

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Avaliação das metodologias de purificação de água na indústria farmacêutica nos últimos dez anos. Uma revisão da literatura.**

**Thainá Santos Silva**

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia - Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Segunda Aurora Prado

São Paulo

**2022**

## SUMÁRIO

	Pág
Lista de abreviaturas	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGIA	8
3.1 Estratégias de pesquisa	8
3.2 Critérios de inclusão	8
3.3 Critérios de exclusão	8
3.4 Coleta e análise de dados	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4.1 Contaminantes da água	9
4.1.1 Contaminantes químicos	9
4.1.2 Contaminantes microbiológicos	10
4.2 Métodos de Purificação da água	11
4.2.1 Destilação	13
4.2.2 Filtração	13
4.2.3 Deionização e Eletrodeionização	15
4.2.4 Ultrafiltração	17
4.2.5 Osmose Reversa	19
4.2.6 Radiação Ultravioleta	21
4.3 Técnicas de Auxílio	22
4.3.1 Ozônio	22
4.3.2 Temperatura	23
4.3.3 Fluxo	24
4.4 Síntese dos resultados obtidos	24
4.5 Monitoramento e Controle	29
5. CONCLUSÃO	29
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AP - Água Purificada

API - Água Purificada para Injetáveis

AUP - Água Ultrapurificada

BPF - Boas Práticas de Fabricação

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

pH - Potencial Hidrogeniônico

TOC - Carbono Orgânico Total

OR - Osmose Reversa

UV - Ultravioleta

## RESUMO

Silva, T.S. **Avaliação das metodologias de purificação de água na indústria farmacêutica nos últimos dez anos. Uma revisão da literatura.** 2022. no. f. 35. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia - Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

**Palavras-chave:** Água purificada, Água na Indústria Farmacêutica, Métodos, Purificação.

A água é a matéria-prima mais importante na indústria farmacêutica, sendo indispensável nos amplos processos realizados, desde a limpeza até a síntese de fármacos. A purificação da água tem a finalidade de eliminar impurezas físico-químicas, biológicas e microbianas, que afetam o funcionamento correto das operações, respeitando as especificações das autoridades sanitárias. Para realizar esse processo, podem ser utilizados métodos como filtração, deionização, ultrafiltração, osmose reversa, destilação e radiação ultravioleta. Buscou-se realizar a abordagem da literatura identificando os métodos e reunindo as tecnologias utilizadas na indústria farmacêutica para purificação de água. Nesse contexto, a reunião dos métodos permite que o farmacêutico conheça os diferentes processos de purificação e participe de forma ativa para promover melhorias em um sistema já existente ou escolha uma nova tecnologia adequada a sua necessidade, avaliando as principais vantagens, desvantagens e singularidades que cada técnica de purificação de água apresenta. Com essa finalidade, a literatura referente às metodologias de purificação de água foi revisada no período dos últimos dez anos e observou-se a necessidade da combinação de dois ou mais métodos, alinhados ao monitoramento e controle de qualidade, para que se atinjam os padrões exigidos com eficiência e redução de custos. Espera-se que a apresentação desses resultados gere maior agilidade, assertividade e segurança na escolha de um método de purificação de água pelo farmacêutico no ambiente industrial, possibilitando que contaminantes oriundos da água não interfiram nas análises e processos realizados.

## 1. INTRODUÇÃO

A água é uma molécula polar e possui ligações de hidrogênio que mantém as moléculas unidas. Essas propriedades fazem com que a água seja um meio excelente para solubilizar, adsorver, absorver ou suspender diversos compostos, até mesmo para carrear contaminantes e substâncias indesejáveis que podem interferir diretamente na qualidade de um produto farmacêutico (PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013; NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014; CARDOZO, 2017; BRASIL, 2019; FOLLMER et al., 2019; LEAL, R., 2021).

A indústria farmacêutica é o ramo da indústria que mais consome água. Além disso, esse setor também tem como requisito o alto padrão na qualidade da água, com a finalidade de garantir a qualidade dos fármacos produzidos (GADIPELLY et al., 2014; GIACCHETTI, M., AGUIAR, A., CORTES, P, 2017; STRADE, R., KALNINA, D., KULCZYCKA, J, 2020).

