

CONTROLE DE QUALIDADE DO SISTEMA DE PRODUÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA OBTIDA POR OSMOSE REVERSA EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Fabiely Cristina Oliveira¹, Denise Davanço Pelegrini².

RESUMO

A água purificada é um elemento de grande importância na indústria farmacêutica e pode ser obtida por vários processos de purificação como destilação, troca iônica e osmose reversa. Este trabalho teve 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. O sistema de água purificada da indústria farmacêutica do presente estudo consiste de um pré-tratamento de filtros (filtro de areia, de polipropileno com um micrômetro de diâmetro e carvão ativado) e sistema de osmose reversa. Para a análise do controle de qualidade do processo foram realizadas análises de três pontos críticos: água potável (antes da pré-filtragem), água filtrada (após carvão ativado) e água purificada (fim de processo de osmose reversa). Todos os pontos analisados atenderam às especificações dos compêndios oficiais, sendo assim, o sistema de purificação implantado demonstrou ser eficiente para a produção de água purificada. No entanto devem ser realizadas as análises do sistema durante o período de um ano, como é exigida para a validação de todo o sistema de produção de água pela legislação.

Palavras-chave: *sistema de purificação de água, água purificada, osmose reversa, controle de qualidade, indústria farmacêutica.*

QUALITY CONTROL SYSTEM IN PRODUCTION OF PURIFIED WATER OBTAINED BY REVERSE OSMOSIS IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

ABSTRACT

Purified water is an element of great importance in the pharmaceutical industry. It can be obtained by some purification procedures such as distillation, ion exchange and reverse osmosis. This study aimed to evaluate the effectiveness of water treatment by analysis required by official compendia, ensuring the quality of purified water produced by reverse osmosis. The purified water system in the pharmaceutical industry is obtained by pretreatment of filters (sand filter, a micrometer polypropylene and activated charcoal) and reverse osmosis system. The analysis was made in three critical points: potable water (before pre-filtering), filtered water (after activated charcoal) and purified water (after reverse osmosis process). All points analyzed met specifications of the official codes. Therefore, the deployed purification system was efficient in production of purified water. However, to obtain the validation of the entire system, the analysis should be carried out during the period of one year as required in law.

Keywords: *purification system of water, purified water, reverse osmosis, control of water quality, pharmaceutical industry.*

INTRODUÇÃO

A água é um insumo indispensável para a indústria farmacêutica, constituindo-se em um dos principais elementos para a composição de um medicamento, devendo ser analisada em sua composição, pois pode conter algumas substâncias que comprometem não somente a qualidade dos medicamentos, mas também a vida útil dos sistemas de purificação de água. De acordo com as Boas Práticas em Farmácia, os produtos farmacêuticos devem possuir qualidade compatível com especificações

determinadas por códigos oficiais, visando assegurar seu uso.

A produção de água é considerada como uma operação extremamente delicada, pois, trata-se de um componente principal na preparação de diversas formas farmacêuticas líquidas. O sistema de purificação de água pode ser considerado o coração de uma indústria farmacêutica (1-4).

A qualidade da água purificada depende de muitos fatores, um dos principais é a realização de avaliação constante do sistema

¹ Acadêmica curso de Farmácia da Faculdade Integrado de Campo Mourão

² Docente do curso de Farmácia da Faculdade Integrado de Campo Mourão.

de purificação: a qual envolve procedimentos como monitoramento, manutenção, limpeza, calibrações entre outros. A água purificada deve ser obtida da água potável que atenda as especificações da Portaria MS nº 518/2004. Após a purificação da água, a mesma deve estar de acordo com as normas descritas em compêndios oficiais tais como: as Farmacopeias Americana (USP), Japonesa (JP), Europeia (EP) e Brasileira (5-6).

A United States Pharmacopeia (7) classifica os tipos de água para os diferentes usos e aplicações, indicando que deve ser empregada com fins farmacêuticos a água que tenha sido adequadamente purificada para o fim que se destina. Entre essas classificações a água purificada é a ideal para ser usada como componente de formas farmacêuticas oficiais.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (8) 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 (5). 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 (9).

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 (10).

