

VALIDAÇÃO DE SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA GRAU FARMACÊUTICO

Thamires Paschoal Fraga¹
Alex Sandro Rodrigues Baiense²
Leonardo Guimarães de Andrade³

RESUMO: A validação de processos é uma ferramenta importante na tarefa de garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos, sendo assim parte da Garantia da Qualidade. A validação não é somente um aspecto exigido pelas legislações farmacêuticas, mas também uma prática que está associada a vários benefícios, incluindo a própria redução dos custos de produção. A água é a matéria-prima mais importante na indústria farmacêutica, sendo indispensável nos amplos processos realizados, desde a limpeza até a síntese de fármacos. A purificação da água tem a finalidade de eliminar impurezas físico-químicas, biológicas e microbianas, que afetam o funcionamento correto das operações, respeitando as especificações das autoridades sanitárias. Para realizar esse processo, podem ser utilizados métodos como filtração, deionização, ultrafiltração, osmose reversa, destilação e radiação ultravioleta.

Palavras-chave: Purificação de água. Água purificada. Farmacêutico.

ABSTRACT: Process validation is an important tool in the task of ensuring the quality of pharmaceutical products, thus being part of Quality Assurance. Validation is not only an aspect required by pharmaceutical legislation, but also a practice that is associated with several benefits, including the very reduction of production costs. Water is the most important raw material in the pharmaceutical industry, being indispensable in the broad processes carried out, from cleaning to the synthesis of drugs. Water purification aims to eliminate physical-chemical, biological and microbial impurities, which affect the correct functioning of operations, respecting the specifications of the health authorities. To carry out this process, methods such as filtration, deionization, ultrafiltration, reverse osmosis, distillation and ultraviolet radiation.

Keywords: Water purification. Purified water. Pharmaceutical.

¹ Universidade Iguazu- UNIG. Graduação em Farmácia, Nova Iguazu, RJ.

² Orientador. Universidade Iguazu- UNIG. Graduação em Farmácia, Nova Iguazu, RJ.

³ Co-Orientador. Universidade Iguazu- UNIG. Graduação em Farmácia, Nova Iguazu, RJ.

I. INTRODUÇÃO

A água é um recurso natural de valor inestimável, pois é vital para a manutenção dos ciclos biológicos, geológicos e químicos que mantêm em equilíbrio os ecossistemas. Assim, a água é a uma das substâncias mais importante para os seres vivos, pois está diretamente ligada à sobrevivência (TAVARES, 2020, P.1).

No Brasil, a regulamentação sanitária para a produção farmacêutica acontece por meio das normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são revisadas e promulgadas periodicamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o órgão federal responsável pela fiscalização do controle de qualidade nas indústrias brasileiras. Um dos princípios básicos das BPF é o conceito de validação, definido como o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema que interfira direta ou indiretamente na qualidade do produto final, conduza realmente aos resultados esperados. Conforme o processo de validação é conduzido, pode ser classificado de quatro formas: validação prospectiva – quando executada durante o estágio de desenvolvimento do produto; validação concorrente – quando efetuada durante a rotina de produção; validação retrospectiva – baseada em revisão histórica de dados com a intenção de fornecer evidências documentadas de que o desempenho do processo em estudo produza os resultados esperados; e revalidação – implementada para assegurar que os processos e produtos continuem cumprindo com os requisitos estabelecidos (ANVISA, 2020).

O processo de produção da água para uso farmacêutico é um exemplo de sistema que deve ser validado, englobando a sua obtenção, purificação, armazenamento e distribuição, de forma a garantir com confiabilidade a qualidade da água consumida e produzida, uma vez que seu desempenho operacional pode impactar diretamente na qualidade dos produtos fabricados. O plano de validação para um sistema de água envolve principalmente as seguintes etapas: conhecer o padrão de potabilidade da fonte de alimentação; estabelecer o padrão de qualidade da água purificada produzida; definir os parâmetros críticos, níveis de alerta e de ação e a periodicidade de sanitização e de monitoramento; e determinar um plano de manutenção da validação, que inclui mecanismos para o controle de mudanças (ANVISA, 2021).