Na indústria farmacêutica, a água é conhecida como a matéria-prima mais importante por ser parte integrante e indispensável nos diversos processos executados, como o uso na síntese de fármacos, na formulação e produção de medicamentos, amplo uso em análises do controle de qualidade físico, químico e microbiológico de produtos acabados e matérias-primas (preparo de soluções, diluentes e amostras, utilização em equipamentos de técnicas analíticas, dissoluções, entre outros) e uso na limpeza de equipamentos, utensílios e vidrarias, que entram em contato com as amostras (OLIVEIRA e PELEGRINI, 2011; ANVISA, 2013; CESARIO, 2013; BRASIL, 2019; STRADE, R., KALNINA, D., KULCZYCKA, J, 2020; MARQUES, M. S., PEDRO, M. A. M, 2021; LEAL, R., 2021).

A tecnologia a ser empregada na purificação da água depende do tipo de água que se deseja obter (Tabela 1). Utiliza-se diferentes tipos de água nas diversas atividades de produção, controle de qualidade e limpeza na indústria farmacêutica (PONTELO, K. T., AGUIAR, M. M. G. 2013; PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013).

A água potável não é coberta por uma monografia da Farmacopeia, mas deve, no mínimo, atender às diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a qualidade da água potável (WHO, 2020). A Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021, do Ministério da Saúde, dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

Nesta portaria estão descritas as atividades que devem ser exercidas pelo fornecedor ou por solução alternativa coletiva do abastecimento de água. A água potável alimenta o sistema de purificação e tem a procedência da concessionária que administra a água da região em que a indústria farmacêutica se encontra inserida. A água potável é o ponto de partida para todos os outros processos de purificação, tem aplicações no início dos processos de limpeza e passa por diferentes processos físico-químicos para a geração de água purificada. Uma variante da água potável é a água reagente, que pode ser empregada na limpeza de alguns materiais e equipamentos e na síntese de ingredientes (MARQUES, M. S., PEDRO, M. A. M., 2021; SANTOS, A.S., CRUZ E.A, 2008; LEAL, R., 2021; BRASIL, 2021).

A água purificada (AP) não contém qualquer outra substância adicionada e é usada como excipiente na produção de preparações não parenterais e outras aplicações farmacêuticas. Pode ser utilizada no preparo de soluções reagentes, diluições diversas, tampões, em equipamentos de técnicas analíticas como HPLC, limpeza de equipamentos e utensílios que entram em contato direto com a amostra (CESARIO, B, 2013; BRASIL, 2019, WHO, 2020).

A água ultrapurificada (AUP) caracteriza-se por possuir baixa condutividade, baixa carga microbiana e baixo nível de TOC (carbono orgânico total) (OLIVEIRA, F. C.; PELEGRINI, D. D., 2013). É utilizada em métodos de análise que exigem mínima interferência e máxima precisão. A água para injetáveis (API) é bastante usada na preparação de produtos farmacêuticos parenterais e produtos estéreis, pois possui rigoroso controle de contaminação microbiológica e endotoxinas (BRASIL, 2019; FREITAS, 2013).

A água purificada é obtida a partir de um tratamento da água potável para retirar os possíveis contaminantes e atender aos requisitos de pureza estabelecidos na monografia da Farmacopeia Brasileira. Segundo Santos e Cruz, 2008, a qualidade da água está diretamente subordinada ao tipo de tratamento empregado.

A Tabela 1 abaixo indica quais as especificações necessárias referente aos parâmetros de condutividade, carbono orgânico total, pH, contagem total de bactérias e endotoxinas são utilizadas para cada tipo de água usada na área farmacêutica.

**Tabela 1:** Tipos de água para uso farmacêutico e suas especificações de qualidade. Fonte: Brasil, 2019

<b>Tipo de Água</b>	<b>Condutividade e a 25,0 °C</b>	<b>Carbônio Orgânico Total (ppb)</b>	<b>pH</b>	<b>Contagem total de bactérias (UFC/(*** mL))</b>	<b>Endotoxinas (UE/mL)</b>
<b>Água purificada</b>	≤1,3 μS/cm	≤ 500 ppb	5,0 - 7,0	≤100 UFC/mL	-
<b>Água para injetáveis</b>	≤1,3 μS/cm	≤ 500 ppb	5,0 - 7,0	≤ 10 UFC/100 mL	< 0,25 UE/mL
<b>Água ultrapurificada</b>	≤0,1 μS/cm	≤ 500 ppb	-	≤ 10 UFC/100 mL	< 0,25 UE/mL

\*UFC = Unidades formadoras de colônias, ppb = partes por bilhão, UE= Unidade de endotoxinas

