

FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DO ALTO SÃO

FRANCISCO CURSO DE FARMÁCIA

TASSIELLE DUARTE MARTINS MOREIRA

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS EM UMA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS**

LUZ – MG

2017

TASSIELLE DUARTE MARTINS MOREIRA

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS EM UMA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS**

**Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras do Alto São Francisco, como
quesito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia, do curso de Farmácia.**

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

**Orientadora: Ma. Gabriela Campos de Oliveira
Filgueira**

LUZ – MG

2017

Catálogo: Antonio Jorge Resende Junior / Biblio. Crb 1/1992

Moreira,. Tassielle Duarte Martins

M836a Análise Físico-Química de Água para Injetáveis em uma Indústria Farmacêutica do Centro-Oeste de Minas Gerais./ Tassielle Duarte Martins Moreira . Luz – MG: FASF -- 2017.
51 f.

Orientador: Profª Ma. Gabriela Campos de Oliveira Filgueira
Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras do Alto São Francisco no Curso de Farmácia.

1.Água para injetáveis. 2.pH. 3. Condutividade. 4. Carbono Orgânico Total
I. Título.

CDD 615

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS EM UMA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA DO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS**

**Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras do Alto São Francisco, como quesito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, do curso de Farmácia.**

BANCA EXAMINDADORA

Orientadora

Profa. Ma. Gabriela Campos de Oliveira Filgueira

Prof. Dr. Wilton José Ferreira

Esp. Grazielle de Fátima Pinto Rodrigues

Luz, 4 de dezembro de 2017.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia, por ter me concedido saúde, força e disposição para fazer a faculdade e o trabalho de final de curso. Sem ele, nada disso seria possível. Também sou grata ao Senhor por ter dado saúde aos meus familiares e tranquilizado o meu espírito nos momentos mais difíceis da minha trajetória acadêmica até então.

Agradeço aos meus pais Millas e Juscélia pelo amor incondicional e que contribuíram para que o sonho da faculdade se tornasse realidade. Aos meus irmãos Patrícia, Igor e Iago que me ajudaram a conseguir o que já consegui até hoje em minha vida. Meus agradecimentos aos meus tios e avós e a toda minha família que estiveram sempre presentes, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

As minhas amigas de infância, Jamilly Bandeira e Bruna Miranda,, obrigada pelo apoio em todos os momentos que precisei. Agradeço os meus grandes amigos aqui da FASF, Jeissiana Oliveira e Eliel Vinicio, com os quais trilhei todo esse caminho e espero trilhar tantos outros. Ao meu grande amigo Bráulio Duarte pela força, carinho e incentivo. Enfim, a todos meus amigos pelas alegrias, apoio, tristezas e dores compartilhadas.

A minha orientadora Gabriela Campos de Oliveira Filgueira, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia. A todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica, a Diretora Heloísa Ribeiro dos Santos pelo apoio e atenção nas horas mais precisas.

Enfim, muito obrigado a todos que me ajudaram em mais uma jornada!

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo”.

(Martin Luther King)

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo avaliar os parâmetros físico-químicos da água para injetáveis em uma Indústria Farmacêutica de um Município do Centro-Oeste de Minas Gerais entre os meses de setembro, outubro e novembro de 2015. A qualidade da água na Indústria Farmacêutica é de fundamental importância para a produção de medicamentos, inclusive injetáveis. Além de participar dos processos de limpeza de materiais e superfícies, ela pode ser utilizada como veículo em formulações, o que exige grande atenção e análise da sua composição. O monitoramento da análise físico-química da água para injetáveis na Indústria Farmacêutica é realizado pela determinação dos seguintes parâmetros: condutividade, carbono orgânico total (COT) e pH. Os dados foram coletados de uma Indústria Farmacêutica de Minas Gerais. Esses resultados, foram analisados no período de três meses consecutivos, em que se observou os valores de COT, condutividade e pH da água para injetáveis utilizada pela indústria. Os parâmetros foram avaliados diariamente de acordo com a periodicidade estabelecida pela norma utilizada. Todos os dados analisados estão dentro dos parâmetros exigidos pelos órgãos responsáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Água para injetáveis. pH. Condutividade. Carbono orgânico total.

ABSTRACT

The present study aims to evaluate the physical-chemical parameters of water for injections in a Pharmaceutical Industry of a Municipality of Central-West of Minas Gerais between September, October and November 2015. The quality of the water in the Pharmaceutical Industry is important to the production of medicines, including injections. In addition to participating in the cleaning processes of materials and surfaces, it can be used as a vehicle in formulations, which requires great attention and analysis of its composition. The physico-chemical analysis of water for injections in the Pharmaceutical Industry is carried out by determining the following parameters: conductivity, Total Organic Carbon (TOC) and pH. The data were collected from a Pharmaceutical Industry of Minas Gerais. These results were analyzed during a period of three consecutive months, in which the values of TOC, conductivity and pH of the water for injections used by the industry were observed. The parameters were evaluated daily according to the periodicity established by the standard used. All data analyzed are within the parameters required by the responsible agencies.

KEYWORDS: Water for injections. pH. Conductivity. Total organic carbon.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de métodos para purificação de água para fins farmacêuticos, tipos de água obtidos e utilização dos tipos de água.....	20
Figura 2 - Evolução da tecnologia de purificação da água.....	21
Figura 3 - Aparelho de osmose reversa.....	22
Figura 4 - Processo de Osmose Reversa.....	22
Figura 5 - Esboço do fenômeno de osmose reversa.....	23
Figura 6 - Processo simplificado do processo crossflow da osmose reversa.....	24
Figura 7 - Imagem de um ponto de coleta.....	38
Figura 8 - Aparelho pHmetro Gehaka.....	39
Figura 9 - Aparelho COT Sievers M9.....	40
Figura 10 - Condutivímetro Instrutherm MOD.CD-820.....	40
Figura 11 - Valores de pH referentes aos meses de Setembro, Outubro e Novembro de 2015 (valores expressos por média).....	42
Figura 12 - Valores de condutividade referentes aos meses de setembro, outubro e novembro de 2015 (valores expressos por média).....	43
Figura 13 - Valores de carbono orgânico total referentes aos meses de setembro, outubro e novembro de 2015 (valores expressos por média).....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Especificações de água para uso farmacêutico.

18

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Métodos de purificação da água na indústria farmacêutica.

21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	- Água para Injetáveis
APU	- Água Ultrapurificada
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
BPFM	- Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CDQ	- Controle de Qualidade Físico-Químico
DCQ	- Departamento de Controle de Qualidade
pH	- Potencial Hidrogeniônico
COT	- Carbono Orgânico Total
UFC	- Unidades formadoras de colônia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Justificativa.....	14
1.2 Problema	15
1.3 Objetivos.....	15
1.3.1 Objetivo geral.....	15
1.3.2 Objetivos específicos.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 Uso da água em indústria de medicamentos.....	16
2.2 Água para uso farmacêutico.....	17
2.3 Processos de purificação da água.....	20
2.4 Osmose Reversa.....	22
2.4.1 Descrevendo a membrana.....	25
2.5 Análise físico-química da água na indústria farmacêutica.....	25
2.6 Regulamentação da Indústria Farmacêutica.....	28
2.7 Produção de Água para injetáveis WFI (Water for injection).....	29
2.7.1 Pré-tratamento da água.....	29
2.7.2 Produção da água API.....	30
2.7.3 Validação do sistema de água API.....	30
2.8 Questões relativas a amostragem da água.....	31
2.9 Diferentes aspectos na produção da água para injetáveis.....	31
2.10 Sistema de produção de água para uso farmacêutico.....	32
2.11 Condutividade da água para injetáveis.....	33
2.12 Água ultra purificada.....	34
2.13 Água na indústria farmacêutica.....	35
3 METODOLOGIA.....	37
3.1 Desenho de estudo e cenário estudado.....	37
3.2 Fonte de dados e variáveis estudadas.....	37
3.3 Procedimentos.....	37
3.3.1 Coleta de água.....	37
3.3.2 Análise das amostras.....	38
3.3.2.1 Análise de pH.....	39

3.3.2.2 Análise de COT.....	39
3.3.2.3 Análise de condutividade.....	40
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
5 CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

Afirma-se, atualmente, que o mercado farmacêutico cresceu devido às Indústrias Farmacêutica. Diante disso, o controle de qualidade assume um papel importante, pois é uma ferramenta essencial que garante a produção de medicamentos com segurança e qualidade atendendo as especificações exigidas (ROCHA; GALENDE, 2014).

A água para fins farmacêuticos é a matéria-prima mais importante de uma Indústria Farmacêutica. Ela precisa ser de alta pureza e é de grande importância que seja realizada a análise da sua composição para identificar contaminantes que podem interferir em sua qualidade, comprometendo assim, a eficácia e qualidade dos medicamentos produzidos (WANEZINSKI et al., 2011).

A qualidade da água produzida para injetáveis deve cumprir todos os parâmetros designados a administração parenteral tais como: pressão osmótica próxima a do plasma sanguíneo, pirogênios e tem que ser livre de material particulado. É indispensável manter o controle desses parâmetros para evitar que aconteça riscos na sua produção. (LIMA; TAVEIRA, 2011).

Sendo um recurso vital ao ser humano, para ser indicada para o consumo, é de grande importância que a água seja de qualidade. E que os parâmetros físico-químicos e microbiológicos estejam dentro dos padrões estabelecidos e não gerem danos à saúde (SOUSA et al., 2015, p. 25).

Para determinar a qualidade da água são realizadas análises físico-químicas como cor aparente, turbidez, condutividade elétrica e temperatura, pH, sólidos totais dissolvidos, salinidade, dureza total, ferro total, COT (Carbono Orgânico Total) e cloro residual (MEDEIROS, 2017).

Visto que a água é uma matéria-prima fundamental para a produção de produtos farmacêuticos como ingrediente ou veículo e para análise como reagente, é importante que a qualidade seja avaliada para atender às especificações de uso (SANTOS et al., 2014).

1.1 Justificativa

O controle da contaminação físico-química da água é um critério importante a se avaliar na Indústria Farmacêutica, uma vez que a água tem capacidade de agregar compostos diversos que podem interferir em sua composição. É de grande importância que seja realizada as análises

dos parâmetros físico-químicos da qualidade da água em uma indústria farmacêutica para identificar contaminantes que podem interferir na qualidade da água para injetáveis e, conseqüentemente, em medicamentos produzidos.

1.2 Problema

A água tem importância fundamental para a indústria farmacêutica. Além de participar dos processos de limpeza, pode ser utilizada como veículo em diferentes formulações, inclusive de medicamentos injetáveis, portanto as análises devem seguir rigidamente os parâmetros especificados. Este trabalho visa a solucionar a seguinte questão problema: Os parâmetros pH, COT, e Condutividade da água analisados em uma Indústria Farmacêutica estão nos padrões exigidos pela legislação vigente?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo avaliar os parâmetros físico-químicos da água para injetáveis em uma Indústria Farmacêutica de um Município do Centro-Oeste de Minas Gerais entre os meses de setembro, outubro e novembro de 2015.