A água purificada (AP) não contém qualquer outra substância adicionada e é usada como excipiente na produção de preparações não parenterais e outras aplicações farmacêuticas. Pode ser utilizada no preparo de soluções reagentes, diluições diversas, tampões, em equipamentos de técnicas analíticas como HPLC, limpeza de equipamentos e utensílios que entram em contato direto com a amostra (BRASIL, 2020, WHO, 2020).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Esclarecer, de maneira prática, como a validação de sistema de purificação de água pode ser realizada.

2.2 Objetivos Específicos:

- Descrever sobre a importância da água na indústria farmacêutica;
- Identificar os tipos de água na indústria farmacêutica;
- Mencionar quais são os métodos de purificação da água;
- Identificar como é feito o armazenamento e validação da água.

3. METODOLOGIA

Este trabalho tem como base as consultas nas bibliotecas eletrônicas como: PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico para seleção de artigos que abordem a temática referente as metodologias de purificação de água na indústria farmacêutica. Da mesma forma, foram consultados portais eletrônicos oficiais tais como do Ministério da Saúde (MS) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Os artigos a serem selecionados estarão apenas nos idiomas português, inglês e espanhol. O período de busca de informação consistirá no intervalo entre o ano de 2020 e o ano de 2023. Para a busca dos artigos serão utilizados os seguintes descritores: Purificação de água; Água purificada; Farmacêutico.

4. JUSTIFICATIVA

Justifica-se a escolha do tema pois é de grande importância conhecer o processo de validação do sistema de purificação de água e suas aplicações nos processos farmacêuticos.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1. A água na indústria farmacêutica

Na indústria farmacêutica, existe uma grande responsabilidade em garantir a segurança da saúde dos consumidores, visto que qualquer erro na manipulação das formulações pode ser fatal. Deste modo, toda matéria-prima utilizada deve ser extremamente analisada e segura, inclusive a água. A água no setor farmacêutico é indispensável visto que, segundo a Farmacopeia Brasileira, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é empregada em diferentes etapas do processo produtivo, como na síntese de fármacos, na formulação e preparação de medicamentos e até em atividades corriqueiras como limpeza de vidrarias e equipamentos. Deste modo, deve ser entendido que mesmo a água sendo considerada potável e própria para consumo, a mesma ainda possui em sua composição, substâncias que podem comprometer as propriedades dos medicamentos. Portanto, esta matéria-prima deve ser adequadamente tratada, tanto para a produção das fórmulas como para a higienização das máquinas e materiais utilizados durante manipulação dos produtos (ANVISA, 2020).

Tais apontamentos respaldam as ideias de Moreno, Tozo e Salgado (2021), ao apresentarem que a qualidade exigida em água potável ainda inviabiliza o seu uso para fins farmacêuticos. Assim, quando for utilizada como componente de preparações farmacêuticas deve passar por um, ou mesmo uma combinação de processos de purificação, de acordo com os requisitos obrigatórios exigidos para água purificada grau farmacêutico.

Para isso, segundo a Farmacopeia Brasileira (FB) (BRASIL, 2020), a qualidade da água ou a eficácia do seu tratamento deve ser demonstrado pelo controle de qualidade, através de análises físicas, químicas e microbiológicas. Desta maneira, é imprescindível que os processos de purificação sejam realizados a fim de eliminar não

apenas microrganismos, visto que o tratamento da água potável se baseia na eliminação de coliformes.

5.2. 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 (BRASIL, 2022),

5.2.1. 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 (BRASIL, 2022).

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 de 2011.

5.2.2. 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 (USP, 2022).

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, 2022).

5.2.3. 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, 2022).