De acordo com as Farmacopeias Americana (7) e Brasileira (8), 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.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado o controle de qualidade do sistema de produção de água purificada implantado em uma indústria farmacêutica, por meio de análises da água potável (SANEPAR – Companhia de Saneamento do Paraná), água filtrada (pré-tratamento) e água purificada (osmose reversa). No sistema de produção de água existe um pré-tratamento e um tratamento: sendo o pré-tratamento composto de filtro de areia, filtro de polipropileno de porosidade de um micrômetro e filtro carvão ativado. Antes da água ser liberada para o tratamento (sistema de osmose reversa) é realizado um teste para análise do cloro utilizando-se Discos Del LAb (marca), pois o excesso deste elemento químico pode danificar o equipamento. Após serem realizados todos esses procedimentos a água é liberada para a purificação por osmose reversa.

A Figura 1 demonstra as operações do processo de purificação da água e os pontos críticos de amostragens.

Para avaliar a qualidade da água produzida, as amostras para análise foram coletadas de três pontos críticos (Figura 1), uma vez por semana no período de um mês. Os pontos de coleta foram o ponto 01 água da SANEPAR, coletada antes de passar pelo filtro de areia, ponto 02 – água filtrada, coletada após o filtro de carvão ativado e o ponto 03 – água purificada, coletada após a purificação por osmose reversa.

As amostragens foram realizadas com materiais limpos, secos e isentos de produtos contaminantes. Deixou-se escorrer um litro de água nos pontos de coleta e os registros de saída de água foram sanitizados com álcool 70 %. Foram coletadas duas amostras com cerca de 500 mL para as análises físico-químicas e microbiológicas (13).

As análises físico-químicas e microbiológicas realizadas no ponto 1 e 2, foram as seguintes: caracteres físicos e pH, amônio, dureza, cloretos, nitratos, ferro, sulfatos, cor aparente, turbidez, alumínio, zinco, cloro

quantitativos. As determinações de cloreto, sulfato, ferro, nitrato, arsênio e metais pesados foram realizados por meio de uma avaliação visual comparativa utilizando-se técnicas de ensaio-limite descritas na Farmacopeia Brasileira (8).

A determinação de dureza foi realizada por titulação com EDTA de acordo com o manual da FUNASA (20).

As análises de acidez e alcalinidade foram realizadas por meio de métodos colorimétricos, seguindo a metodologia escrita na Farmacopeia Brasileira (8).

A análise de substâncias oxidáveis foi realizada por titulação com ácido sulfúrico e permanganato de potássio, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (8).

Os testes de condutividade, resíduo por evaporação e pH foram realizadas, seguindo a técnica descrita na Farmacopeia Brasileira (8).

Os métodos de análises microbiológicas

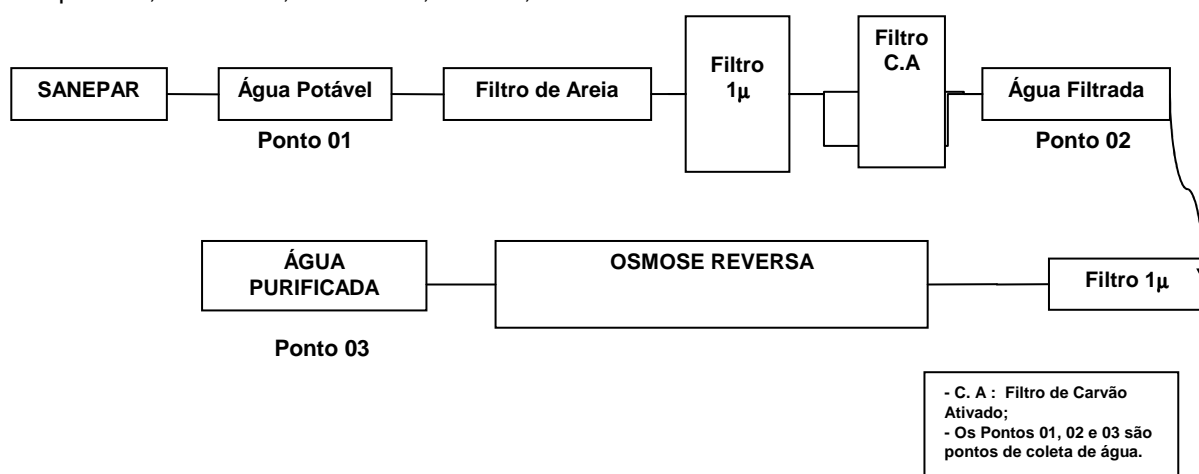


Figura 1 - Fluxograma do sistema de purificação de água.

residual livre e sólidos dissolvidos totais, contagem de microrganismos viáveis totais e detecção de *Escherichia coli* ou coliformes termotolerantes.