Com a finalidade de realizar o tratamento da água na indústria farmacêutica, podem ser utilizados diferentes métodos de purificação da água ou a combinação de um ou mais métodos, como o carvão ativado (remove cloro e matéria orgânica), a filtração (determina o tamanho das partículas), a deionização (remove sais inorgânicos dissolvidos), a destilação (processo de purificação que consiste em ferver a água e coletar o seu vapor, removendo grande parte dos contaminantes), a ultrafiltração (método que possui a capacidade de remover partículas, endotoxinas, pirogênios, enzimas, microrganismos e coloides), a osmose reversa (método que consiste na difusão de duas soluções de concentrações diferentes a partir de uma membrana e remove a maioria dos contaminantes), a radiação ultravioleta (inativação de microrganismos em potencial) e o ozônio (remove material orgânico e inorgânico) (FREITAS, E., 2013; ANVISA, 2013; PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013; SHINTANI, 2016; LORENZO, C., RAIMUNDO, D., ROCHA A., MENÃO, M., 2018; BRASIL, 2019; MARQUES, M. S., PEDRO, M. A. M., 2021).

Estas tecnologias possuem características específicas e podem ser usadas em diferentes fases do processo dependendo da água que se deseja obter. Para escolher o melhor processo de purificação estando de acordo com o cenário em que a indústria

farmacêutica está inserida e assegurando a qualidade da água de forma facilitada e segura, faz-se necessário que estas informações sejam sintetizadas para ajudar na escolha do método apropriado, identificando as vantagens e desvantagens de cada um (FREITAS, 2013; SILVA et al., 2017; ANVISA, 2010).

A água possui propriedades químicas únicas devido à sua polaridade e ligações de hidrogênio, sendo capaz de dissolver, absorver, adsorver e suspender uma grande quantidade de compostos diferentes, incluindo contaminantes e é a matéria-prima mais utilizada na produção, processamento e formulação de produtos farmacêuticos (WHO, 2020). É essencial que haja o controle da contaminação da água (BRASIL, 2019, WHO, 2020). Assim, é importante identificar os principais contaminantes químicos e microbiológicos que podem estar presentes na água, identificar quais métodos de purificação podem eliminá-los e as estratégias que podem ser adotadas para o controle da qualidade da água purificada (BRASIL, 2019).

Portanto, é essencial que a água utilizada na indústria farmacêutica passe pelo processo adequado de purificação e o melhor método de tratamento seja selecionado para que a qualidade da água seja confiável, estando de acordo com os requisitos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo geral desse trabalho é identificar e reunir os métodos de purificação de água utilizados na indústria farmacêutica nos últimos dez anos, avaliando criticamente cada um deles.

Ademais, os objetivos específicos do trabalho são:

- Fornecer conhecimento ao farmacêutico para que ele possa escolher com assertividade um método adequado as suas necessidades.
- Possibilitar ao farmacêutico realizar melhorias em sistema de purificação de água já existente.
- Identificar os principais contaminantes da água e relacionar quais métodos são eficazes para os tipos de contaminantes existentes.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Estratégias de Pesquisa**

Este trabalho de conclusão de curso terá como base as consultas em livros acadêmicos da área e nas bibliotecas eletrônicas PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus (Expertly curated abstract & citation database), Sciencedirect e Google Acadêmico para seleção de artigos que abordem a temática referente as metodologias de purificação de água na indústria farmacêutica. Da mesma forma, foram consultados portais eletrônicos oficiais tais como do Ministério da Saúde (MS) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>.

#### **3.2 Critérios de Inclusão**

Os artigos a serem selecionados estarão apenas nos idiomas português, inglês e espanhol. O período de busca de informação consistirá no intervalo entre o ano de 2012 e o ano de 2022. Para a busca dos artigos serão utilizados os seguintes critérios de inclusão: “Água Purificada”, “Água para Injetáveis”, “Purificação de Água”, “Água Na Indústria Farmacêutica”, “Métodos De Purificação De Água”, “Qualidade Da Água”, “Contaminantes da água”, “ Deionização”, “Eletrodeionização”, “Osmose Reversa”, “Ultrafiltração”, “Destilação”, “Filtração”, “Radiação Ultravioleta”, e “Ozônio”.

#### **3.3 Critérios de Exclusão**

Serão excluídos os artigos que não possuírem relação com o tema, como os artigos ligados ao saneamento básico da água, meio ambiente, reuso e tratamento de efluentes da água e a água no contexto da medicina. Dessa forma, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: “Medicina”, “Doenças Transmitidas pela Água”, “Ciência Ambiental”, “Saneamento Básico”, “Tratamento de Efluentes” e “Reuso de água”.