5.2.4. 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 2022)

5.2.5. Água Purificada

A água purificada segundo Moreira (2021) é uma classe de água com maior empregabilidade industrial, pois é utilizada para sintetizar fármacos nas formulações

e produção dos medicamentos. Esse tipo de água, também é utilizada em laboratórios de ensaios e diagnósticos e demais aplicações ligadas à área da saúde, englobando a limpeza de instrumentos e aparelhos.

De acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2020), a água purificada grau farmacêutico é obtida a partir da água potável ou da água reagente (tipos I, II ou III) e deve atender às especificações definidas.

Para Moreno, Tozo e Salgado (2021): A necessidade de purificação decorre da presença de contaminantes inorgânicos e orgânicos na água de alimentação (água potável), que são decorrentes da sua fonte e da sua exposição ao meio ambiente, até chegar ao ponto de consumo. Em função desses aspectos, a água purificada que é usada na produção de medicamentos e outros produtos para a saúde deve apresentar considerável grau de pureza, a fim de garantir a qualidade dos produtos nos quais é utilizada. (MORENO; TOZO; SALGADO, 2021, p. 69).

Ainda, segundo os autores, a qualidade só será alcançada através de apropriada seleção, instalação, validação e operação dos processos unitários de purificação da água, bem como dos sistemas de armazenamento e distribuição, os quais devem ser rigorosamente monitorados com a realização dos controles físico-químico e microbiológico de qualidade da água para uso farmacêutico.

De acordo com Moraes (2020), várias técnicas ou sequência de técnicas podem ser usadas para a produção de água purificada grau farmacêutico, desde que seja devidamente validada, sendo elas: troca iônica, osmose reversa, ultrafiltração e ou processos de eletrodeionização e destilação (BRASIL, 2020).

5.2.6. 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, 2012).

5.2.7. 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, 2022).

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, 2022).

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 (µS/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, 2022).

5.3. MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA

Os processos utilizados para a remoção de contaminantes variam desde uma simples filtração até processos em que se usam tecnologias mais avançadas. Em geral o processo de tratamento de água empregado depende da qualidade da água da fonte de abastecimento e da qualidade mínima requerida para sua aplicação (MARQUES, 2021).

Existem várias tecnologias que podem ser utilizadas para a obtenção da água purificada grau farmacêutico. Se tiverem sua eficiência comprovada, é permitido que a indústria farmacêutica utilize métodos alternativos para realizar a purificação da água (BRASIL, 2020).

Para realizar a escolha do método, deve-se avaliar o custo de implementação e manutenção do sistema, complexidade metodológica, tipo de água que se deseja obter, sua relação com os processos e análises realizadas na indústria e as vantagens e desvantagens de cada método (WHO, 2020).

Ao configurar um sistema de purificação de água, faz-se necessário também definir previamente as especificações de qualidade da água exigida, a qualidade da água de alimentação e a quantidade da água requerida pelo usuário (WHO, 2020).

Após o método ter sido adequadamente selecionado, faz-se necessário validar o novo método para garantir que produza resultados confiáveis, avaliando a sua sensibilidade, precisão, linearidade, seletividade, robustez, exatidão e limite de quantificação (BRASIL, 2020).

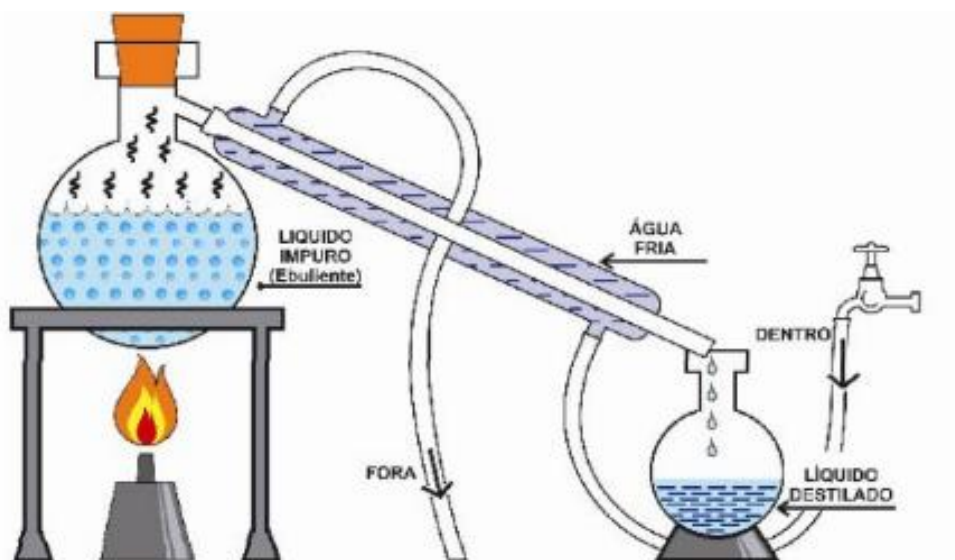
Alguns exemplos de processos de purificação de água são:

5.3.1. Destilação

A destilação é uma das técnicas mais antigas de purificação. Neste método ocorre a fervura da água seguida de condensação do vapor de água resultante. Desta forma, a maioria dos contaminantes, como bactérias, íons, materiais e gases dissolvidos, são removidos (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2020). Devido a mudança da fase da água, é considerado um método robusto e o equipamento é operado em elevadas temperaturas. É a técnica de preferência para a produção de API, como operação unitária final (ANVISA, 2020).

No entanto, esta técnica tem um custo de manutenção relativamente alto, exige a necessidade de um reservatório de armazenamento e não pode remover alguns contaminantes, como sílica e sódio (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2020).

Figura 1: Processo de destilação



Fonte: LORENZO *et al.*, 2021.

Vijya (2020) afirma que a destilação não é tão amplamente usada como no passado por não ser um processo sob demanda, exigindo um armazenamento da água destilada para uso posterior e em reservatório feito de material inerte para íons e plastificantes não contaminarem a água novamente. Além disso, apenas 5% da água utilizada no processo de purificação termina como produto.

Com uma visão sustentável, para que possamos assegurar a disponibilidade de água para as gerações futuras, faz-se necessário utilizar de forma racional os recursos hídricos (SOARES; SIGNOR, 2021).

Sendo a água um bem comum a todos os seres vivos e lembrando da escassez de recursos hídricos no mundo, a destilação como método único de purificação de água no cenário de uma indústria farmacêutica torna-se insustentável. Em relação as indústrias farmacêuticas, Milanesi *et al.*, (2020) ressaltam que atitudes para o aumento de sua sustentabilidade ambiental, como a economia de água, são crescentes e já são considerados um diferencial para consumidores e organizações.

5.3.2. Filtração

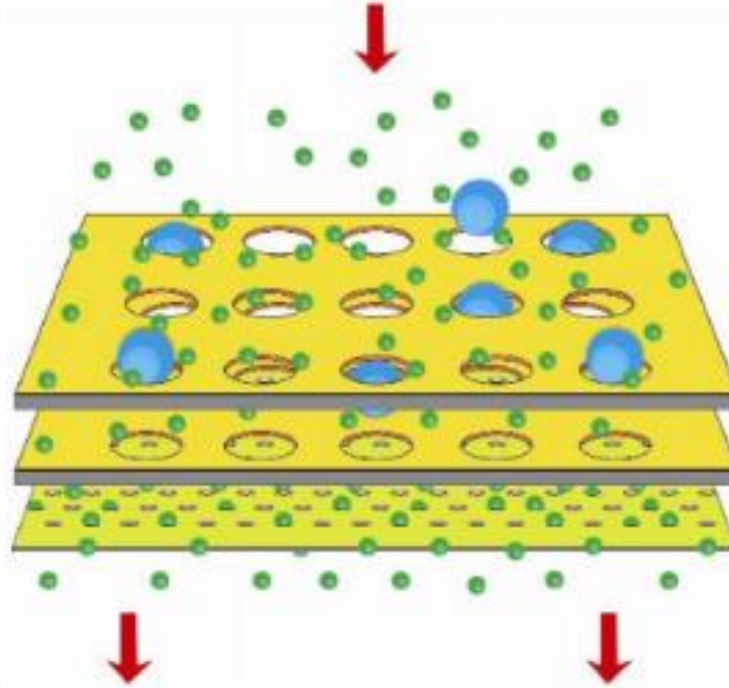
A filtração consiste na separação de contaminantes da água usando um material poroso, como filtros de carvão ativado ou celulose, nos quais todas as partículas maiores que $0,22 \mu\text{m}$ são retidas (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2020).