No ponto 3, além das análises descritas acima foram também realizadas as análises de acidez, alcalinidade, substâncias oxidáveis, condutividade, cálcio, magnésio, metais pesados, resíduo por evaporação, contagem de bactérias totais, bolores, leveduras, detecção de patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Salmonella spp.* Os métodos de análises físico-químicas foram quantitativos e semi-

utilizados foram o de filtração por membrana para contagem de bactérias totais. O método de pesquisa e identificação de patógenos validado pela indústria baseou-se na Farmacopeia Brasileira (8).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no período de um mês evidenciaram que as amostras de água analisadas (Tabela 1 e 2) encontravam-se em conformidade com os padrões estabelecidos pela legislação vigente e compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA.

Tabela 1 – Especificações e resultados das análises da água potável e filtrada

ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS			
TESTE	*ESPECIFICAÇÃO	ÁGUA POTÁVEL	RESULTADO/MÉDIAS ÁGUA FILTRADA
Caracteres físicos	Líquido límpido, incolor, inodoro e insípido	Confere	Confere
pH	6,0 a 9,5	6,58	6,57
Cloretos	<250 mg/L	<250 mg/L	<250 mg/L
Amônio	<1,5 ppm	<1,5 ppm	<1,5 ppm
Dureza	<500 mg/L	<500 mg/L	<500 mg/L
Nitratos	<10 mg/L	<10 mg/L	<10 mg/L
Ferro	<0,3 mg/L	<0,3 mg/L	<0,3 mg/L
Sulfatos	<250 mg/L	<250 mg/L	<250 mg/L
Alumínio	<0,2 mg/L	<0,2 mg/L	<0,2 mg/L
Zinco	<5 mg/L	<5 mg/L	<5 mg/L
Manganês	<0,1 mg/L	<0,1 mg/L	<0,1 mg/L
Sulfeto de hidrogênio	<0,05 mg/L	<0,05 mg/L	<0,05 mg/L
Cloro residual livre	<2,0 mg/L	<2,0 mg/L	<2,0 mg/L
Sólidos dissolvidos totais	<1000 mg/L	<1000 mg/L	<1000 mg/L
Cor aparente	<15 UH (mg Pt-Co/L)	<15 UH (mg Pt-Co/L)	<15 UH (mg Pt-Co/L)
Turbidez	<5 UT	<5 UT	<5 UT
ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS			
TESTE	*ESPECIFICAÇÃO	ÁGUA POTÁVEL	RESULTADO/MÉDIAS ÁGUA FILTRADA
<i>Coliformes totais</i>	Ausência	Ausência	Ausência
<i>E. coli</i>	Ausência	Ausência	Ausência
<i>Bactérias totais</i>	<100 UFC/mL	2 UFC/MI	1 UFC/mL

*Fonte: Diário Oficial da União. Portaria nº 518 de 25 de março de 2004.

Tabela 2 – Especificações e resultados das análises da água purificada

ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS		
TESTE	*ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO/MÉDIAS
Caracteres físicos	Líquido límpido, incolor, inodoro e insípido	Confere
Acidez	Não desenvolve cor vermelha	Confere
Alcalinidade	Não desenvolve cor azul	Confere
Cloretos	Sem alteração na aparência por pelo menos 15 minutos	Confere
Nitratos	<0,2 ppm	<0,2 ppm
Condutividade	<5,0 µS/cm	<5,0 µS/cm
Substâncias oxidáveis	Permanece com coloração rósea	Confere
Cálcio e Magnésio	Produz coloração azul límpido	Confere
Metais Pesados	Máximo 0,1 ppm	Máximo 0,1 ppm
Resíduos Por Evaporação	Máximo 0,001 %	Máximo 0,001 %
Amônio	Máximo 0,2 ppm	Máximo 0,2 ppm
Sulfatos	Sem alteração na aparência por pelo menos 1 hora	Confere
ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS		
TESTE	*ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
<i>Coliformes totais</i>	Ausência	Ausência
<i>Bolores e Leveduras</i>	< 10 UFC/ mL	0
<i>Bactérias totais</i>	<100 UFC/mL	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausência	Ausência
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausência	Ausência
<i>Escherichia coli</i>	Ausência	Ausência
<i>Salmonella spp.</i>	Ausência	Ausência