1.3.2 Objetivos específicos

- Descrever os parâmetros físico-químicos da água própria para injetáveis como pH, COT e condutividade;
- Analisar os dados físico-químicos da água dos meses de setembro, outubro e novembro de 2015;
- Relatar a importância do tratamento de água para injetáveis na indústria farmacêutica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Uso da água em indústria de medicamentos

O crescimento da população mundial somado ao aumento de gastos dos recursos hídricos indicam uma possível escassez futura de água. Aspectos como a diminuição dos volumes disponíveis para cada habitante e a deterioração de suas características configuram no quadro de insuficiência entre quantidade e qualidade. O segmento industrial depara-se inserido nesse conjunto, pois é o responsável por aproximadamente 25% do consumo de água no mundo e é instituído por atividades com grande potencial de poluição (WEBER; CYBIS; BEAL, 2010).

Recentemente as indústrias farmacêuticas têm assumido um papel significativo no campo econômico deste setor, estimulando o comércio farmacêutico. No entanto, muitas transformações têm ocorrido nesse ramo durante os últimos anos. As indústrias farmacêuticas buscam se destacar no mercado global apesar dos diversos desafios que enfrentam, resultado da globalização intensiva e da crescente competitividade. Durante a produção do medicamento, o cuidado com o contentamento e a confiança do consumidor devem prevalecer (ROCHA; GALENDE, 2014).

A matéria-prima que apresenta maior empregabilidade na produção de artigos farmacêuticos é a água. Ela pode ser empregada como reagente, ingrediente ou veículo. Contudo, há fórmulas em que a água faz parte da composição do produto, como nas injetáveis, colírios, soluções oftálmicas, xaropes e suspensões, fazendo com que seja imprescindível que a qualidade corresponda às especificações de uso (SANTOS et al., 2014).

A qualidade da água empregada na indústria deve seguir padrões conforme sua aplicação. Em indústrias alimentícias e farmacêuticas, a água deverá apresentar alto teor de pureza, quando integrante do produto final ou relacionada às substâncias manipuladas em qualquer fase do processo. Essa padronização costuma ser mais específica que os padrões qualitativos da água para consumo humano (MIERZWA; HESPANHOL, 2005).

A água empregada na indústria apresenta alto custo, portanto as indústrias estão tendendo a avaliar ofertas de companhias de saneamento para aquisição de efluentes tratados, a preços menores que os da água potável dos sistemas públicos de abastecimento. Um grande atrativo para provimento industrial a custos aceitáveis tem sido “água de utilidade” que é gerada por meio de tratamento de efluentes secundários e lançada por adutoras que servem um agrupamento expressivo de indústrias (HESPANHOL, 2002).

A quantidade de água consumida no setor industrial é variável, uma vez que há diversos fatores interferentes como a tecnologia, as técnicas utilizadas, o ramo da atividade, a capacidade de produção, as condições climáticas da região, a disponibilidade e idade da instalação. A dificuldade em se descobrir dados com precisão sobre o consumo da água em cada atividade é devida às mudanças no consumo (BEAL; FERREIRA; RAUBER, 2014).

Os aspectos qualitativos e quantitativos da água são proporcionais ao ramo de atividade da indústria e habilidade de produção. Cada setor industrial tem o grau qualitativo da água a ser utilizada, porém uma mesma indústria poderá ter necessidade de mais de um tipo de água, em que os níveis de qualidade são definidos com relação a suas características físicas, químicas e biológicas. A definição de quantidade de água apropriada para cada uso está ligada à sua habilidade de produção (MIERZWA; HESPANHOL, 2005).

2.2 Água para uso farmacêutico

Existem três tipos de água para uso farmacêutico, dentre os quais a água purificada – AP, a água para injetáveis – API e a água ultrapurificada – AUP. No entanto, compêndios oficiais de outros países ou internacionais mencionam outros tipos de água, além desses, tais como acondicionadas em frascos, estéreis ou bacteriostáticas, com finalidades irrigatórias ou inalatórias (BRASIL, 2010).

A água potável é a matéria-prima para produção de outros tipos de água, como a água purificada e a água para injetáveis. Sua aplicação se dá também para o abastecimento dos sistemas de tratamento de água. Esse tipo de água, frequentemente é obtida pelo abastecimento público, seguindo os requisitos adequados para o consumo humano (PONTELO; AGUIAR, 2013). Na **Tabela 1** estão as especificações da água utilizada para finalidades farmacêuticas e suas diferenças.

A Água Reagente pode ser classificada em Água Reagente Tipo I, Tipo II e Tipo III. A água reagente Tipo I é a que possui maior qualidade, indicada para os métodos de análise de menor interferência e maiores precisão e exatidão nos resultados. A água reagente Tipo I não deve ser estocada, uma vez que sua resistividade reduz com o tempo. A Água Reagente Tipo II é muito utilizada em laboratórios em que seja aceitável a presença de microrganismos não-patogênicos. A Água Reagente Tipo III geralmente é empregada, principalmente, na lavagem de vidrarias em geral e para a produção de água com elevado grau de pureza (PEREIRA; TIZZOT, 2010).

Tabela 1 – Especificações de água para uso farmacêutico.

Tipos de água	Condutividade 25°C (µS/cm)	pH	COT (Mg/L)	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	< 0,500	< 10 UFC/100 mL	< 0,25

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

Fonte: Freitas (2013).

A água purificada é o tipo de água com maior empregabilidade industrial, uma vez que é utilizada para sintetizar fármacos, nas formulações e produção de medicamentos. Utilizada em formulações que não exijam pureza maior em sua aplicação, como é o caso das formas farmacêuticas não parenterais e manipulações magistrais. Também se faz uso dessa água em laboratórios de ensaios, diagnósticos e demais aplicações ligadas à área de saúde, englobando a limpeza de instrumentos e aparelhos (VIEIRA; VALENTINI, 2017).

A água purificada é obtida por meio da água reagente que satisfaça às condições exigidas para a potabilidade da água, como descrito pela Portaria nº 2914, de 12 de dezembro de 2011, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Desde que os requisitos de qualidade necessários ao uso sejam alcançados, qualquer metodologia de purificação é admissível. São aceitáveis as combinações entre métodos de purificação, em uma sequência acurada como osmose reversa, deionização, destilação, troca iônica, ultrafiltração e outros processos, no entanto, devem atender ao final as especificações determinadas (SANTOS et al., 2014).

Sobre a necessidade de purificação da água, Moreno; Tozo; Salgado (2011, p. 69) citam:

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. Essa qualidade é 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.

A água ultrapurificada é caracterizada por apresentar uma pequena concentração iônica, reduzida carga microbiana e nível de COT reduzido. Tal modalidade de água é empregada em produções com maior exigência, como é o caso dos laboratórios de ensaios, em diluições de materiais de referência, assim como no controle de qualidade e para higienização de equipamentos e utensílios empregados em procedimentos que requeiram esse nível de pureza da água. É ideal para técnicas que necessitem pouca interferência e máxima precisão e exatidão (BRASIL, 2010).

A água para injetáveis – API, deve ser livre de contaminação microbiológica e de endotoxinas, apresentando maior rigorosidade para sua obtenção. Para eliminação de contaminantes físicos, químicos e microbiológicos podem ser utilizados procedimentos análogos ou superiores à destilação (FREITAS, 2013).

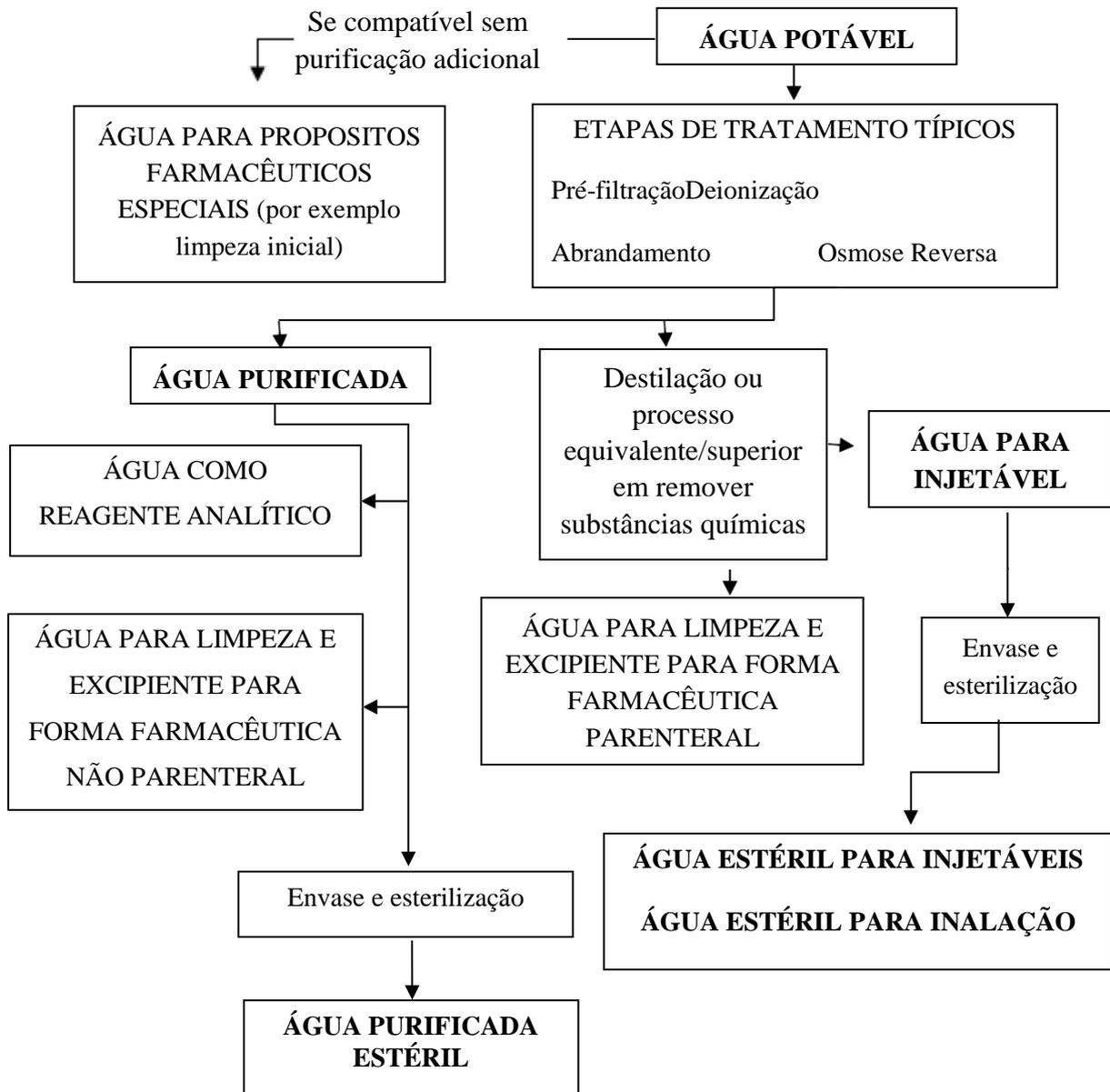
A água requer uma maior atenção pelo fato de ser largamente utilizada em formulações farmacêuticas e cosméticas como matéria-prima, além de ser empregada em vários tipos de limpeza e intervenções sanitárias nas farmácias. As metodologias mais aplicadas para o tratamento de purificação são destilação e deionização, podendo variar de acordo com a finalidade desejada. Entretanto, o método mais empregado tem sido a deionização, levando em consideração as despesas com água em relação à destilação. A ausência de patógenos e uma pequena carga de microrganismos não patogênicos são indicativas da pureza da água. Estudos realizados apontam a necessidade de um severo controle de qualidade microbiológico da água para impedir a contaminação microbiana no produto final (ANDRADE, 2005).

