva das impurezas ionizadas contidas na água pelos íons $H^{(+)}$ ou $OH^{(-)}$ presentes nas resinas. A remoção é apenas para compostos inorgânicos e não remove compostos orgânicos dissolvidos. Ainda, não ocorre a remoção de materiais particulados e nem de bactérias presentes na água. No entanto, uma grande vantagem está no baixo custo e na facilidade de operação (MACÊDO, 2000).

2.4.4 Destilação

A destilação é utilizada para a eliminação de contaminantes. Esta técnica remove bactérias e partículas, mas não elimina substâncias inorgânicas e demanda grande consumo de energia (MACÊDO, 2000).

2.4.5 Ultrafiltração

A ultrafiltração é um processo eletro-mecânico ou mecânico para reter as partículas conforme o tamanho, forma e carga elétrica, através de uma membrana. Muito utilizado nos equipamentos de osmose reversa, tem como objetivo remover o material particulado e endotoxinas, em função da pequena porosidade de suas membranas (SILVA C.H.P.M.*et al*, 2006).

2.4.6 Osmose reversa

A osmose reversa é a técnica de passagem da água por membrana semipermeável com o uso de bomba de alta pressão, retendo impurezas e

fornecendo água de excelente qualidade, química e microbiológica. O processo remove material orgânico dissolvido, material inorgânico, bactérias e endotoxinas. A desvantagem é o alto custo do equipamento (SANTOS & CRUZ, 2008).

2.5 CARACTERÍSTICAS DE UM SISTEMA DE OBTENÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA

Conforme a FB (BRASIL, 2010), os contaminantes microbiológicos mais frequentes em sistemas de tratamento de AP são bastonetes gram-negativos, principalmente dos gêneros *Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Flavobacterium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Aeromonas* e *Acinetobacter* (BRASIL, 2011).

Para controlar a presença de contaminantes microbiológicos, a RDC 17/2010 especifica o uso de calor: “sistemas que funcionam e são mantidos em temperaturas elevadas, na faixa de 70°C a 80°C, em geral, são menos suscetíveis à contaminação microbiológica do que sistemas mantidos em temperaturas mais baixas” (BRASIL, 2010).

Clontz (2008) cita as gaxetas e os cotovelos como locais de fácil instalação de microrganismos. Tubulações onde o fluxo de água é mais baixo também são propícias à contaminação, sendo nomeadas de zonas mortas. Logo, deverão ser utilizados tubos, válvulas e registros confeccionados com materiais inertes e que não possuam em sua estrutura superfícies ásperas. Também são comuns as contaminações nos tanques de armazenamentos de cloreto de polivinila (PVC).

O uso de materiais lisos, como aço inoxidável 316L e teflon, contribuem para a limpeza e também são agentes que retardam a fixação de microrganismos nos sistemas de purificação (CLONTZ, 2008).

Segundo Tsukuda (2009), todas as superfícies passíveis de contato com a AP devem ser de aço inoxidável 316L, com rugosidade máxima de 0,6 µm (Ra) e com eletropolimento, e os componentes, como a bomba de circulação, as válvulas tipo diafragma, tubulações e os reservatórios, devem ser de qualidade sanitária.

O modo de distribuição de AP é por circulação contínua, com velocidade de 1.5m/seg (CLONTZ, 2008).

Clontz (2008) afirma que, mesmo em condições de alta turbulência, fica evidenciada a adesão de microrganismos. Logo, deverá ser associado o uso de

agentes sanitizantes, em rodízio, para a limpeza do sistema de purificação para obtenção de AP.

2.6 SANITIZAÇÃO

Segundo a Farmacopéia Americana (USP, 2012), o processo de sanitização consiste na eliminação das colônias de microrganismos que se desenvolvem nos componentes do sistema de purificação para a obtenção de AP. Para isso, um agente de sanitização é recirculado pelos componentes do sistema ou por qualquer outro método que possibilite o contato do agente com os componentes e estruturas a serem sanitizados. O processo de sanitização é realizado quando o controle microbiológico da AP indicar que a contaminação microbiana atingiu o limite de alerta.

Os agentes sanitizantes mais empregados são compostos químicos que possibilitam a inativação dos microrganismos e a remoção do biofilme formado. Podem ser citados como exemplos, o hipoclorito de sódio (0,5 ppm a 0,2% de cloro livre), o formaldeído (0,5% a 4%), peróxido de hidrogênio (0,2%), ácido peracético (0,2%), ácido clorídrico (pH 2,0) e hidróxido de sódio (pH 12,0). O tempo de contato pode variar de 30 minutos a 2 horas. Terminado o processo de sanitização, deve-se proceder ao enxágue de todo o sistema sanitizado, para a remoção do residual do composto químico utilizado, deixando o sistema apto para o reinício da operação de tratamento (USP, 2012).