*Fonte: Farmacopeia Brasileira: pt. II, fasc. 6 - 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Mon. 263

A partir dos resultados obtidos das análises foi confirmado que o sistema de pré-tratamento foi eficiente para a remoção de

partículas suspensas de porosidades maiores que um micrômetro, retenção de partículas de cloro e substâncias orgânicas (5, 16, 17). A utilização de filtros de meios porosos,

principalmente tendo como meio filtrante a areia como o utilizado no pré-tratamento, é recomendada quando a água possui contaminação orgânica e de algas, pois reduz a danificação de equipamentos de purificação e auxilia na retrolavagem (11). A filtração pelo filtro de carvão ativado em conjunto com o filtro de areia favorece a remoção de matéria orgânica dissolvida (12) e adsorve o cloro existente na água.

Embora seja necessário continuar as análises por um período maior para observar o aumento da vida útil dos equipamentos, a utilização desses filtros colaborou para obtenção de resultados satisfatórios nas análises realizadas. Conseqüentemente a utilização deles colaborou na prevenção de danos nos equipamentos, sendo utilizados como uma barreira de proteção que impede que as impurezas mais grosseiras cheguem à membrana do sistema de osmose reversa. Segundo Breda (17), tanto as membranas de osmose quanto as resinas de troca iônica são sensíveis ao cloro, sendo assim, o projeto do pré-tratamento aumenta a vida útil do equipamento de osmose reversa e a confiabilidade do tratamento final da água.

O processo de osmose reversa foi eficaz na obtenção de água purificada, conforme os resultados da Tabela 2. Segundo Santos (5), o sistema de osmose reversa atua como uma barreira a todos os tipos de sais e de microrganismos garantindo que a água purificada produzida atenda as especificações dos compêndios oficiais. As análises físico-químicas da água purificada são de grande importância para a obtenção de um produto final seguro. Quando os resultados das análises não correspondem às especificações podem ocorrer incompatibilidades físicas, químicas e terapêuticas. Essas incompatibilidades podem prejudicar a qualidade do medicamento, impedindo a dosagem exata do medicamento e podem influenciar no aspecto da formulação. As incompatibilidades físicas, como por exemplo matérias orgânicas, gases dissolvidos, cloro, entre outros, ocasionam danos no sistema de osmose reversa (18). Segundo Ferreira (19) as incompatibilidades químicas podem provocar nos produtos farmacêuticos formação de compostos secundários, precipitação, produtos tóxicos, acarretar a inativação total ou perda parcial da atividade farmacológica, problemas de estabilidade, decomposição de fármacos, inativação por íons multivalentes (cálcio, magnésio, ferro e alumínio), explosões, entre outros problemas.

As análises da água potável e filtrada apresentaram crescimento de colônias de bactérias totais, porém, esses resultados não interferem na qualidade de acordo com as especificações contidas na Portaria N° 518/2004 (14). Os resultados obtidos nas análises microbiológicas da água purificada demonstraram conformidade com as especificações da farmacopéia americana e brasileira (7-8).

Não foram detectadas células viáveis das bactérias *Salmonella spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Portanto, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (15), a água analisada pode ser seguramente utilizada na produção de produtos farmacêuticos não estéreis.

As análises físico-químicas da água purificada são de grande importância para a obtenção de um produto final seguro. Quando os resultados das análises não correspondem às especificações podem ocorrer incompatibilidades físicas, químicas e terapêuticas. Essas incompatibilidades podem prejudicar a qualidade do medicamento, impedindo a dosagem exata do medicamento e podem influenciar no aspecto da formulação. As incompatibilidades físicas, como por exemplo matérias orgânicas, gases dissolvidos, cloro, entre outros, ocasionam danos no sistema de osmose reversa (18).

CONCLUSÃO

Os resultados comprovam que o sistema de produção de água purificada obtido por osmose reversa atendeu, durante o período de estudo, aos parâmetros exigidos pela legislação vigente. A partir desses resultados, o sistema pode ser considerado seguro e de qualidade. Porém, é necessária uma avaliação contínua das análises durante o período de um ano, conforme determina a legislação vigente, com o objetivo de garantir e validar o sistema de purificação de água.