A obtenção de água pura pode se dar por diferentes metodologias, dentre as quais a fundamental é a que a água destilada é submetida a um procedimento abrangendo variações de fases, admitindo a exclusão efetiva de grande parte dos contaminantes biológicos. A água passa do estado líquido para vapor em 100°C e, em seguida, é condensada voltando ao estado líquido. A água deionizada é adquirida por meio de resinas iônicas sintéticas – inicialmente as catiônicas e em seguida aniônicas, gerando a substituição de íons por cátions e ânions presentes como impurezas (VIEIRA; VALENTINI, 2017).

2.3 Processos de purificação da água

Na **Figura 1** estão esquematizados os métodos para obtenção de água purificada em uma indústria farmacêutica, bem como os tipos de água obtidos e utilização dos mesmos com finalidade farmacêutica.

Figura 1 – Esquema de métodos para purificação de água para fins farmacêuticos, tipos de água obtidos e utilização dos tipos de água.



Fonte: Adaptado de: Pontelo e Aguiar (2013).

No **Quadro 1** estão especificadas as vantagens e desvantagens dos procedimentos de purificação de água que são mais utilizados na indústria farmacêutica.

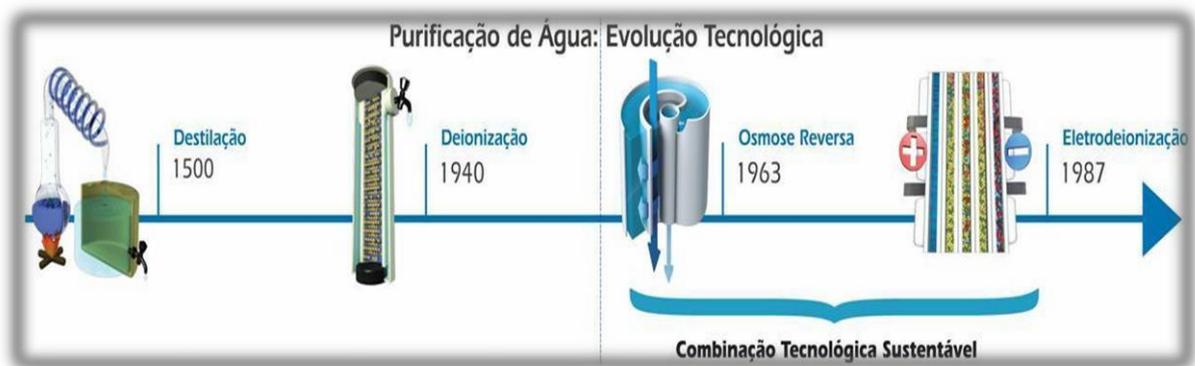
Quadro 1 – Métodos de purificação da água na indústria farmacêutica.

Métodos de Purificação da Água		
Métodos	Vantagens	Desvantagens
Carvão Ativado	Remove o 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 de 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: Freitas (2013).

Na **Figura 2** está descrita a evolução da tecnologia de purificação da água.

Figura 2 – Evolução da tecnologia de purificação da água.



Fonte: Besse (2017).

2.4 Osmose Reversa

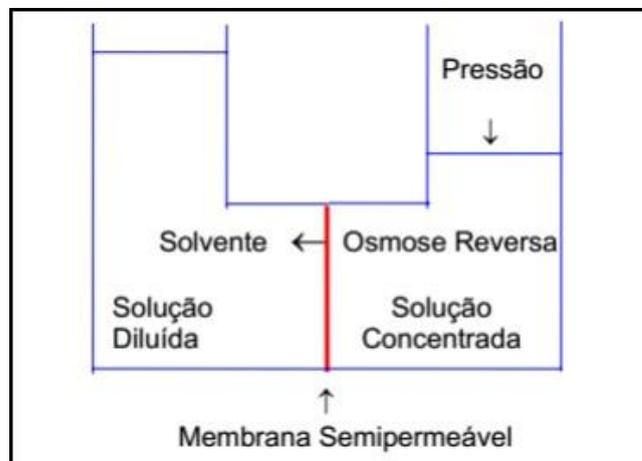
A osmose reversa (**Figuras 3 e 4**) é produto do emprego de uma pressão mecânica superior à pressão osmótica do lado da solução com maior concentração. Desde que a solução considerada seja levada a uma pressão superior a pressão osmótica relativa à sua concentração de sal, a água pura poderá ser obtida por meio de uma solução salina mediante uma membrana semipermeável. Essa obtenção é possível devido a pressão da solução perante uma bomba e atravessando a solução por um permeador a alta pressão, em que a membrana está inclusa (RIBEIRO; SANCHES-PAGLIARUSSI; RIBEIRO, 2016).

Figura 3 – Aparelho de osmose reversa.



Fonte: Autoria própria.

Figura 4 – Processo de Osmose Reversa.

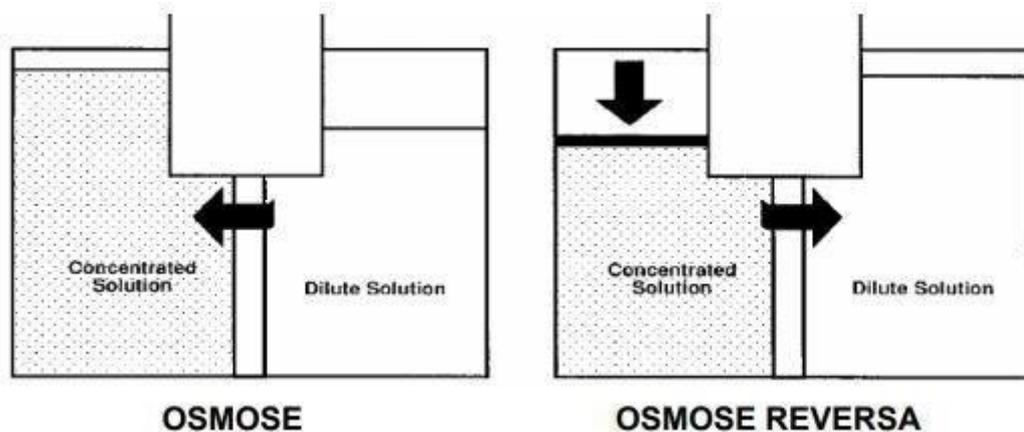


Fonte: Targueta e Santana (2016).

Na osmose reversa ocorre a separação do permeado, que é a parte de água pura e do rejeito, que é a parte mais com maior concentração. A membrana apresenta permeabilidade para água, não apresentando para os sais dissolvidos. As pressões indispensáveis para que ocorra a separação, geralmente são cerca de 50 bar para água do mar e 20 bar para água salobra. A configuração das membranas é em módulos espirais, nos quais a água desliza entre duas folhas de membranas envolvidas em volta a um tubo central. Tal metodologia apresenta como desvantagem a sensibilidade para incrustações que as membranas possuem (FRISCHKORN; ROCHA NETO, 2009).

O fenômeno de osmose ocorre quando água pura flui de uma solução salina de baixa concentração para uma solução salina de maior concentração, separadas por uma membrana. Este fenômeno de osmose pode ser observado na (Figura 5). A membrana semipermeável está localizada entre as duas soluções, sendo esta membrana permeável somente para a água e não para os sais ou íons de sais dissolvidos. Coloca-se então uma solução salina em um compartimento e água pura no outro (SCAPINI, 2007)

Figura 5 – Esboço do fenômeno de osmose reversa.



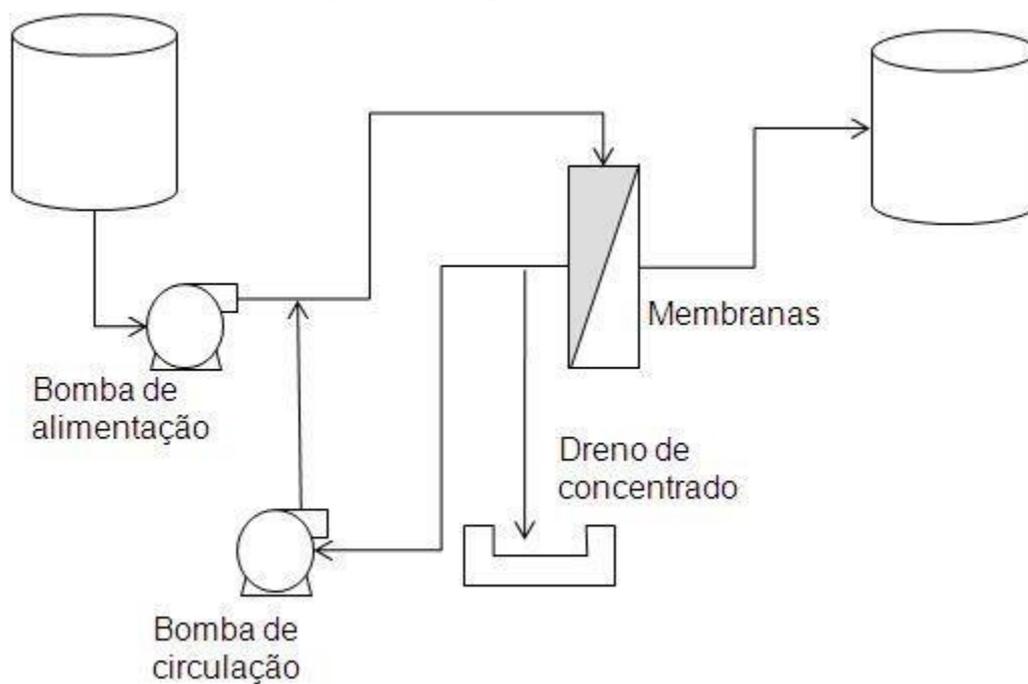
Fonte: WGM (2017).

Como regra elementar da natureza, o sistema vai tentar entrar em equilíbrio, isto é, o sistema vai tentar atingir a mesma concentração em ambos os lados da membrana. A única maneira de se alcançar o equilíbrio é com água passando do compartimento da solução pura para o compartimento da solução salina, diluindo esta solução. A figura acima também mostra que a osmose causa um aumento na altura da solução salina. Esta altura irá continuar aumentando até o ponto em que a pressão da coluna de água (solução salina) apresentará o mesmo valor da força osmótica e parar o fluxo de água através da membrana. Caso uma força

seja aplicada nesta coluna de água, o fluxo de água que passa através da membrana pode ser invertido, sendo este o princípio base da osmose reversa (HERMINI, 2008).