### **3.4 Coleta e análise de dados**

A seleção dos artigos terá como critério os assuntos abordados como tema deste trabalho de conclusão de curso. O conteúdo será organizado de forma a detalhar os processos envolvidos na purificação da água de uso farmacêutico e explicá-los segundo as suas semelhanças e diferenças. Os estudos incluídos terão relevância em exemplificar o uso prático dos métodos no contexto industrial.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1 Contaminantes da água**

Diversas impurezas podem estar presentes na água e elas podem ser divididas, principalmente, em contaminantes químicos e microbiológicos (BRASIL, 2019; LEAL, R., 2021). Esses contaminantes podem interferir nos processos da indústria farmacêutica, uma vez que causam interferentes em análises do Controle de Qualidade e podem alterar a qualidade dos produtos fabricados (WHO, 2020; LEVINDO, 2019).

#### **4.1.1 Contaminantes químicos**

Os contaminantes químicos podem ser orgânicos e inorgânicos e podem ser originários da fonte de alimentação de água, do contato da água com diferentes materiais, da poluição ou absorção de gases da atmosfera ou resíduos do processo de limpeza da água de abastecimento (BRASIL, 2013).

Os contaminantes orgânicos interferem em alguns testes instrumentais, como, espectrofotometria UV-Vis, detecção de fluorescência e provocam linhas de base altas e distorcidas em HPLC (conhecidos por picos fantasmas). Além disso, os materiais orgânicos consomem cálcio, podendo diminuir, portanto, o cálcio real de amostras, inibem o crescimento celular e desativam reações enzimáticas (PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013; NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

Os íons inorgânicos atuam como catalisadores de reações e aumentam o sinal do branco em absorção atômica. Alguns íons, como nitratos, absorvem na faixa de UV, podendo gerar resultados equivocados (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

Os íons de cálcio e magnésio geram a “dureza” na água, são matrizes para a formação de um biofilme muito resistente, causam incrustações e saturam os filtros (LEVINDO, 2019). Esses íons podem ser retirados com uma resina de troca iônica (COSTA, E. D. J.; SANTOS, E. N. F., 2022).

Os gases como nitrogênio, oxigênio, cloro ou dióxido de carbono formam bolhas que interferem na contagem precisa de partículas ou medições espectrofotométricas, bloqueiam sensores ópticos de detecção e geram ruídos na linha de base (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). O cloro, sanitizante mais utilizado na água, satura filtros e resinas, atacando os componentes da tubulação e pode ser removido com um filtro de carvão ativado ou bissulfito de sódio (WESTPHALEN, 2016).

Os contaminantes particulados como sílica ou coloides, podem provocar entupimentos no sistema de purificação, desgaste e transportar contaminantes, sendo um risco à qualidade da AP. As partículas e os coloides provocam danos à bomba e injetores de HPLC e geram aumento na contrapressão do sistema. Em absorção atômica, podem bloquear o nebulizador e impedir a pulverização eficiente da solução de amostra (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). As partículas podem ser removidas por filtros de areia ou carvão (FREITAS, 2013).

#### **4.1.2 Contaminantes microbiológicos**

Os contaminantes microbiológicos são principalmente bactérias e podem ter origem da própria microbiota da fonte de água, dos equipamentos utilizados na purificação ou sanitização inadequada. As bactérias e suas endotoxinas, enzimas e nucleases desativam reagentes, alteram substratos por ação enzimática, aumentam o conteúdo em TOC, modificam a linha de base (ruído de fundo) em análises espectrais e produzem pirogênios. Também podem alterar o pH do meio, contaminar as culturas e afetar o crescimento celular. Os microrganismos podem ser removidos através de filtros de 0,22 µm, radiação ultravioleta, agentes químicos e calor (BARBOSA, 2016; ANIVISA, 2013; PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013; LEAL, R., 2021).

## 4.2 Métodos de Purificação da Água

Os processos utilizados para a remoção de contaminantes variam desde uma simples filtração até processos em que se usam tecnologias mais avançadas. Em geral o processo de tratamento de água empregado depende da qualidade da água da fonte de abastecimento e da qualidade mínima requerida para sua aplicação (PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013; LORENZO, C., RAIMUNDO, D., ROCHA A., MENÃO, M., 2018; MARQUES, 2021).

Existem várias tecnologias que podem ser utilizadas para a obtenção da água purificada. Se tiverem sua eficiência comprovada, é permitido que a indústria farmacêutica utilize métodos alternativos para realizar a purificação da água (BRASIL, 2017). Para realizar a escolha do método, deve-se avaliar o custo de implementação e manutenção do sistema, complexidade metodológica, tipo de água que se deseja obter (Tabela 1), sua relação com os processos e análises realizadas na indústria e as vantagens e desvantagens de cada método (Tabela 2) (WHO, 2020).