2.7 CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS SOBRE UM SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA

Um sistema de purificação de água deve ser mantido em atividade contínua. Este fator de continuidade é importante para garantir a qualidade da água gerada. Contudo, nenhum sistema de tratamento pode ser mantido sem interrupções para adequações tais como:

- cloração do filtro de carvão, porque o cloro adicionado é consumido com a passagem da água;

- troca de filtros, de diversas porosidades, porque ficam saturados com a retenção dos contaminantes físicos, químicos e microbiológicos contidos na água em circulação;
- regeneração das resinas do sistema de deionização porque a capacidade de troca iônica fica reduzida com as contínuas reações com as impurezas da água circulante;
- limpeza dos reservatórios, tanto externos quanto exclusivos do sistema de purificação de água;
- limpeza dos componentes do destilador;
- limpeza das linhas de circulação;
- manutenção, calibração e aferição de instrumentos de medição, tais como potenciômetros e condutivímetros.

Ainda, sempre é necessário considerar os custos envolvidos para a produção de água purificada, quando não há demanda de produção.

Em geral as indústrias farmacêuticas interrompem a geração de água purificada durante finais de semana, ou podem ocorrer interrupções prolongadas. Assim, quando a rotina de produção é retomada, o sistema de tratamento de água necessita de procedimentos adicionais para reequilibrar as condições ideais de fornecimento de água purificada dentro das especificações sanitárias.

Entre os procedimentos adicionais, os mais amplamente utilizados são a regeneração da coluna mista, a sanitização do filtro de carvão e a sanitização das linhas de circulação e dos reservatórios.

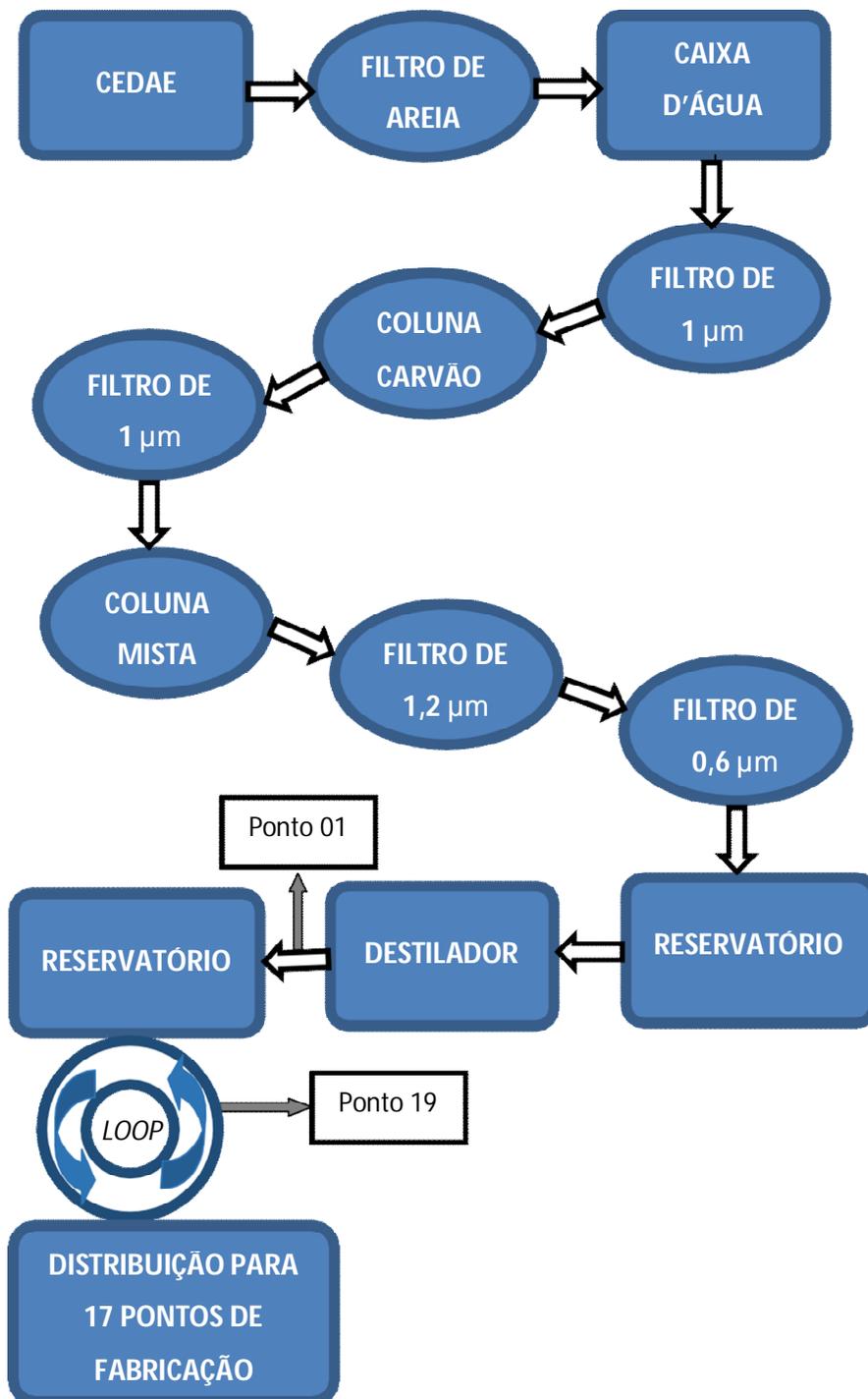
Estes mesmos procedimentos também são aplicados quando os resultados microbiológicos atingem o limite de alerta, mesmo quando não ocorreu interrupção de circulação ou paradas de produção.