Nota-se que este fluxo reverso através da membrana produz água pura proveniente da solução salina, isto porque a membrana não permite a passagem de sal ou íons. A membrana de osmose reversa é um fino filme, enrolado várias vezes, composto por três camadas. Uma camada suporte de poliéster, uma camada intermediária de polisulfona microporosa e uma terceira camada ultrafina de poliamida na superfície. Uma membrana ideal de osmose reversa é aquela que apresenta uma alta permeabilidade de água e uma alta rejeição de sais. Devido à cadeia aromática que compõe a membrana, o grau de rejeição de sais desta é de 99%, enquanto que a pressão de alimentação varia em torno de 10 bar e a vazão é dependente da área superficial e da membrana e de seu modelo. Na prática, osmose reversa é aplicada como um processo de filtração de crossflow, como na **Figura 6** (DOW WATER & PROCESS SOLUTIONS, 2017).

Figura 6 - Processo simplificado do processo crossflow da osmose reversa.



Fonte: Google imagens

O sistema de osmose é alimentado com uma bomba de alta pressão alta. Dentro do sistema de membrana, a água de alimentação é dividida em um produto permeado (baixo-salino), e um num produto concentrado (alta salinidade). Uma válvula reguladora de vazão localizada na linha de rejeito controla a taxa de recuperação do sistema (WGM, 2017).

2.4.1 Descrevendo a membrana

A membrana de FILMTEC é um filme de baixa espessura composto de três camadas: uma teia de apoio de poliéster, um interlayer de polysulfona de microporosa, e na camada superfície há uma película de poliamida. Cada camada é costurada conforme exigências específicas. A barreira é relativamente grossa; as membranas da FILMTEC são altamente resistentes a tensões mecânicas e degradação química (WGM, 2017).

Para Rigolin (2004), as membranas INIOTEC e FILMTEC apresentam um excelente desempenho para uma larga variedade de aplicações, como sistemas de água pouco salinas, dessalinização de água do mar, purificação de água salgada, processo químico e tratamento de efluentes. A membrana exibe também um excelente desempenho em termos de fluxo, rejeição de sais e orgânicos, resistência microbológicas. Os elementos da FILMTEC podem operar sobre de uma gama de pH de 2 a 11, são resistentes a compactação e resistem a temperaturas até 45 C. Elas podem sofrer limpeza química numa faixa de pH 1 e pH 12. O desempenho delas permanece estável durante vários anos, até mesmo debaixo de condições operacionais severas.

Ainda seguindo os conceitos de Hermini (2008), a membrana mostra uma pequena resistência a um curto ataque de cloro livre. A tolerância a cloro livre da membrana é $<0,1$ ppm. Porém, uma exposição contínua pode danificar a membrana e deveria ser evitada. Debaixo de certas condições, a presença de cloro livre e/ou outros agentes oxidantes causará a perda prematura da membrana. Considerando que a perda da membrana por oxidação não está coberta pela garantia, é recomendado remover qualquer resíduo cloro livre através de um pré-tratamento antes de exposição de membrana.

Os parâmetros que caracterizam o desempenho de uma membrana é o grau de permeabilidade de água e de sal. A membrana de osmose reversa ideal apresenta uma água alta permeabilidade para água e zero de permeabilidade para sais. Os sistemas de osmose reversa, normalmente, são projetados para operar com um fluxo comum fixo (WGM, 2017).

2.5 Análise físico-química da água na indústria farmacêutica

É de grande importância que o fornecimento de água atinja os aspectos quantitativos e qualitativos, visto a carência deste recurso e a degradação em termos de qualidade dos mananciais. Pelo fato de serem lançados efluentes e resíduos, a qualidade hídrica tem sido

afetada desde o manancial, o que demanda investimento para certificação da qualidade da água fornecida, exigindo investimento em estações de tratamento e mudança na dosagem de produtos (HENNING et al., 2014).

Sobre a qualidade da água, Sousa et al. (2015, p. 25) relatam que:

A qualidade da água pode ser comprometida por influente de origem inorgânica, complexos inorgânicos ou por influente orgânico como coliformes e diversos complexos derivados de esgotos domésticos e industriais. O acúmulo dessas alterações pelos agentes orgânicos pode causar modificações enormes na concentração do oxigênio e nos valores referentes ao pH, com resultados irremediáveis para a vida humana.

É extremamente importante que a qualidade do medicamento, segurança, eficácia e credibilidade sejam certificadas perante o mercado consumidor, sendo indispensável a realização do controle de qualidade industrial. Com o intuito de atender a essas condições durante a produção de seus produtos, é necessário que as indústrias farmacêuticas satisfaçam as determinações atribuídas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (ROCHA; GALENDE, 2014).

As Boas Práticas de Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica são regidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, por meio da Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Nessa resolução estão contidas as condições mínimas a serem acompanhadas na produção de medicamentos, para formalizar a constatação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM) nas inspeções sanitárias. Tanto os princípios ativos quanto os excipientes para posição na indústria farmacêutica, estão vinculadas a requisitos que apresentam qualidade farmacêutica como proposto nas BPFM (AMORIM; KLIER; ANGELIS, 2013).

A qualidade da água é realizada por parâmetros físicos, químicos e microbiológicos. Os parâmetros físicos geralmente avaliados são a cor aparente, a turbidez, condutividade elétrica e temperatura. Já os químicos são o pH, sólidos totais dissolvidos, salinidade, dureza total, ferro total, COT e cloro residual (MEDEIROS, 2017).

“O monitoramento físico-químico acompanha, principalmente, a condutividade e o carbono orgânico total, que também podem ser medidos em linha”. Uma vasta gama de contaminantes inorgânicos pode ser identificada por meio desses ensaios. A amostra deve ser conservada e guardada de modo que sua integridade e conservação sejam mantidas durante o período adequado, caso a análise não seja efetuada posteriormente à coleta. Os parâmetros críticos a serem avaliados podem sofrer variação em razão da aplicação requerida (BRASIL, 2010).

Os equipamentos para análise de água na Indústria Farmacêutica devem estar perfeitamente limpos e instalados. Para averiguar a eficiência dos equipamentos é indispensável fazer a qualificação para que estes trabalhem de modo correto no processo de purificação de água sem causar um desencadeamento na qualidade do produto (WANCZINSKI et al., 2011)

A turbidez refere-se ao aspecto turvo que a água apresenta com a passagem de luz pela água. De acordo com o grau de agitação, a forma constituinte responsável são os sólidos presentes em suspensão grosseira ou coloides. Seu princípio natural provém de fragmentos de rocha, argila, silte, algas e mais microrganismos. Quando alguma dessas partículas encontra-se presente, ocorre a dispersão e a absorção da luz, conferindo à água um aspecto nebuloso, não desejável esteticamente e potencialmente arriscada (BLANK; VIEIRA, 2014).

O potencial Hidrogeniônico também conhecido por pH, é identificado por meio de elementos que podem aderir à água, sendo de origem natural ou antropogênica. Em tal parâmetro são consideradas as concentrações iônicas de hidrogênio (H^+) que define o índice de concentração em uma faixa variável de 0 a 14, em que o $pH < 7$ é considerado ácido, o $pH = 7$ é neutro e o $pH > 7$ é básico. A corrosividade e agressividade da água de abastecimento são resultados de valores inferiores, já os valores mais altos de pH são responsáveis pelas incrustações (RENOVATO; SENA; SILVA, 2013).

Levando em consideração a saúde pública, valores altos e muito baixo de pH podem desencadear irritações na pele e olhos. Quando o assunto considerado é o provimento doméstico, as variações podem provocar incrustações nas tubulações e peças de abastecimento, corrosões, além de outros problemas. O pH pode influenciar em diversos quesitos como no processo de coagulação-precipitação química durante o tratamento da água, assim como no desenvolvimento microbiano de sistemas biológicos de tratamento e na composição da alcalinidade da água (BIRKHEUER, 2017).

A condutividade elétrica sugere o teor de minerais, uma vez que é uma fórmula numérica que demonstra a aptidão da água em conduzir a corrente elétrica, sendo condicionada da temperatura e das concentrações absolutas de matérias dissolvidas ionizáveis. O cloreto, por meio da lixiviação do solo e das rochas, pode-se incorporar às águas subterrâneas, quando em elevadas concentrações, bem como gerar gosto salgado na água (SANTOS, 2017).

A diferenciação de substâncias covalentes e substâncias iônicas, são empregadas através da condutividade elétrica da água assim como avaliar o resultado das propriedades do solvente durante a dissociação de elementos de ligação covalente polar, como, por exemplo, o Ácido Clorídrico. Também é

utilizada para examinar as mudanças de condutibilidade, resultado das reações iônicas que geram produtos com pouca ionização ou insolúveis (PEREIRA, 2015).

A alta concentração de carbono orgânico na água pode ser sugestiva de ácidos húmicos e fúlvicos presentes na água. Alguns autores correlacionam a tonalidade marrom-amarelada da água à existência de ácidos orgânicos presentes na mesma. Entretanto, substâncias como areia e argila, alta concentração de ferro e manganês podem interferir na turbidez e coloração da água. Substâncias derivadas de excreção, secreção e de processos degenerativos de organismos, incluindo especialmente proteínas, aminoácidos, ácidos graxos e compostos húmicos podem gerar material orgânico (KOCH et al., 2017).

Os sólidos totais dissolvidos são avaliados por meio da condutividade elétrica. Já a dureza total incide na adição de concentrações de cálcio (Ca) e magnésio (Mg), devido a bicarbonatos, sulfatos, cloretos e nitratos presentes na água (SANTOS; RIBEIRO; BARBOSA, 2016).

A análise físico-química da água tem a finalidade de identificar e determinar a concentração de elementos e espécies iônicas presentes nessas composições e implicar as consequências de suas características à questões ambientais. Os percentuais obtidos nas amostras analisadas são avaliados quanto aos padrões já conhecidos por meio de portarias e resoluções. Para tanto, são identificados os compostos de determinada amostra, por meio de técnicas analíticas e suas concentrações são quantificadas com elevada sensibilidade (PARRON; MUNIZ; PEREIRA, 2011).

A eficácia terapêutica de produtos farmacêuticos pode ser comprometida por alterações das características físico-químicas, alterando a biodisponibilidade. As faixas de coloração diferenciadas do corante ou as precipitações podem ser consequência das alterações de pH; o odor desagradável pode ser devido à produção de gases; a degradação de tensoativos – lipases, ou macromoléculas – celulasas, são produto da ação enzimática, assim como a quebra de emulsões ou variações da viscosidade de géis (ANDRADE et al., 2005).

2.6 Regulamentação da Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica está entre os campos produtivos com maior regulamentação do Brasil, em que os padrões da fabricação de medicamentos devem ter grande dinamismo e estar frequentemente atualizados. A indústria deve, além de produzir o medicamento com

qualidade, atentar-se para o descarte dos resíduos originados no processo de produção. Os laboratórios farmacêuticos devem atender além das Boas Práticas de Fabricação – BPF, a legislação ambiental (REZENDE; MOL; PEREIRA, 2015).

2.7 Produção de Água para injetáveis WFI (Water for injection)

2.7.1 Pré-tratamento da água

O Sistema de produção da Água purificada na indústria farmacêutica (SANTOS; CRUZ, 2008).