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

Após o método ter sido adequadamente selecionado, faz-se necessário validar o novo método para garantir que produza resultados confiáveis, avaliando a sua sensibilidade, precisão, linearidade, seletividade, robustez, exatidão e limite de quantificação (ALENCAR, J ET AL., 2004; PONTELO, K. T., AGUIAR, M. M. G. 2013; PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013; SHINTANI H., 2016; BRASIL, 2017).

A Tabela 2, resume as principais vantagens e desvantagens das técnicas de purificação da água, que serão detalhados adiante.

**Tabela 2:** Benefícios e limitações dos métodos de purificação da água.

Fonte: Freitas, 2013; Patel, A. et al., 2013; Nabulsi et al., 2014.

Método	Benefícios	Limitações
<b>Destilação</b>	Remove muitas impurezas como microrganismos, íons, gases dissolvidos e materiais orgânicos. Único método aceito	Alto custo de manutenção, baixas taxas de fluxo e requer reservatório de armazenamento. Alguns contaminantes como sílica e

	pela European Pharmacopoeia para obtenção de água para injetáveis.	sódio não são removidos. Alto consumo de energia e baixo rendimento do processo.
<b>Osmose Reversa</b>	Remove a maioria dos tipos de contaminantes (partículas, produtos orgânicos e inorgânicos, pirogênio e microrganismos). Custo mínimo de manutenção e operação, facilidade de monitorar os parâmetros.	Limitada taxa de fluxo. Danificação da membrana por incrustação ou perfuração.
<b>Deionização</b>	Remove íons de forma eficaz, fácil de operar e custo relativamente baixo. Pode ser sanitizado.	Compostos orgânicos não são removidos, saturação rápida da resina e possível contaminação microbiológica.
<b>Filtração</b>	Remove todas as partículas e microrganismos maiores que os poros.	Possível entupimento, não regenerável.
<b>Ultrafiltração</b>	Remove pequenos contaminantes de até 1 nm que não são removidos por filtração. Remove endotoxinas, RNase, DNase, proteases e pirogênio.	Possível entupimento com grandes contaminantes. Risco de rompimento da membrana. Deve ser obtida no local e no instante do uso.
<b>Radiação UV</b>	Reduz a contaminação orgânica, microrganismos, reduz o nível de TOC.	Pode diminuir a resistividade da água.

### 4.2.1 Destilação

A destilação é uma das técnicas mais antigas de purificação. Neste método ocorre a fervura da água seguida de condensação do vapor de água resultante. Desta forma, a maioria dos contaminantes, como bactérias, íons, materiais e gases dissolvidos, são removidos (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). Devido a mudança da fase da água, é considerado um método robusto e o equipamento é operado em elevadas temperaturas. É a técnica de preferência para a produção de API, como operação unitária final (ANVISA, 2013).

No entanto, esta técnica tem um custo de manutenção relativamente alto, exige a necessidade de um reservatório de armazenamento e não pode remover alguns contaminantes, como sílica e sódio (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

VIJYA (2013) afirma que a destilação não é tão amplamente usada como no passado por não ser um processo sob demanda, exigindo um armazenamento da água destilada para uso posterior e em reservatório feito de material inerte para íons e plastificantes não contaminarem a água novamente. Além disso, apenas 5% da água utilizada no processo de purificação termina como produto.

Com uma visão sustentável, para que possamos assegurar a disponibilidade de água para as gerações futuras, faz-se necessário utilizar de forma racional os recursos hídricos (SOARES; SIGNOR, 2021). Sendo a água um bem comum a todos os seres vivos e lembrando da escassez de recursos hídricos no mundo, a destilação como método único de purificação de água no cenário de uma indústria farmacêutica torna-se insustentável. Em relação as indústrias farmacêuticas, Milanesi et al. (2020) ressaltam que atitudes para o aumento de sua sustentabilidade ambiental, como a economia de água, são crescentes e já são considerados um diferencial para consumidores e organizações.