As principais limitações do método de filtragem são os entupimentos dos filtros, a incapacidade de remover íons e contaminantes orgânicos e o risco de contaminação microbiológica (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2020). Os filtros de barreira podem reter microrganismos, ocorrendo a formação de biofilme e endotoxinas, não devendo ser utilizada nos anéis de distribuição e nos pontos finais de uso. Quando utilizados na etapa anterior ao armazenamento, é recomendável adicionar um ponto de amostragem antes do filtro para, periodicamente, ser avaliada a contaminação biológica (ANVISA, 2020).

A filtração pode ser utilizada no pré-tratamento da água obtida pelo sistema público de fornecimento de água com a finalidade de proteger os processos subsequentes, utilizando filtros de areia ou uma combinação de filtros, como, areia antracito, cascalho, ilmenita ou granada, que removem contaminantes particulados de tamanho entre 5 e 10 micrometros (BRASIL, 2020; MARQUES, 2021).

Segundo Freitas (2021), em seu estudo sobre a qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica, apresentou o sistema que pode ser visualizado na figura 1, em que a indústria utiliza em seu sistema de tratamento diversas etapas de filtração. Saindo do tanque de PVC, a água passa por filtro de celulose de $1 \mu\text{m}$ 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 $1 \mu\text{m}$, sendo direcionada para passar por coluna mista (leito catiônico e aniônico). A água deionizada obtida é novamente filtrada através de filtros de celulose de $1,2 \mu\text{m}$ e $0,6 \mu\text{m}$. 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 (FREITAS, 2021).

Figura 2: Processo de filtração



Fonte: LORENZO *et al.*, 2021.

5.3.3. Deionização e Eletrodeionização

A água é capaz de dissolver diversas substâncias. Os sais são formados naturalmente e quando eles se dissolvem na água, se separam em partículas carregadas chamadas íons. Nem todos os sais são considerados tóxicos ou prejudiciais à nossa saúde, mas, a água contendo sais pode não ser adequada aos processos na indústria farmacêutica. Os sais de bicarbonato de cálcio e magnésio, por exemplo, podem precipitar e formar incrustações nos processos em que se usa o aquecimento (WQA, 2020).

Para remover os íons indesejados, o processo de troca iônica ou deionização é frequentemente utilizado (WQA, 2020). A deionização por eletrodo usa ânion seletivo e membranas semipermeáveis a cátions e resinas de troca iônica. Essas resinas são polímeros orgânicos, formados por pequenas partículas e geralmente sulfonados. As resinas aniônicas capturam íons e liberam OH^- na água, já as resinas catiônicas, liberam H^+ (ANVISA, 2020). Os eletrodos ionizam moléculas de água e separam os íons dissolvidos formando canais (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2020).

A deionização possui resinas catiônicas e aniônicas que são regeneráveis com ácidos e bases enquanto que a eletrodeionização combina essas resinas com membranas semipermeáveis e aplicação de campo elétrico, possuindo como vantagem não precisar parar o processo para regeneração de suas membranas (BRASIL, 2020).

As resinas das colunas de troca iônica utilizadas na deionização são descartadas quando sua capacidade de remoção de íons não cumpre mais as necessidades do processo, ou seja, ao término da sua vida útil. Em geral, uma coluna de troca iônica tem sua vida útil de aproximadamente dois anos, após passar por sucessivos processos de regeneração. O leito de resina se satura devido ao acúmulo de íons durante o processo de deionização de qualquer meio aquoso, e ocorre a queda significativa da capacidade de troca iônica, sendo necessária a realização do processo de regeneração (WACHINSKI, 2020).