- A água deve ser clorada com o uso da (Bomba Dosadora de Hipoclorito de Sódio) que mantém o nível de cloro estabilizado no tanque pulmão, os níveis devem estar entre 0,8 e 2 ppm;
- Nesta etapa entra em ação o filtro multi media, que é um sistema de filtração que atua no leito profundo do tanque de armazenamento e por pressão remove partículas sólidas de até 10 micras reduzindo a turbidez do produto, usa-se então o Abrasador automático que ao ser iniciado promove a retirada dos íons positivos CA e MG da água, substituindo-os pelo íon sódio originalmente na resina, com perda de carga máxima até 25 psi;
- Passa-se agora a bomba dosadora que adiciona metabissulfito de sódio objetivando a eliminação do cloro da água, que na sequência passa por outra bomba dosadora que dessa vez irá adicionar soda cáustica visando reduzir as taxas de óxido de carbono no líquido;
- Em uma nova etapa todo o produto é exposto a luz ultravioleta que irá romper o RNA e o DNA de possíveis bactérias presentes na água. Todo conteúdo então passa agora pelo processo da osmose reversa que é indispensável para produção da água com a pureza adequada para injetáveis que teve ter contagem microbiana com teor $< \text{ou} = 100 \text{ UFC/mL}$, a rejeição iônica média entre 99,0 e 99,5%, condutividade $< \text{ou} = 1,3 \text{ mS/cm}$ (25°C) e o COT máximo=500 ppb, como prescreve a legislação em vigor;
- Paralelamente usa-se também a esterilização por ozônio que tem finalidade de reduzir ou eliminar a carga microbiana da água, lembrando nesse processo o ozônio é de fácil produção não deixando qualquer resíduo, este procedimento é necessário para a estocagem do produto final (SANTOS; CRUZ, 2008).

2.7.2 Produção da água API

De acordo com Santos e Cruz (2008), na geração da água API ou WFI, todo o sistema deve garantir a operação adequada do processo incluindo questões relativas ao Intertravamentos, programação, pontos de amostragem, válvulas, alarmes, equipamentos e tubulação de interconexão e um sistema gerador de energia que garanta que o sistema não irá para no meio do processo. Todo o sistema deve ser composto de um tanque para estocagem com a capacidade adequada preestabelecida no projeto, com aquecimento, e bomba de recirculação, para alimentar um anel em aço inox 316 L, além de sensores de temperatura e nível.

Usa-se um controlador PLC (Controlador Lógico Programável) para controlar todo o processo, através dele pode-se obter leituras diretas do volume de água no tanque e acompanhar o processo em cada etapa. Com esses dados, pode-se ainda monitorar cada ponto, e alarmes podem soar em caso de falhas de protocolo, se isso ocorrer todo o sistema para e o operador pode corrigir a falha e reiniciar a produção (SOUZA, 2006).

Sensores de temperatura instalados na linha de produção e distribuição permitirão ainda um o monitoramento em tempo real da temperatura de toda a linha que necessariamente deverá ser a mesma medida na camisa do tanque de estocagem. O PLC apresenta em seu frontal toda essa informação de temperatura além de outros índices, importante dizer que o sistema projetado deve garantir a constante movimentação da água que estiver armazenada no tanque visando eliminar a possibilidade da formação do biofilme e evitar contaminação da mesma (SANTOS; CRUZ, 2008).

Aferição de instrumentos: Todo instrumento de medição deverá conter o lacre de aferição do INMETRO quando novo e deverá passar anualmente pelo crivo de um aferidor que garantira a validação deste até que o processo seja novamente repetido (RUNYON, 2007).

2.7.3 Validação do sistema de água API

Os laboratórios de análises físico-químicas e microbiológicas são responsáveis pelas análises das amostras coletadas nos pontos de consumo em todo o período de qualificação do sistema. Atendendo os pré-requisitos da ANVISA a empresa pode definir qual será o período de qualificação pelo plano mestre de validação, normalmente 15 dias consecutivos dessa amostragem coletada com devida análise ou ainda pode-se optar por análise em dias alternados

por 30 dias amostrando cada ponto ao menos uma vez na semana de acordo com o projeto definido, desta forma serão realizadas as análises físico-químicas conduzidas e certificadas através de um roteiro de análises previamente elaborado e com os documentos de referências que foram adotados pela empresa. No caso de desvio detectado, este deve ser documentado de forma individual, com avaliação e elaboração de ação corretiva a ser validada após análise com a aprovação dos responsáveis pelo setor de garantia e qualidade (OLIVEIRA; PELEGRINI, 2011).

2.8 Questões relativas a amostragem da água

Para Willis (2007), é através de um plano de amostragem que seja definido no projeto de forma previa que se determina em quais pontos e locais as amostras serão colhidas do sistema de armazenamento, geração e tratamento ou ainda de distribuição da água visando a avaliação do produto final, bem com a sua qualidade para utilização para injetáveis.

Previamente ao início da coleta das amostras da água API o funcionário responsável por esta deve se certificar que todos os dispositivos luminosos que estejam instalados nas proximidades dos pontos de uso, escolhidos estejam apagados. O uso do EPI é obrigatório de acordo com os procedimentos internos da empresa. Cabe ao controle de qualidade microbiológico e químico analisar as amostras colhidas, que foram devidamente coletadas com o uso de sacos plásticos estéreis, importante salientar que esses devem ser descartáveis e sem tiosulfato de sódio (WILLIS, 2007).

2.9 Diferentes aspectos na produção da água para injetáveis

Visando o controle efetivo da presença de contaminantes microbiológicos em água API, a RDC 17/2010 preconiza que se use calor, desta forma sabe-se que sistemas que trabalham e são mantem atividade em temperaturas mais elevadas, entre 70°C e 80°C, geralmente, são menos propensas à contaminação microbiológica em relação a outros sistemas que mantidos em ambientes com temperaturas menores.

No caso dos cotovelos e gaxetas instalados nas tubulações de transito da água para injetáveis torna-se uma área extremamente susceptível a microrganismos. Deve-se ter um cuidado redobrado com tubulações com fluxo de água muito baixo que também são extremamente propícias à contaminação, nomeia-se tais regiões de zonas mortas. Assim deve-

se utilizar registros, válvulas e tubos fabricados em materiais inertes que não tenham em sua estrutura qualquer superfície áspera. Ainda nos tanques de PVC cloreto de polivinila as contaminações também acabam sendo comuns e a recomendação continua sendo o tanque feito em aço inoxidável (CLONTZ, 2008)

De acordo com Clontz (2008), para reduzir a fixação de microrganismos em sistemas de purificação recomenda-se o uso de materiais lisos, preferencialmente em teflon e aço inoxidável 316L.

Confirmando a opinião Tsukuda (2009), ratifica que as superfícies que eventualmente possam ter contato com API necessariamente devem ser fabricadas em aço inoxidável 316L, e não podem ter rugosidade superior a $0,6 \mu\text{m(Ra)}$, usar eletropolimento para alisamento, também exige-se qualidade sanitária para reservatórios, válvulas, bombas de circulação.

Ainda se preconiza que a circulação da água pelo sistema deve ser contínua e a $1,5\text{m/s}$ de velocidade (CLONTZ, 2008).

2.10 Sistema de produção de água para uso farmacêutico

Para Oliveira e Pelegrini (2011), todo sistema de purificação de água tem de trabalhar preferencialmente de forma contínua. Tal fator é de extrema importância na garantia da qualidade da água produzida. Entretanto, algumas adequações exigem a paralização de todo o sistema como por exemplo:

- Quando há cloração do filtro de carvão, isso ocorre porque o cloro adicionado no processo é consumido por esse na passagem da água;
- No caso de Troca de filtros, de várias porosidades, afinal estes também ficam saturados devido a retenção de vários contaminantes microbiológicos, químicos e físicos presentes na água que circula pelo sistema;
- No caso de regeneração das resinas utilizadas no sistema de deionização, isso ocorre porque com o uso a propriedade de troca iônica reduz devido as inúmeras e contínuas reações realizadas, principalmente devido as impurezas da água que circula;
- Quando é necessário se fazer limpeza de reservatório, sejam eles externos ou internas partes do sistema de purificação da água;
- Quando é necessário higienizar os componentes internos do destilador;
- Durante o procedimento de limpeza de linhas de circulação;

- Efetivamente na aferição, calibração e manutenção da instrumentação de medição, como é o caso dos condutivímetros e potenciômetros (OLIVEIRA; PELEGRINI, 2011).

Todo o processo de purificação de água para a indústria farmacêutica exige um custo inerente a produção, inerente a ela, principalmente nos momentos em que não há demanda para tal produção. A maioria das indústrias do setor interrompem durante os fins de semana a produção da água purificada, também em longos feriados. Dessa forma quando a rotina é retomada todo o sistema passa a requerer procedimentos extras visando o reequilíbrio das condições ideais para o fornecimento da água (SANTOS; CRUZ, 2008).

Aplica-se também procedimentos adicionais quando resultados microbiológicos chegam a atingir um certo limite, mesmo que não tenham ocorridas paradas inesperadas ou programadas.

2.11 Condutividade da água para injetáveis

No caso de uso da osmose reversa no tipo duplo- passo (OR- DP) a água é adquirida através do 1º grupo de membranas, alimentando um 2º grupo, e assim duplicando o processo e aumentando a purificação. O produto do rejeito do 2º grupo retorna na totalidade visando alimentar o equipamento, e assim se obtém uma recuperação de 100% neste processo reduzindo dessa maneira a condutividade final.

Visando a produção do produto final pode-se ainda se aderir a um ou mais processos como deionização, destilação simples, descloração, e filtração, adequando assim as especificações visando atingir a qualidade desejada do produto. Dentre os principais parâmetros estabelecidos de caracterização para água de injetáveis a condutividade deve estar entre 1,0 a 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (resistividade $> 0,2 \text{ M}\Omega\text{- cm}$) e COT $< 0,2 \text{ mg/L}$.

Na produção da dita água deionizada, o equipamento de deionização da água trata a água por meio de uma coluna com grãos de uma resina de troca iônica. Em caso das resinas de troca catiônica, esta trocará seus íons hidrogênio (H^+) por contaminantes catiônicos, como os cátions, cálcio, magnésio, ferro, alumínio, por exemplo.

O processo de deionização garante as características ideais para o produto ficar dentro das especificações exigidas. Assim o uso de resinas para troca iônica no processo de deionização da água com uso de polímeros orgânicos normalmente sulfonados ou derivados do estireno e do divinilbenzeno, na forma de partículas pequenas normalmente esféricas (na

maioria dos casos com diâmetro inferior a 0,5 mm) (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2012).

2.12 Água ultra purificada

Com baixíssima concentração iônica, e características específicas como: condutividade de 0,055 a 0,1 a $\mu\text{S}/\text{cm}$ a $25,0\text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$ (resistividade $> 18,0\text{ M}\Omega\text{-cm}$), COT $< 0,05\text{ mg/L}$ (algumas situações $< 0,03\text{ mg/L}$), endotoxinas $< 0,03\text{ UI}$ de endotoxina/mL e contagem global de bactérias $< 1\text{ UFC}/100\text{ mL}$.