### 4.2.2 Filtração

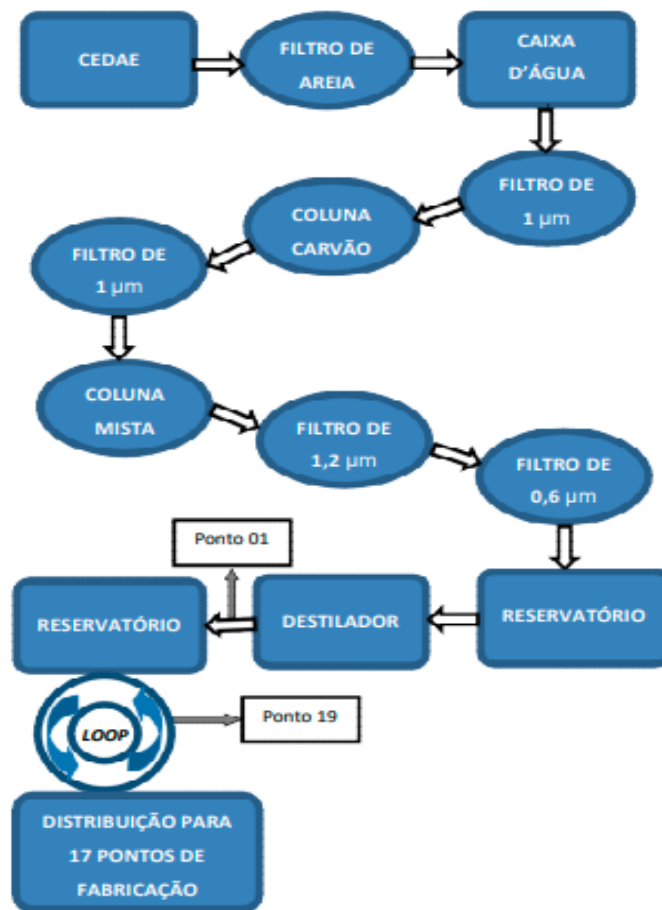
A filtração consiste na separação de contaminantes da água usando um material poroso, como filtros de carvão ativado ou celulose, nos quais todas as partículas maiores que 0,22 µm são retidas (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

As principais limitações do método de filtração são os entupimentos dos filtros, a incapacidade de remover íons e contaminantes orgânicos e o risco de contaminação microbiológica (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). Os filtros de barreira podem reter microrganismos, ocorrendo a formação de biofilme e endotoxinas, não devendo ser utilizada nos anéis de distribuição e nos pontos finais de uso. Quando utilizados na etapa anterior ao armazenamento, é recomendável adicionar um ponto de amostragem antes do filtro para, periodicamente, ser avaliada a contaminação biológica (ANVISA, 2013).

A filtração pode ser utilizada no pré-tratamento da água obtida pelo sistema público de fornecimento de água com a finalidade de proteger os processos subsequentes, utilizando filtros de areia ou uma combinação de filtros, como, areia antracito, cascalho, ilmenita ou granada, que removem contaminantes particulados de tamanho entre 5 e 10 micrometros (BRASIL, 2019; MARQUES, 2021).

Freitas (2013), em seu estudo sobre a qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica, apresentou o sistema que pode ser visualizado na figura 1, em que a indústria utiliza em seu sistema de tratamento diversas etapas de filtração. Saindo do tanque de PVC, a água passa por filtro de celulose de 1  $\mu\text{m}$  e, em seguida, por coluna de carvão ativado para a remoção de cloro e de eventuais substâncias orgânicas. Novamente é submetida a outro filtro de celulose de 1  $\mu\text{m}$ , sendo direcionada para passar por coluna mista (leito catiônico e aniônico). A água deionizada obtida é novamente filtrada através de filtros de celulose de 1,2  $\mu\text{m}$  e 0,6  $\mu\text{m}$ . Após esse processo, a água é armazenada em tanque de aço inoxidável e segue para a destilação. A água destilada é armazenada em outro tanque de aço inoxidável de onde é distribuída como AP para os pontos de fabricação. Todo o processo descrito é mantido em circulação.

**Figura 1:** Sistema para obtenção de água purificada em indústria farmacêutica. Fonte: Freitas (2013)



Como resultado de seu estudo, Freitas (2013) demonstrou que o sistema atendeu aos parâmetros exigidos pela legislação vigente durante o período de estudo.

#### 4.2.3 Deionização e Eletrodeionização

A água é capaz de dissolver diversas substâncias. Os sais são formados naturalmente e quando eles se dissolvem na água, se separam em partículas carregadas chamadas íons. Nem todos os sais são considerados tóxicos ou prejudiciais à nossa saúde, mas, a água contendo sais pode não ser adequada aos processos na indústria farmacêutica. Os sais de bicarbonato de cálcio e magnésio, por exemplo, podem precipitar e formar incrustações nos processos em que se usa o aquecimento (WQA, 2015).

Para remover os íons indesejados, o processo de troca iônica ou deionização é frequentemente utilizado (WQA, 2015). A deionização por eletrodo usa ânion seletivo e membranas semipermeáveis a cátions e resinas de troca iônica. Essas resinas são polímeros orgânicos, formados por pequenas partículas e geralmente sulfonados. As resinas aniônicas capturam íons e liberam OH<sup>-</sup> na água, já as resinas catiônicas, liberam H<sup>+</sup> (ANVISA, 2013). Os eletrodos ionizam moléculas de água e separam os íons dissolvidos formando canais (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

A deionização possui resinas catiônicas e aniônicas que são regeneráveis com ácidos e bases enquanto que a eletrodeionização combina essas resinas com membranas semipermeáveis e aplicação de campo elétrico, possuindo como vantagem não precisar parar o processo para regeneração de suas membranas (BRASIL, 2019).