Este método consegue remover íons e não requer muita manutenção, sendo eficiente quando usado no pré-tratamento de água. Também reduz a dureza da água eliminando magnésio e cálcio (LEVINDO, 2020; MARQUES, 2021). A remoção eficaz de íons aumentará o processo de purificação, permitindo que a resistividade seja maior do que $18 \text{ M}\Omega\text{-cm}$ a 25°C (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2020).

Em comparação ao método de destilação, a deionização pode ser realizada sob demanda, fornecendo água quando for preciso (VIJYA, 2020). Sousa (2020) realizou um estudo com amostras de água bruta para uma indústria de alimentos antes e após o processo de filtração, utilizando resinas de troca iônica e verificou que as resinas possuem a capacidade de remoção de sólidos totais de 90%. Na figura 2, abaixo, é apresentado o esquema do processo de funcionamento das colunas de troca iônica com resinas catiônicas e aniônicas para desmineralização da água. O fluxo azul representa o processo de regeneração com líquidos regenerantes (7% de solução de ácido clorídrico e 4% de solução de hidróxido de sódio) passando pelo leito das resinas e sendo enviado para os sistemas de tratamento de efluentes (SOUSA, 2020).

No entanto, uma grande desvantagem deste método é sua capacidade limitada de troca iônica quando todos os sítios de ligação iônica estão ocupados (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2020). Esse processo não pode ser aplicado isoladamente porque

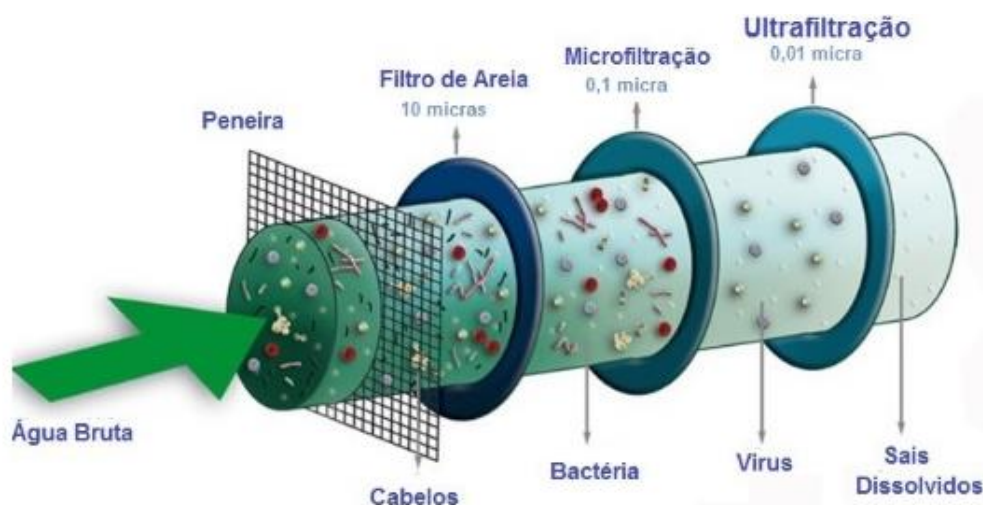
libera fragmentos pequenos da resina de troca iônica, facilitando o crescimento microbiano e removendo poucos resíduos orgânicos, não sendo adequado o seu uso na última etapa do processo de purificação (ANVISA, 2020).

5.3.4. Ultrafiltração

A ultrafiltração é um tipo específico de filtração, sendo um método de purificação de água por membrana, empregada principalmente na remoção de endotoxinas. Neste processo, de acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2020):

A ultrafiltração é realizada utilizando-se uma membrana especial com a propriedade de reter moléculas conforme o seu peso molecular e estereoquímica. Denomina-se de Corte Nominal de Peso Molecular “cut off” a faixa utilizada para a separação das partículas, caracterizado pelo tamanho do peso molecular. Na remoção de endotoxinas são utilizados filtros na faixa de 10.000 Da, que retêm moléculas com massa molecular, maior ou igual a 10.000 Da. (BRASIL, 2020, p. 396).