Para Sbarai (2010), quanto a escolha da destilação está só se torna efetiva como processo quando visa a purificação da água, quando a Osmose Reversa a preceder visando uma previa remoção de íons inorgânicos (com condutividades chegando a $2\text{ }\mu\text{S}/\text{cm}$), assim concomitantemente pela remoção dos orgânicos não e voláteis (COT menor que 20- 30 ppb e endotoxinas $< 0,125\text{ EU}$). Não havendo plenas garantias de que a destilação vá oferecer segurança maior em termos físico- químicos. Existem destiladores que valorizam orgânicos com resultados em níveis de COT maiores que 500 ppb. Contudo o processo pode remover os íons da água graças a atuação das resinas sintéticas para eles destinadas. Tais resinas são frequentemente alteradas quimicamente visando uma maior afinidade com íons inorgânicos divididos e dissolvidos em duas formas de classificações de acordo com a resina usada, assim existem as específicas para remoção de cátions e outras para ânions.

Os cátions têm carga positiva e assim cálcio (Ca^{+2}), sódio (Na^{+}), e magnésio (Mg^{+2}). Os ânions carga negativa e bicarbonatos (HCO^{-}), cloreto (Cl^{-}), e sulfatos (SO_4^{-2}). Desta forma íons são removidos do composto aquoso e por meio de reações químicas. Com estas reações que ocorrem normalmente à medida em que esta água passa pelos leitos de resina ocorre a troca de íons. Com a resina de cátion que contém íons de hidrogênio (H^{+}) em sua superfície estes são trocados naquele instante por íons de carga positiva. No caso da resina de ânion esta normalmente pode conter íons de hidróxido (OH^{-}) que serão trocados na reação do contato por íons com carga negativa. Assim ao final destas duas trocas são H^{+} e OH^{-} , que acabarão sendo combinados na formação da água (H_2O) (FARQUHARSON, 2001).

A única tecnologia conhecida que gera o requisito de resistividade para a água de grau reagente Tipo 1 é a deionização. Em sistemas de água destinados para uso em laboratório, bem como para a produção de para injetáveis, as resinas de ânion e cátion são usadas concomitantemente, permitindo a obtenção do máximo de pureza iônica. No processo em leito duplo – Ambas resinas de cátion

e ânion ficam em partes diferentes e separadas do cartucho. Geralmente, nesse método é considerado de menor eficácia para a deionização da água em relação ao feito em leito misto; entretanto, torna-se mais tolerante no caso de outros tipos de impurezas na solução. Com isso enfatiza-se o uso da técnica em leito misto, assim se obtém a resistividade máxima e um baixo COT, conseguindo-se uma significativa melhora na qualidade do produto final (SANTOS; CRUZ, 2008).

2.13 Água na indústria farmacêutica

Segundo a Farmacopeia (2005) a água purificada é utilizada para a preparação de medicamentos que não requeiram água estéril e apirogênica e pode ser preparada por destilação, por troca iônica, osmose reversa ou por outro processo adequado, não devendo conter adição de qualquer substância.

A osmose reversa é obtida através da aplicação mecânica de uma pressão superior à pressão osmótica do lado da solução mais concentrada. Sendo assim, a água pura pode ser retirada de uma solução salina por meio de uma membrana semipermeável, que pode ser composta por ésteres de celulose ou poliamidas e são eficazes na retenção de todas as macromoléculas e pequenos íons (SANTOS; CRUZ, 2008). Na prática, esta etapa é realizada pressionando-se a solução por meio de uma bomba de modo que ela passe sob alta pressão por um vaso permeador onde está contida a membrana. A água pura e a solução mais concentrada são retiradas de forma contínua dos dois lados da membrana, de modo que a pressão osmótica e a concentração de sais se mantenham em nível aceitável para que o processo não seja interrompido. A água obtida é denominada de produto e a solução concentrada denomina-se descartado ou rejeito (FRISCHKORN; ROCHA NETO, 2009).

O processo de osmose reversa é aplicado na separação, concentração e fracionamento de substâncias orgânicas e inorgânicas em soluções aquosas ou não aquosas. Tanto a natureza física como química da membrana de osmose reversa determinam sua capacidade de transportar moléculas de água e rejeitar partículas ou sais dissolvidos (OLIVEIRA, 2007).

De acordo com as Farmacopeias Americana (2007) e Brasileira (2010), a água purificada deve atender às especificações das seguintes análises físico-químicas: caracteres físicos, acidez, alcalinidade, substâncias oxidáveis, condutividade, amônio, cálcio, magnésio, cloretos, nitratos, sulfatos, metais pesado e resíduo por evaporação. Realiza-se também a análise de microrganismos por meio de contagem de bactérias totais, bolores, leveduras, pesquisa dos

patógenos *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Salmonella* spp.

A água purificada é a matéria-prima utilizada em cerca de 90% dos produtos fabricados na indústria farmacêutica e pode interferir na qualidade dos medicamentos se estiver contaminada, gerando perda de produtos, efeitos farmacológicos indesejáveis e provocando prejuízo à empresa.

Tendo em vista a importância do controle de qualidade do sistema de produção de água, esse trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia do sistema de tratamento de água por meio de análises exigidas pelos compêndios oficiais, garantindo a qualidade da água purificada obtida por osmose reversa.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho de estudo e cenário estudado

O presente trabalho é um estudo analítico observacional retrospectivo. Os dados foram coletados de uma Indústria Farmacêutica de Minas Gerais. Esses resultados, foram analisados no período de 3 meses (setembro, outubro e novembro) do ano de 2015. Foram observados os parâmetros COT, condutividade e pH da água para injetáveis distribuída na Indústria.

3.2 Fonte de dados e variáveis estudadas

Todos os dados foram utilizados dos relatórios mensais da Indústria Farmacêutica. Foram avaliadas as seguintes variáveis no presente estudo: COT, pH e condutividade da água. O principal desfecho do estudo foi a análise dos parâmetros físico-químicos da água para injetáveis para fins Farmacêuticos.

3.3 Procedimentos

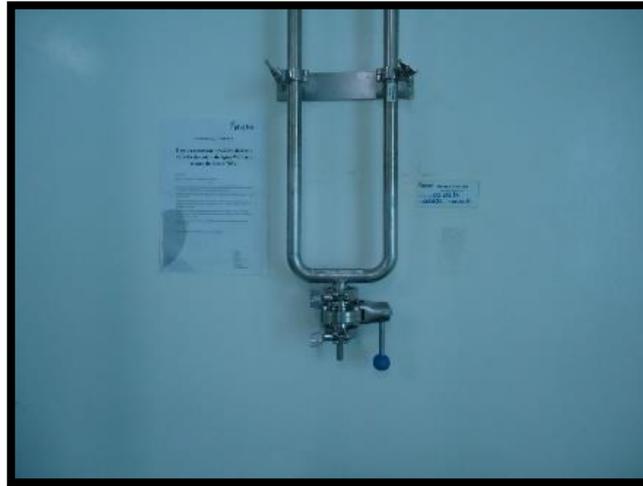
Para evitar contaminações durante a coleta, foram utilizados EPI'S (Equipamentos de Proteção Individual) tais como: luvas, máscaras, propés, toucas, jaleco, óculos de proteção. Também realizou-se a limpeza adequada das vidrarias e calibração dos equipamentos sempre antes de se iniciar as análises.

3.3.1 Coleta de água

A coleta de água foi realizada de acordo com os procedimentos do Sistema da Qualidade da água da Indústria. Para iniciar as coletas, foi realizada a sanitização de cada ponto de água (**Figura 7**) com álcool 70%. Para eliminar qualquer possível impureza do sanitizante e água estacionada na tubulação, foi de fundamental importância deixar a água escoar de 5-10 minutos antes da coleta. Após a sanitização, todos os pontos classificados com água para injetáveis foram coletados. Pontos 09 (osmose reversa), 11 (controle de qualidade), 12 (manipulação de materiais injetáveis), 13 (manipulação de produtos injetáveis), 14 (sala de lavagem de ampolas), 15 (manipulação de semissólidos), 21 (manipulação de sólidos orais), 27

e 28 (abastecimento de autoclave para injetáveis), 29 (sala de lavagem de sólidos orais) e 30 (sala de apoio para semissólidos). As coletas foram realizadas em um Erlenmeyer para análise de COT, pH e da condutividade. O Erlenmeyer foi tampado imediatamente após a coleta para evitar que ocorra a entrada de ar na amostra.

Figura 7 - Imagem de um ponto de coleta.



Fonte: Autoria própria.

Logo após a coleta, as amostras foram encaminhadas para o laboratório de controle de qualidade da Indústria, para proceder as análises físico-químicas.

3.3.2 Análise das amostras

As análises de COT, pH e condutividade foram realizadas o mais rápido possível após a coleta para que não ocorrer desvios de resultados devido à absorção de gás carbônico da atmosfera. Após as análises, os resultados foram registrados no laudo de Análise Físico-química da água do Departamento de Controle de Qualidade (DCQ) com a data e assinatura do responsável pela análise. E, caso haja qualquer resultado fora das especificações, a utilização da água fica proibida para qualquer linha de produção. Não havendo desvio, a utilização da água é liberada para a produção.

3.3.2.1 Análise de pH

Para análise de pH utilizou-se os tampões fosfato 4 (Bifalato de Potássio) e 7 (Fosfato de Potássio e Fosfato de Sódio Bibásico) para realizar a calibração do pHmetro. O equipamento utilizado para análise de pH foi pHmetro Gehaka (**Figura 8**).

Figura 8 – Aparelho pHmetro Gehaka.



Fonte: Autoria própria.

Após a coleta da água, retirou-se uma amostra de 100 mL, adicionou-se 0,3 mL de solução saturada de cloreto de potássio para estabilizar o pH, em seguida foi realizado a leitura no pHmetro. Entre uma amostra e outra o eletrodo era lavado com água do Milli-Q, que é um tipo de tratamento de água utilizado na Indústria muito útil na lavagem de vidrarias.

O pH da água para injetáveis deve atender as seguintes especificações: pH entre 5,0 e 7,0 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.3.2.2 Análise de COT

Para análise de COT utilizou-se o Analisador de COT Sievers M9 (**Figura 9**).

Figura 9 - Aparelho COT Sievers M9.



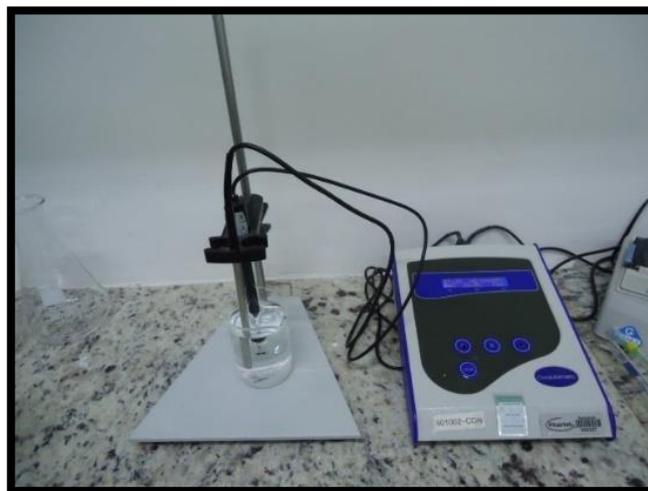
Fonte: Autoria própria.