O sistema de purificação de água implantado na indústria farmacêutica do presente estudo colaborou positivamente para a obtenção de uma água com alta confiabilidade e que satisfaz plenamente às especificações exigidas.

Fabiely Cristina Oliveira
Denise Davanço Pelegrini

Endereço para correspondência: Faculdade Integrado, Campus, Rodovia BR 158, KM 207, CEP: 87300-970 Campo Mourão - PR. E-mail: denise.pelegrini@grupointegrado.br

Recebido em 04/02/10
Revisado em 09/08/10
Aceito em 04/10/10

REFERÊNCIAS

- (1) RIGOLIN, C.R.A. Sistemas de Tratamento de Água Para Uso Farmacêutico. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, n. 26, p. 40-56, 2004.
- (2) ANDRADE, F. R. de O. Análise Microbiológica de Matérias-Primas e Formulações Farmacêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, p. 9-12, 2005.
- (3) RABINOVICH, N. L. Sistemas de Purificación de Agua para la Industria Farmacéutica. Importancia de la validación microbiológica. Disponível em: <http://gmphar.com.ar/cursos/Sistemas_agua.pdf>. Acesso em 20 out. 2009.
- (4) ALENCAR, J. B. R. Estratégia para validação do sistema de tratamento de água de uma indústria farmacêutica, **Revista Brasileira de Farmácia**, vol. 85, n. 3 p.85-88, 2004.
- (5) 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. de 2008.
- (6) BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC Nº210 de 04.08.2003, Regulamento técnico de boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 14 ago. 2003.
- (7) UNITED STATES PHARMACOPOEIA 30 ed, Rockville: United States **Pharmacopeial Convention**, NF 25, 2007. p. 678.
- (8) FARMACOPÉIA Brasileira: pt. II, fasc. 6 - 4. ed. São Paulo: Atheneu, Mon. 263, 2005.
- (9) FRISCHKORN, H.; ROCHA NETO, J. L. Osmose reversa: limpeza química em membranas de dessalinizadores no Ceará. **Revista Tecnologia**, Fortaleza, v.30, n.1, p. 61-76, jun. 2009.
- (10) OLIVEIRA, D. R. **Pré-tratamento do processo de osmose inversa utilizando microfiltração e investigação de técnicas de limpeza e recuperação de membranas**. 2007. 119 f. Dissertação (Mestrado Ciências em Engenharia Química) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.
- (11) TESTEZLAF, R. Filtros de areia aplicados à irrigação localizada: teoria e prática. **Engenharia Agrícola**, v. 28, n. 3, Jaboticabal jul/set. 2008.
- (12) DI BERNARDO. L.; BRANDÃO, C. C. S.; HELLER, L. **Tratamento De Águas De Abastecimento Por Filtração Em Múltiplas Membranas**. Universidade de Brasília, Departamento de Engenharia Civil Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília – DF. 1999
- (13) FARQUHARSON, G. J. Validação do Sistema de Água para Injetáveis, "Uma estratégia para Controle de Contaminação", **Revista da Sociedade Brasileira de**

Controle de Contaminação, ed. 01, p. 30-34. mar./abr. 2001.

(14)BRASIL. Ministério de Estado da Saúde. PORTARIA Nº 518, de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**; Brasília, DF, 26 mar. 2004.

(15)FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1, p. V.5.1.6., V.5.1.7.

(16)HERMINI, Alexandre H. Água Tratada por Método de Osmose Reversa: Mitos X Realidade e a Sustentabilidade do Planeta. 5º Congresso Pan- americano de Esterilização 6º Simpósio Internacional de Esterilização e Controle de Infecção Hospitalar, 2008.

(17)BREDA, E. M. Água grau reagente para laboratório e outros fins especiais. Setembro de 2001. Disponível em:< <http://iqes.igim.unicamp.br>>. Acesso em: 20 out. 2009.

(18)SPERLING, M. V. Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos: Princípios do tratamento biológico de águas residuárias. **UFMG**, vol. 1, 3ª ed., 1996.

(19)FERREIRA, A. O. Químicas. Incompatibilidades Químicas na Farmácia Magistral. **Revista RACINE - nº 52 - ANO IX – set./Out. de 1999.**

(20)Fundação Nacional de Saúde. Manual de Saneamento. 4ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, **FUNASA**. 2006.