Figura 3: Processo de ultrafiltração



Fonte: Adaptado de NATURALTEC, 2021.

Este método pode ser empregado na etapa final ou intermediária do sistema de purificação, e por se tratar de uma tecnologia de membrana requer cuidados, como o pré-tratamento da água, a limpeza e a manutenção adequada do sistema. A ultrafiltração é um processo eletro-mecânico ou mecânico para reter as partículas conforme o tamanho, forma e carga elétrica, através de uma membrana. Pode ser utilizado nos equipamentos de osmose reversa, com o objetivo de remover o material

particulado e endotoxinas, em função da pequena porosidade de suas membranas (NATURALTEC, 2021).

5.4. Distribuição, sanitização, armazenamento e validação

Quando falamos em controle de qualidade microbiológico devemos levar em consideração a distribuição da água que deve estar em constante recirculação evitando volumes mortos, assim como a manutenção da temperatura da água. As tubulações, válvulas, instrumentos e outros dispositivos devem possuir acabamento e construção sanitária para que não ocorram contaminações microbianas. Além disso, não devem conter filtros de retenção microbiológica na saída ou então no retorno nos sistemas de distribuição devido a alta reposição microbiológica dos elementos retidos (BRASIL, 2022).

A sanitização do sistema de produção, distribuição e armazenamento é realizada normalmente agentes químicos, como nos casos de compostos halogenados, peróxido de hidrogênio, ozônio ou a combinação deles com a circulação contínua da água em temperaturas de 65-80°C, evitando assim a formação de biofilmes. Esse processo de sanitização deve ser devidamente validado, o material de construção do equipamento deve suportar os agentes químicos e a temperatura. A frequência de sanitização dependerá dos resultados do monitoramento e das curvas de tendência, verificando de quanto em quanto tempo que o sistema funciona sem exceder o limite de alerta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Quanto maior for o grau de purificação da água, mais rápido ela tende a se recontaminar, seguindo a esta diretriz o local de armazenamento deve ser de material inerte, limpo e não deve servir como fonte de contaminação (BRASIL, 2022).

Para que seja possível assegurar a confiabilidade do sistema de purificação se faz necessário validar o método através de um plano:

1. Conhecer o padrão de qualidade da fonte de alimentação;
2. Estabelecer o padrão de qualidade da água purificada;
3. Definir as tecnologias de purificação e sua sequência, a partir da qualidade da água de entrada;

4. Selecionar os materiais de construção dos sistemas de produção, armazenamento, distribuição e monitoramento dos pontos de uso;
5. Desenvolver os protocolos de qualificação de projeto, instalação, operação e desempenho;
6. Estabelecer os parâmetros críticos, níveis de alerta e de ação e a periodicidade de sanitização e de monitoramento;
7. Estabelecer um plano de manutenção da validação, que incluirá mecanismos para o controle de mudanças nos sistemas de água e proporcionará subsídios para um programa de manutenção preventiva.

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, 2021).

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 (BRASIL, 2021).

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, 2021).

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. Essa fase tem como objetivo rever os parâmetros

operacionais, assim como seus limites, e procedimentos de frequência de limpeza/sanitização/ manutenção do sistema (BRASIL, 2022).

Segunda fase: Somente será iniciada após obtenção de resultados satisfatórios na primeira fase. O plano de amostragem deve ser o mesmo da fase I. 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. Após revisão dos procedimentos operacionais do sistema na fase I de pré-validação, estes deverão ser avaliados quanto a sua consistência em produzir água de qualidade de acordo com os critérios preestabelecidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

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. 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 (ANVISA, 2022).