2.8 SISTEMA ESTUDADO PARA A OBTENÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA

O sistema para a obtenção de AP instalado na indústria farmacêutica, objeto deste estudo, utiliza a sequência de tratamentos apresentada na FIGURA 01, onde estão identificados os pontos de amostragem 01 e 19.

A água potável utilizada é fornecida pela Companhia Estadual de Água e Esgoto do Rio de Janeiro (CEDAE). Esta água do serviço público passa através de filtro de areia, seguindo para a armazenagem em tanque de PVC.

FIGURA 01 - Sistema estudado para a obtenção de água purificada em uma indústria farmacêutica



Fonte: Guia de Purificação de Água, Anvisa, 2012

Elaboração pelo Autor, 2013

Saindo do tanque de PVC, a água passa por filtro de celulose de 1 µm e, em seguida, por coluna de carvão ativado para a remoção de cloro e de eventuais substâncias orgânicas. Novamente é submetida a outro filtro de celulose de 1 µm, sendo direcionada para passar por coluna mista (leito catiônico e aniônico). A água deionizada obtida é novamente filtrada através de filtros de celulose de 1,2 µm e 0,6 µm. Após esse processo, a água é armazenada em tanque de aço inoxidável e segue para a destilação. A água destilada é armazenada em outro tanque de aço inoxidável de onde é distribuída como AP para os pontos de fabricação. Todo o processo descrito é mantido em circulação (*loop*, em inglês).

O *loop* apresenta 19 pontos para uso e coleta de amostras da AP. Estes pontos estão posicionados desde a saída do destilador – Ponto 01, até o retorno ao tanque de armazenagem de AP – Ponto 19. As áreas de produção dispõem de dezessete pontos de uso. A circulação é feita na velocidade de 1.5m/seg (CLONTZ, 2008) e a AP é mantida entre 65°C e 80°C segundo a FB (BRASIL, 2010).

2.8.1 Técnica de amostragem e de análise microbiológica de água purificada

Em atendimento às orientações apresentadas na FB (BRASIL, 2010), a amostragem e a análise microbiológica de água purificada são realizadas com técnicas específicas, conforme apresentado a seguir. Para realizar a amostragem, faz-se necessário:

- desinfecção da superfície, do local onde será efetuada a amostragem, com solução de álcool etílico 70° GL, recém preparado;
- acondicionamento da amostra em recipiente estéril e de boca larga, contendo 0,2 mL de solução de tiosulfato de sódio a 10%;
- amostragem de 200mL de água purificada;
- limpeza da parte externa da embalagem com solução de álcool etílico 70° GL, recém preparado;
- procedimento analítico em sala limpa (câmara de segurança biológica);
- descontaminação da bancada, da câmara de segurança biológica, com solução de álcool etílico 70° GL, recém preparado;
- uso de placas de Petri estéreis em duplicata para cada volume de amostra;
- amostragem de 1 mL de água purificada, coletada por pipeta estéril;

- inóculo da amostra de 1 mL para cada placa preparada com o meio de cultura *Plate Count Agar*;
- acréscimo de 15 a 20 mL do meio de cultura *Plate Count Agar*, fundido e resfriado a 45°C;
- homogeneização do inóculo no meio de cultura contido na placa, com movimentos circulares, aproximadamente 10 vezes consecutivas;
- incubação das placas em estufa a 30-35°C durante 48-72 horas;
- contagem de UFC e identificação de *pseudomonas aeruginosa* e coliformes fecais.