A amostra foi colocada em um vial e injetada no analisador de COT para fazer a leitura. A concentração de COT da água para injetáveis deve atender as seguintes especificações: concentração < 500ppb (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.3.2.3 Análise de condutividade

Para análise de condutividade elétrica utilizou-se a solução de calibração MOD CD-14/1,413 MS 100ML para fazer a calibração do condutivímetro. O equipamento utilizado foi o condutivímetro Instrutherm MOD.CD-820 digital de bancada (**Figura 10**).

Figura 10 – Condutivímetro Instrutherm MOD.CD-820.



Fonte: Autoria própria.

Após a coleta foi retirada 100 mL da amostra em um béquer para a verificação da condutividade. A condutividade elétrica da água deve atender as seguintes especificações: 0,1 a 1,3 μ s/cm a 25 grau °C (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

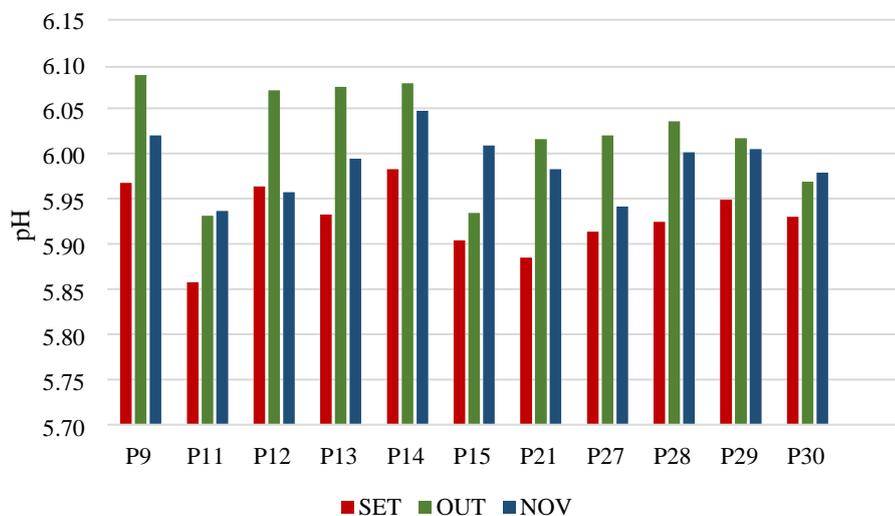
Devido a importância da água para fins farmacêuticos, a produção de água para injetáveis exige um maior grau de pureza (PEREIRA; TIZZOT, 2010). Considerando a importância de avaliar a qualidade da água para injetáveis, foram realizadas análises dos parâmetros físico-químicos, COT, condutividade e pH.

A partir das análises, foi possível observar que a média \pm o desvio padrão dos valores de pH referentes aos meses de setembro, outubro e novembro foram $6,02 \pm 0,05$ para o ponto 9; $5,91 \pm 0,04$, para o ponto 11; $6,00 \pm 0,05$ para o ponto 12; $6,00 \pm 0,06$ para o ponto 13; $6,04 \pm 0,04$ para o ponto 14; $5,95 \pm 0,04$ para o ponto 15; $5,96 \pm 0,06$ para o ponto 21; $5,96 \pm 0,05$ para o ponto 27; $5,99 \pm 0,05$ para o ponto 28; $5,99 \pm 0,03$ para o ponto 29; $5,96 \pm 0,02$ para o ponto 30 (**Figura 11**).

Há uma variação entre os meses e entre os pontos coletados. No entanto, apesar dessa variação, os valores de todos os pontos de cada mês estão dentro das especificações exigidas pela farmacopeia brasileira, ou seja, pH entre 5,0 e 7,0 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

E, de acordo com Pinto et al., (2011), o pH pode variar de acordo com a temperatura ambiente, pois o eletrodo é sensível a alteração de temperatura, levando a essa pequena variação.

Figura 11- Valores de pH referentes aos meses de Setembro, Outubro e Novembro de 2015 (valores expressos por média).

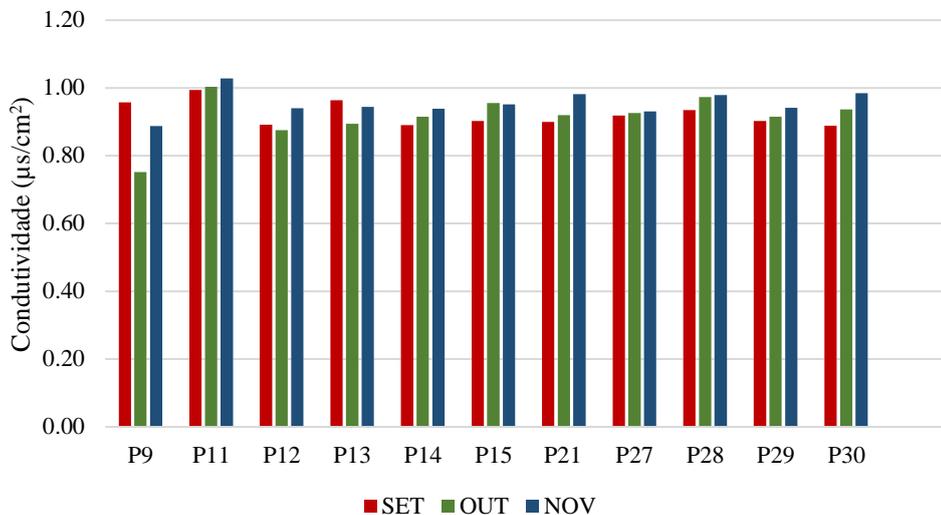


Fonte: Relatórios fornecidos pela indústria.

No estudo de Alencar et al. (2004), os autores observaram valores de pH variando de 5,4 a 6,9. Apesar dessa variação, os autores concluíram que o sistema de produção de água estava apto para produção de produtos farmacêuticos. Como os resultados do presente estudo tiveram uma menor variação e não ficaram próximos de 7 (limite máximo), é possível considerar, por meio desse parâmetro, que a água para uso na indústria farmacêutica possui o padrão exigido para produção de medicamentos, inclusive injetáveis.

Em relação a condutividade, as médias \pm o desvio padrão dos valores referentes aos meses de setembro, outubro e novembro foram $0,87 \pm 0,09 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 9; $1,01 \pm 0,01 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 11; $0,90 \pm 0,03 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 12; $0,93 \pm 0,03 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 13; $0,91 \pm 0,02 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 14; $0,94 \pm 0,02 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 15; $0,93 \pm 0,03 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 21; $0,93 \pm 0,01 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para ponto 27; $0,96 \pm 0,02 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 28; $0,92 \pm 0,02 \mu\text{s}/\text{cm}^2$ para o ponto 29 e $0,94 \mu\text{s}/\text{cm}^2 \pm 0,04$ para o ponto 30 (**Figura 12**).

Figura 12 - Valores de condutividade referentes aos meses de setembro, outubro e novembro de 2015 (valores expressos por média).



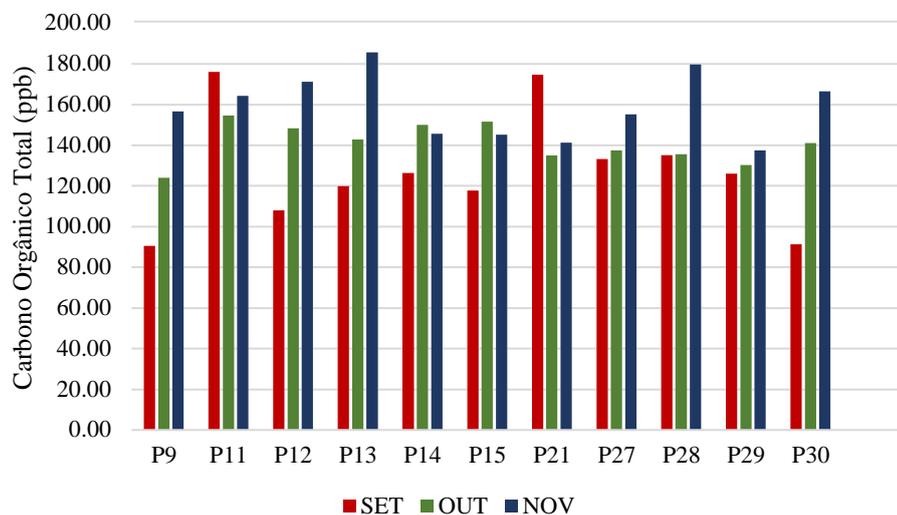
Fonte: Relatórios fornecidos pela indústria.

Assim como o pH, a condutividade no estudo de Alencar et al. (2004) foi avaliada e variou de $0,37$ a $1,30 \mu\text{s}/\text{cm}^2$. Encontraram resultados muito próximos do limite máximo permitido para água de uso para injetáveis, entretanto a água foi considerada propícia para uso na indústria farmacêutica.

É possível observar que o ponto 9 (osmose reversa) apresentou uma maior variação no mês de outubro, em relação aos outros meses e aos outros pontos. Essa variação pode ocorrer devido a temperatura, mobilidade dos íons e com concentrações de sais dissolvidos na água (NOGUEIRA; COSTA; PEREIRA, 2015). Como a condutividade é responsável, também, por avaliar os sais dissolvidos na osmose reversa, ou seja, retenção de sais pela membrana (VARGAS, 2003). Supõe-se, portanto, que em outubro houve uma diminuição dos sais dissolvidos e maior retenção de sais pela membrana, pois o valor de condutividade ficou abaixo dos valores encontrados nos outros meses.

As médias \pm o desvio padrão dos valores de COT referentes aos meses de Setembro, Novembro e Outubro foram $123,74 \pm 26,94$ ppb para o ponto 9; $165,01 \pm 8,80$ ppb para o ponto 11; $142,55 \pm 26,16$ ppb para o ponto 12; $149,48 \pm 27,30$ ppb para o ponto 13; $140,67 \pm 10,32$ ppb para o ponto 14; $138,20 \pm 14,66$ ppb para o ponto 15; $150,29 \pm 17,46$ ppb para o ponto 21; $141,96 \pm 9,56$ ppb para o ponto 27; $150,13 \pm 20,85$ ppb para o ponto 28; $131,26 \pm 4,72$ ppb para o ponto 29 e $132,97 \pm 31,24$ ppb para o ponto 30 (**Figura 13**).

Figura 13 - Valores de carbono orgânico total referentes aos meses de setembro, outubro e novembro de 2015 (valores expressos por média).



Fonte: Relatórios fornecidos pela indústria.

De acordo com CLEMENTINO; NETO; ALENCAR (2008) a análise de COT é importante, pois detecta compostos orgânicos derivados de microrganismos em decomposição, excipientes e até mesmo originados por agentes de limpeza. Observa-se que, na maioria dos

pontos, a menor concentração de COT ocorreu no mês de setembro, sugerindo então, a menor contaminação por carbono na água nesse mês.