CONCLUSÃO

É de suma importância realizar o controle de qualidade da água purificada, pois é por meio dela que são realizadas as formulações magistrais e formas farmacêuticas não parenterais, preparo de reagente e soluções para análises em laboratórios, assim como no preparo de tampões, usos em equipamentos laboratoriais, em análises microbiológicas, tanto qualitativo quanto quantitativo, a fim de garantir o controle de contaminação da água por meio de microrganismos patogênicos, que podem vir a contaminar o produto final ou interferir em análises.

O alto padrão da qualidade da água na indústria farmacêutica reflete na qualidade dos produtos que serão produzidos, garantindo que a água estará livre de contaminantes químicos e microbiológicos, que interferem nas análises do controle de qualidade e podem ser um risco a saúde do consumidor final.

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, são 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.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guias relacionados à garantia de qualidade**. Brasília, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta Pública nº 312, de 20 de fevereiro de 2017: Proposta de capítulo “Água para uso farmacêutico” da Farmacopeia Brasileira**. Brasília, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed., Brasília: ANVISA, 2020.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed. Vol. 1 e 2. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira, volume 2 - monografias, 6ª Ed**. Brasília, 2022.

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

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, 2022.

FREITAS, E., **Avaliação da qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica**. Monografia (especialização), Instituto de Tecnologia em Fármacos –Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Rio de Janeiro, 2021.

LEVINDO, A. S.; SILVA, G. M.; MARINHO, P. H. O.; TERAN, F. J. C. **Remoção de Dureza Total de Água Subterrânea por Meio de um Reator de Resina de Troca Catiônica Fluidizada**. In: CONGRESSO ABES FENASAN, 30, São Paulo, 2020.

LORENZO, C. P. B. *et al.*, **Métodos de purificação da água para laboratórios**. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, Goiânia, v. 15, n. 28, p. 1077-1092, 2021.

MARQUES, M. S., PEDRO, M. A. M. **Estudo De Tratamentos De Água Utilizados Nas Indústrias Farmacêuticas E De Cosméticos**, v. 1 n. 1, Revista Científica Curso de Engenharia de Química - UNILAGO, 2021.

MILANESI, M., RUNFOLAB, A., GUERCINIA, S. **Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research**, Journal of Cleaner Production, 261, 121204. 2020.

MORAES, S. V. S. **Qualidade da água purificada e sua correlação com intervenções no sistema de purificação: um estudo de caso**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2021.

MOREIRA, T. D. M. **Análise físico-química de água para injetáveis em uma indústria farmacêutica do centro-oeste de Minas Gerais**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco, Luz, 2021.

MORENO, A. H.; TOZO, G. C. G.; SALGADO, H. R. N. **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, Araraquara, v. 32, n. 1, p. 69-75, 2021.

NABULSI R, AL-ABBADI MA. **Review of the impact of water quality on reliable laboratory testing and correlation with purification techniques**. Lab Med. Fall;45(4):e159-65. 2020.

NATURALTEC. **Ultrafiltração de água – membrana**. São Paulo: Naturaltec, 2021. Disponível em: <https://www.naturaltec.com.br/ultrafiltrarao-agua-membrana-filtracao/>. Acesso em: 02 de setembro de 2023.

TAVARES, Joseina Moutinho. **Consumo e Escassez de Água Potável em Salvador-Bahia**, v. 6, n. 9, p. 1-17, set. 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/17088/13900>. Acesso em: 26 de agosto de 2023.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP, Farmacopéia Norte Americana), 35^o Edição, 2022.

VIJYA, P; KRUNALI, T.; ROHIT, M.; **A review on various techniques and parameters signifying purity of water**. Innovare Journal of Food Sciences, V. 1, 2020.

WACHINSKI, A. M. **Environmental Ion Exchange Principles and Design**. 2. Ed. Flórida (EUA): Editora Taylor & Francis group, 2020.

WHO. **Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use**, WHO Technical Report, No.824, 2020.

WQA, **Water Quality Association, Technical Fact Sheet – Ion Exchange**. 2020.