2.8.2 Especificações para limites microbiológicos de água purificada

A FB (BRASIL, 2010) apresenta as especificações microbiológicas para a água ser classificada como AP (TABELA 04).

TABELA 04: Especificações para limites microbiológicos de AP

Contagem Total de Bactérias	Especificações
Limite de Ação	≤ 100 UFC/mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente (s)/100 mL
Coliformes Totais	Ausentes/100 mL

Fonte: FB (BRASIL, 2010)

Elaboração: pelo Autor, 2013

2.8.3 Dados microbiológicos

Os resultados microbiológicos obtidos no período de um mês evidenciaram que as amostras de AP analisadas encontravam-se em conformidade com os padrões estabelecidos pela FB (BRASIL, 2010), conforme apresentado na TABELA 05.

TABELA 05 - Resultados de análises microbiológicas da AP nos Pontos 01 e 19

CONTAGEM TOTAL DE BACTÉRIAS			
Dia da semana	Data	Ponto 01 UFC/mL (*)	Ponto 19 UFC/mL (*)
sexta-feira	01/03/2013	1	7
segunda-feira	04/03/2013	2	9
terça-feira	05/03/2013	0	0
quarta-feira	06/03/2013	0	0
quinta-feira	07/03/2013	0	3
sexta-feira	08/03/2013	2	6
segunda-feira	11/03/2013	3	10
terça-feira	12/03/2013	0	0
quarta-feira	13/03/2013	0	0
quinta-feira	14/03/2013	0	2
sexta-feira	15/03/2013	0	0
segunda-feira	18/03/2013	3	6
terça-feira	19/03/2013	0	0
quarta-feira	20/03/2013	0	0
quinta-feira	21/03/2013	0	5
sexta-feira	22/03/2013	0	7
segunda-feira	25/03/2013	0	10
terça-feira	26/03/2013	0	0
quarta-feira	27/03/2013	2	0
quinta-feira	28/03/2013	0	4
sexta-feira	29/03/2013	0	8
segunda-feira	01/04/2013	1	11

(*)UFC/mL: unidade formadora de colônia de bactéria

Fonte: Laudos microbiológicos de Indústria Farmacêutica

Elaboração: pelo Autor, 2013

O Ponto 01, ou seja, o primeiro ponto de amostragem após a destilação apresentou valores menores de contagem microbiológica que o Ponto 19. Este

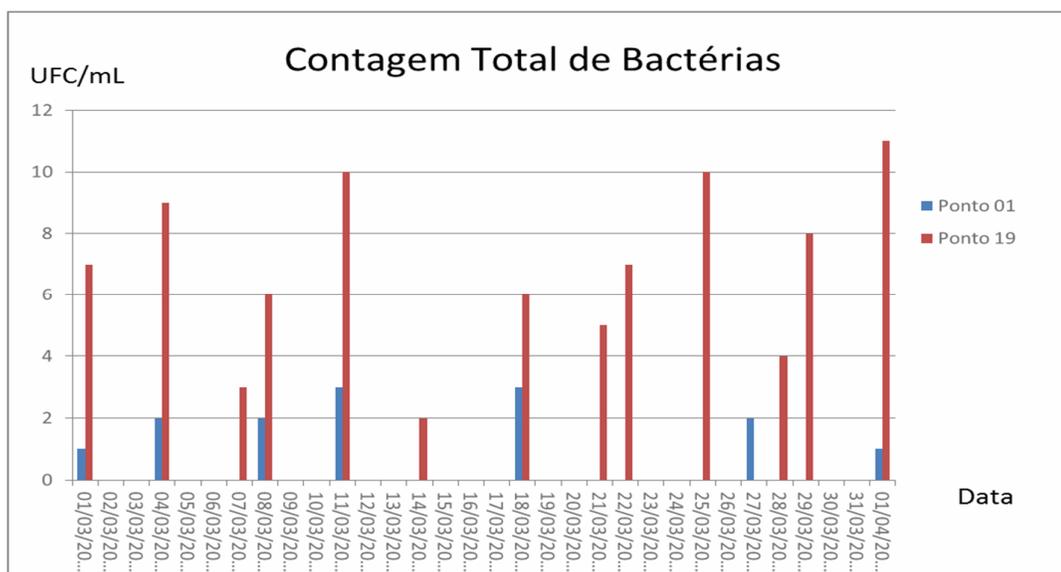
resultado é previsível, porque a AP está a uma temperatura mais alta, devido à proximidade do destilador e ainda não entrou em circulação.