A concentração máxima permitida é 500 ppb (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), sendo assim os valores encontrados nos três meses, em todos os pontos analisados, esteve muito abaixo, menos da metade, do limite superior permitido. Esses resultados demonstram que a água da indústria avaliada atende os padrões de qualidade exigidos e o equipamento de osmose reversa utilizado para obtenção da água é eficiente para produção da água para produção de medicamentos, inclusive de medicamentos injetáveis.

Apesar da água estar adequada para uso em relação aos parâmetros físico-químicos, não podemos afirmar a qualidade microbiológica. Isso porque esse estudo não observou os resultados das análises microbiológicas da água da indústria.

A partir dos resultados, assim como os de Oliveira; Pelegrini (2011), pode-se ressaltar que as análises físico-químicas da água para uso em indústrias farmacêuticas são importantes para avaliar a qualidade da água e produzir medicamentos eficazes e seguros. E, caso os resultados não correspondessem aos padrões preconizados, poderiam prejudicar a qualidade de medicamentos produzidos pela indústria, bem como o impedimento de dosagem adequada de medicamentos e conseqüente influência na formulação.

Além de ser prejudicial para a produção de fármacos, também leva a danos no sistema de osmose reversa, evidenciando, portanto, a necessidade de realizar análises físico-químicas da água para produção de medicamentos injetáveis.

5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados das análises físico-químicas foi possível observar que os parâmetros físico-químicos pH, condutividade e COT se mantiveram dentro da faixa permitida para qualidade da água da indústria farmacêutica.

A partir disso, foi possível concluir que a água da indústria, situada no Centro-Oeste de Minas Gerais, atendeu todas as especificações exigidas para produção de injetáveis, bem como de qualquer outro tipo de medicamento, nos meses de setembro, outubro e novembro de 2015.

Vale ressaltar, portanto, que os resultados dos parâmetros físico-químicos obtidos demonstram a importância do tratamento eficaz e adequado de água para fins farmacêuticos, como a produção de injetáveis, bem como de outros medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, J. R. B. et al. Estratégia para validação do sistema de tratamento de água de uma indústria farmacêutica. **Ver. Bras. Farm**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3. p. 85-88, 2004.
- AMORIM, S. R.; KLIER, A. H.; ANGELIS, L. H de. Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, n. 3, p. 234-242, 2013.
- ANDRADE, F. R. O. *et al.* Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, p. 38-44, 2005.
- BEAL, D. A.; FERREIRA, S. C.; RAUBER, D. Recursos hídricos: uso de água na indústria – o caso de dois vizinhos no Paraná-PR. **III Congresso Nacional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas – III CONAPE**, out. 2014.
- BIRKHEUER, C. de F. *et al.* Qualidade físico-química e microbiológica da água de consumo humano e animal do Brasil: análise sistemática. **Revista Caderno Pedagógico**, Lajeado, v. 14, n. 1, p. 134-145, 2017.
- BLANK, D. E.; VIEIRA, J. G. Caracterização físico-química e microbiológica de água de poços rasos do bairro Três Vendas, Pelotas-RS. **Vetor**, Rio Grande, v. 24, n. 1, p. 2-17, 2014.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopéia Brasileira**, v. 1, 5. ed. Brasília, 2011.
- CAS, F. da *et al.* Implicações da redução de setup na produtividade da indústria farmacêutica. **Revista Geintec**, São Cristóvão, v. 5, n. 1, p. 1764-1779, 2015.
- CLEMENTINO, M. R. A.; NETO, P. J. R.; ALENCAR, J. R. B. de. Carbono orgânico total: metodologia analítica e aplicações para indústria farmacêutica. **Rev. Bras. Farm.** Rio de Janeiro, v. 89, n. 1, p. 74-80, 2008.
- 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 9/maio 2008.

DOW WATER & PROCESS SOLUTIONS. **Osmose Reversa e Nanofiltração**. 2017. Disponível em: <http://www.dow.com/brasil/solucoes/transporte-e-infraestrutura/agua/ROeNF.htm>; Acesso em: 05 nov. 2017.

FARQUHARSON, G. J. Validação do Sistema de água para injetáveis, “Uma estratégia para controle de contaminação. **Revista SBCC**. São Paulo n. 1, p.30- 34, mar./abr. de 2001.

FREITAS, Eduardo Alves de Oliveira. **Avaliação da qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica**. 2013. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Centro Tecnológico de Medicamentos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

FRISCHKORN, H.; ROCHA NETO, J. L. Osmose reversa: processos de purificação da indústria farmacêutica. **Revista Tecnologia**, Fortaleza, v.30, n.1, p. 61-76, jun. 2009.

HENNING, E. *et al.* Um estudo para a aplicação de gráficos de controle estatístico de processo em indicadores de qualidade da água potável. **Sistemas & Gestão**, v. 9, n. 1, p. 2-13, 2014.

HESPANHOL, I. Potencial de reuso de água no Brasil – Agricultura, Indústria, Municípios, recarga de aquíferos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 7, n. 4, p. 75-95, out./dez. 2002.

KOCH, F. F. *et al.* Análise de água superficial para consumo humano em um município do Rio Grande do Sul. **Revista Caderno Pedagógico**, Lajeado, v. 14, n. 1, p. 36-50, 2017.

MEDEIROS, M. S. **Qualidade da água de consumo e ações de educação ambiental em escolas do campo de Uberlândia-MG**. 2017.190 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Instituto de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

MIERZWA, J. C.; HESPANHOL, I. **Água na indústria – uso racional e reuso**. São Paulo: Oficina de textos, 2005.

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**, v. 32, n. 1, p. 69-75, 2011.

NASCIMENTO, H. M.; DELGADO, D. A.; BARBARIC, I. F. Avaliação da aplicação de agentes sanitizantes como controladores do crescimento microbiano na indústria alimentícia. **Revista Ceciliana**, v. 2, n. 1, p. 11-13, jun. 2010.

NOGUEIRA, F. F.; COSTA, I. A.; PEREIRA, U. A. Análise de parâmetros físico-químicos da água e do uso e ocupação do solo na sub-bacia do Córrego da Água Branca no município de Nerópolis – Goiás. 2015. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.

OLIVEIRA, D. R. **Pré-tratamento do processo de osmose inversa**. 2007. 119 f. Dissertação (Mestrado Ciências em Engenharia Química) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

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.

PEREIRA, C. C.; TIZZOT, M. R. de A. P. Análise microbiológica e físico-química da água reagente. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, v. 2, n. 4, p. 17-29, 2010.

PEREIRA, L. P. R. de S. **Caracterização físico-química de amostras ambientais e estudos de tratabilidade de águas residuais**. 2015. 129 f. Relatório de Atividade Profissional (Mestrado) – Escola Superior de Biotecnologia, Universidade Católica Portuguesa, 2015.

PONTELO, K. T.; AGUIAR, M. M. G. de. Validação de método alternativo para pesquisa de coliformes totais e *Escherichia coli* na água. **Pós em Revista**, 2013.

RENOVATO, D. C. C.; SENA, C. P. S.; SILVA, M. M. F. Análise de parâmetros físico-químicos das águas da barragem pública da cidade de Pau dos Ferros (RN) – pH, cor, turbidez, acidez, alcalinidade, condutividade, cloreto e salinidade. **IX Congresso de Iniciação Científica do IFRN**, 2013.

REZENDE, E. C.; MOL, M. P. G.; PEREIRA, A. A. T. Produção mais limpa em indústria farmacêutica: avaliação das ações preliminares. **Revista Metropolitana de Sustentabilidade**, v. 5, n. 3, p. 130-145, set./dez. 2015.

RIBEIRO, L.; SANCHES-PAGLIARUSSI, M.; RIBEIRO, J. Reutilização da sobra de água permeada e de rejeito de uma central de tratamento de água por osmose reversa de uma unidade de hemodiálise hospitalar. **Brazilian Journal of Biosystems Engineering**, v. 10, n. 3, p. 259-272, 2016.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 2, p. 97-103, out./dez. 2014.

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. *Fármacos e Medicamentos*. São Paulo n. 50, p.34-41, jan./fev., 2008.

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

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

SANTOS, L. de O.; RIBEIRO, W. F.; BARBOSA, S. A. Análise da qualidade da água da chuva para uso em caldeiras industriais. **Interfaces Científicas – Saúde e Ambiente**, Aracajú, v. 5, n. 1, p. 163-172, out. 2016.

SANTOS, M. J. M. dos *et al.* Alterações das características físico-químicas da água mineral no processo de industrialização. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, Itapetininga, v. 4, n. 2, p. 21-35, 2017.

SANTOS, N. V. dos *et al.* Avaliação da qualidade de águas purificadas utilizadas em farmácias de manipulação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, p. 419-423, 2014.

SOUZA, Marcelo de. **Proposta de um sistema de gestão empregando instrumentação inteligente e redes de campo na automação do processo de tratamento de água** 2006. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Potência) – Escola Politécnica, University of São Paulo, São Paulo, 2006.

SBARAI, C. **Águas Farmacêuticas - O desafio de oferecer água adequada para os processos industriais.** SBCC. São Paulo n. 46, p.10- 19, mai./jun. de 2010

SCAPINI, Luciana. **Avaliação do desempenho da osmose reversa e da troca iônica para tratamento de água para a indústria farmacêutica.** 1ª ed. Ática. 2007.

SOUSA, R. A. de *et al.* Análise físico-química e microbiológica da água consumida em bebedouros de creche no município de Coremas-PB. **Informativo Técnico do Semiárido (Pombal-PB)**, v. 9, n. 2, p. 24-27, jun./dez. 2015.

TERGUETA, J. P.; SANTANA, N. da S. “**O desafio contemporâneo da gestão de água na indústria: um estudo de caso sobre o tratamento de água de produção na indústria petrolífera**”. 2016. 84 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Escola de Engenharia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

VERONEZI, C.; CAVEIÃO, C. A importância da implantação das Boas Práticas de Fabricação na Indústria de Alimentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 8, n. 4, jul./dez. 2015.

VIEIRA, L. de J.; VALENTINI, S. A. Qualidade físico-química da água purificada das farmácias de manipulação da cidade de Campo Mourão. **Revista Iniciare**, Campo Mourão, v. 2, n. 1, p. 49-52, jan./jun. 2017.

TSUKUDA, S. Ações básicas para dificultar a formação de biofilmes nos sistemas de purificação de água: **Revista Controle de Contaminação**. São Paulo, edição n° 120, abril 2009.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA 34^a ed. Rockville: United States PHarmacopeial Convention, NF 35, 2017. Main Edition: may 1, 2017.

VARGAS, G. M. R. **Investigação de alguns parâmetros operacionais e de rejuvenescimento na performance do processo de osmose reversa**. 2003. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Escola de engenharia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

WEBER, C. C.; CYBIS, L. F.; BEAL, L. L. Conservação da água aplicada a uma indústria de papelão ondulado. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 15, n. 3, jul./set. 2010, p. 291-300.

WGM, **Sistemas de Filtração por membrana**. Disponível em: <http://www.wgmsistemas.com.br/filtracaopormembranas.asp>. Acesso em: 05 nov. 2017.

WILLIS, Steve. **Tecnologia para Água Pura**. PHarmaceutical Technology Sudamérica. Edição líquidos, 2007.