As resinas das colunas de troca iônica utilizadas na deionização são descartadas quando sua capacidade de remoção de íons não cumpre mais as necessidades do processo, ou seja, ao término da sua vida útil. Em geral, uma coluna de troca iônica tem sua vida útil de aproximadamente dois anos, após passar por sucessivos processos de regeneração. O leito de resina se satura devido ao acúmulo de íons durante o processo de deionização de qualquer meio aquoso, e ocorre a queda significativa da capacidade de troca iônica, sendo necessária a realização do processo de regeneração (WACHINSKI, 2016).

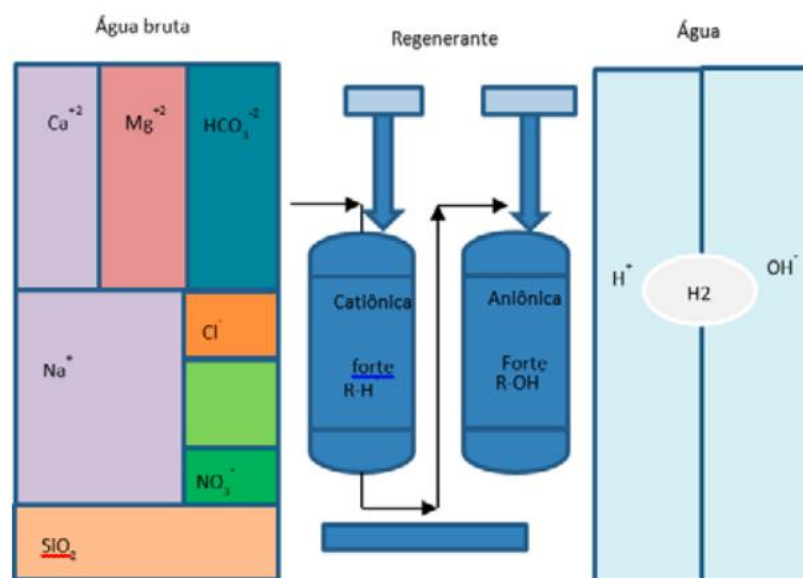
Este método consegue remover íons e não requer muita manutenção, sendo eficiente quando usado no pré-tratamento de água. Também reduz a dureza da água eliminando magnésio e cálcio (LEVINDO, 2019; MARQUES, 2021). A remoção eficaz de íons aumentará o processo de purificação, permitindo que a resistividade seja maior do que 18 MΩ-cm a 25°C (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

Em comparação ao método de destilação, a deionização pode ser realizada sob demanda, fornecendo água quando for preciso (VIJYA, 2013).

Sousa (2012) realizou um estudo com amostras de água bruta para uma indústria de alimentos antes e após o processo de filtração, utilizando resinas de troca iônica e verificou que as resinas possuem a capacidade de remoção de sólidos totais de 90%. Na figura 2, abaixo, é apresentado o esquema do processo de funcionamento das colunas de troca iônica com resinas catiônicas e aniônicas para desmineralização da água. O fluxo azul representa o processo de regeneração com líquidos

regenerantes (7% de solução de ácido clorídrico e 4% de solução de hidróxido de sódio) passando pelo leito das resinas e sendo enviado para os sistemas de tratamento de efluentes (SOUSA, 2012).

**Figura 2:** Processo de remoção de cargas iônicas da água bruta. Fonte: Adaptado de Sousa (2012).



No entanto, uma grande desvantagem deste método é sua capacidade limitada de troca iônica quando todos os sítios de ligação iônica estão ocupados (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). Esse processo não pode ser aplicado isoladamente porque libera fragmentos pequenos da resina de troca iônica, facilitando o crescimento microbiano e removendo poucos resíduos orgânicos, não sendo adequado o seu uso na última etapa do processo de purificação (ANVISA, 2013).