O Ponto 19, ou seja, o último ponto da circulação apresentou valores maiores de contagem microbiológica do que o Ponto 01. Este resultado também é previsível porque a AP, neste ponto, está a uma temperatura mais baixa e percorreu todo o trajeto de circulação, aumentando a possibilidade de contaminação.

Somente em 27/03/2013 ocorreu a inversão de contagem microbiológica entre os pontos estudados, ou seja, o Ponto 01 apresentou 02 UFC e o Ponto 19 não registrou contagem de UFC. A causa desta inversão não é facilmente determinada devido às características de análises microbiológicas. Estes resultados diferenciados podem ocorrer por negligência na coleta e manipulação de amostras, esterilização das vidrarias utilizadas, assepsia dos pontos de amostragens, preparo dos meios de cultura, condições de assepsia da área de teste e da câmara de segurança biológica, estufas de incubação, qualidade das placas de petri, etc.

Os valores da TABELA 05 foram expressos no Gráfico 01, para melhor visualizar os resultados nos dois pontos de coleta.

Gráfico 01: Contagem total de bactérias



Fonte: Laudos microbiológicos de Indústria Farmacêutica

Elaboração: pelo Autor, 2013

As análises microbiológicas indicaram crescimento bacteriano, porém, esses resultados não interferem na qualificação da água como AP, porque estão em conformidade com as especificações da FB (BRASIL, 2010).

Não foram detectadas células viáveis das bactérias *Pseudomonas aeruginosa* e coliformes totais. Portanto, de acordo com a FB (BRASIL, 2010), a água analisada pode ser seguramente utilizada na produção dos medicamentos.

3 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados demonstram que o sistema de purificação para a obtenção de AP atendeu, durante o período de estudo, aos parâmetros exigidos pela legislação sanitária vigente (BRASIL, 2010).

Portanto, dentro das especificações iniciais, este sistema pode ser considerado seguro para fornecer AP com a qualidade exigida sob o aspecto microbiológico.

A partir desta avaliação inicial satisfatória, o sistema deveria ser submetido ao processo de validação, conforme determinado pela RDC nº17/2010. O processo de validação demanda análises contínuas pelo período de um ano. Devido a este longo período de coleta de dados, o presente trabalho de conclusão de curso considerou, somente, a etapa inicial de qualificação do sistema de purificação para a obtenção de AP para uso em indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**, volume 1, 5ª Ed. Brasília, 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico**. Brasília-DF, 2013.

BRASIL. Portaria MS nº 2.914 de 12/12/2011. **Norma de qualidade da água para consumo humano**. Brasília: Ministério da Saúde, Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 2011.

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010: Dispõem sobre as **Boas Práticas de Fabricação**. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 19 de abril de 2010.

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N.º 97, de 20 de abril de 2005: Aprova a **Comissão permanente de revisão da Farmacopeia Brasileira**. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 25 de abril de 2005.

Clontz, L., A contaminação microbiana pode causar uma redução de fluxo e corrosão das linhas do sistema de água: **Revista Controle de Contaminação**. São Paulo, edição nº 109/maio 2008.

European Pharmacopeia (Farmacopeia Europeia), 6ª Edição, 2008.

Macêdo, J.A.B., **Águas & Águas**. Belo Horizonte: ORTOFARMA, 234 – 505p., 2000.

Oliveira, F.C., Pelegrini, D.D. **Controle de qualidade do sistema de produção de água purificada obtida por osmose reversa em indústria farmacêutica**. SaBios: Rev. Saúde e Biol., v.6, n.1, p.36-42, jan./abr., 2011.

Santos, A.S.; Cruz E.A., Sistemas de geração e distribuição de água purificada na indústria farmacêutica. **Fármacos & Medicamentos**, v:(50):,PG 35 – 41, 2008.

Silva C.H.P.M.*et al*, Caracterização dos biofilmes formados em filtros de carvão ativado de sistemas de purificação de água em laboratórios clínicos. **RBAC**, Vol. 38(4): P. 243-253, 2006.

Tsukuda S., **Ações básicas para dificultar a formação de biofilmes nos sistemas de purificação de água**: Revista Controle de Contaminação. São Paulo, edição nº 120/abril 2009.

United States Pharmacopeia (USP, Farmacopéia Norte Americana), 35° Edição, 2012.