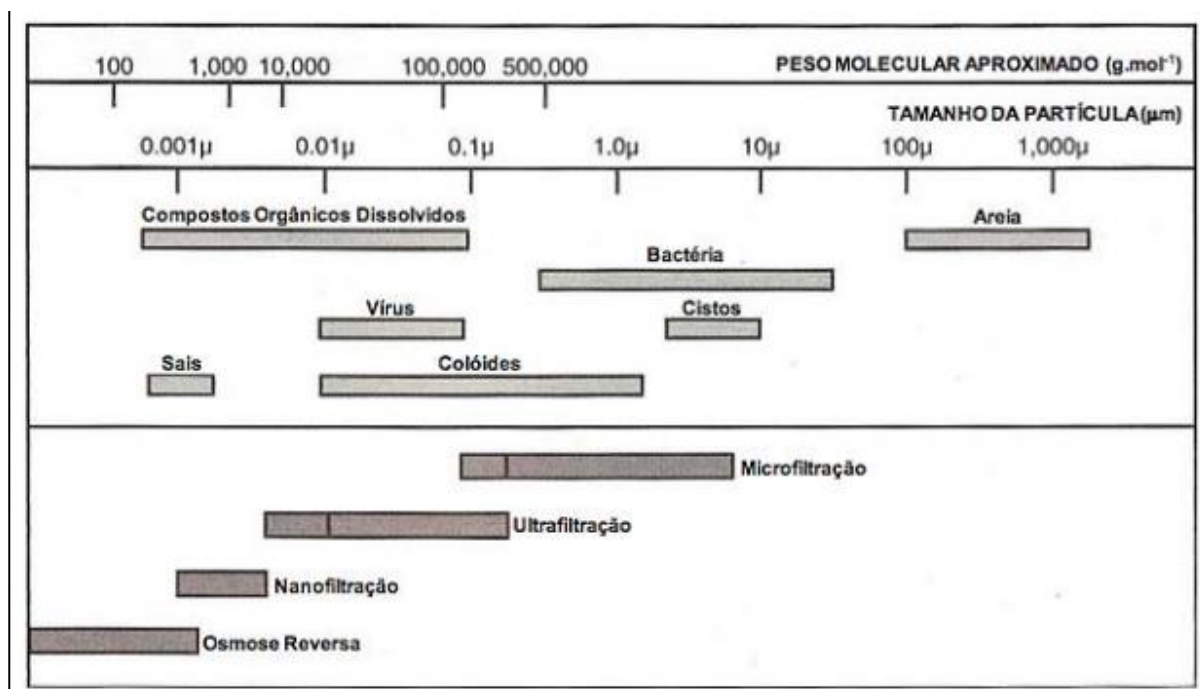
#### 4.2.4 Ultrafiltração

A ultrafiltração é um método que elimina os contaminantes não removidos por filtração regular e funciona como uma “peneira molecular”, separando as moléculas dissolvidas com base em seu tamanho (PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013). Ele tem a capacidade de remover a maioria das partículas, endotoxinas, pirogênios, enzimas, microorganismos e colóides, através dos filtros contendo microporos, com tamanho de 25 a 30 kDa. Esta técnica é capaz de eliminar

ribonucleases, fosfatase alcalina bacteriana e endotoxinas (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

As membranas de ultrafiltração possuem poros menores do que de uma microfiltração e podem ser utilizadas em uma etapa final ou intermediária do sistema de purificação (BRASIL, 2019). Na purificação de água da área farmacêutica, a ultrafiltração é usada rotineiramente para fornecer água livre de pirogênio e nuclease, nos usos da água para cultura de células ou biologia molecular. Nesses casos, o processo de validação da água exigirá um rigoroso controle para fornecer água confiável as atividades (PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013). Na Figura 3, abaixo, é possível observar a capacidade de separação em tamanho de partículas de diferentes membranas utilizadas para filtração.

**Figura 3:** Capacidade de separação das membranas. Fonte: Adaptado de MIERZWA et al. (2008).



As desvantagens consistem no frequente entupimento do filtro e a não retenção de íons ou materiais orgânicos (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014; PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L., 2013).

Em comparação com os métodos de deionização e osmose reversa, a ultrafiltração apresenta como desvantagem não eliminar os sais dissolvidos na água.

#### 4.2.5 Osmose Reversa

A osmose reversa tem a capacidade de remover a maioria dos tipos de contaminantes, como íons, contaminantes orgânicos, colóides e partículas. Neste método, a água passa através de membrana por força de uma pressão hidráulica. Esta membrana seleciona as partículas e não permite que atravessem materiais com um peso molecular de 100 a 200 Daltons (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). É uma técnica costumeiramente utilizada na etapa final de tratamento da AP, pois tem a capacidade de reduzir o risco de contaminação microbiana e é de fácil manutenção e operação (ANVISA, 2013).

As principais desvantagens deste método são as taxas de fluxo limitadas devido ao pequeno tamanho dos poros da osmose reversa e os danos na membrana causados por incrustação (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

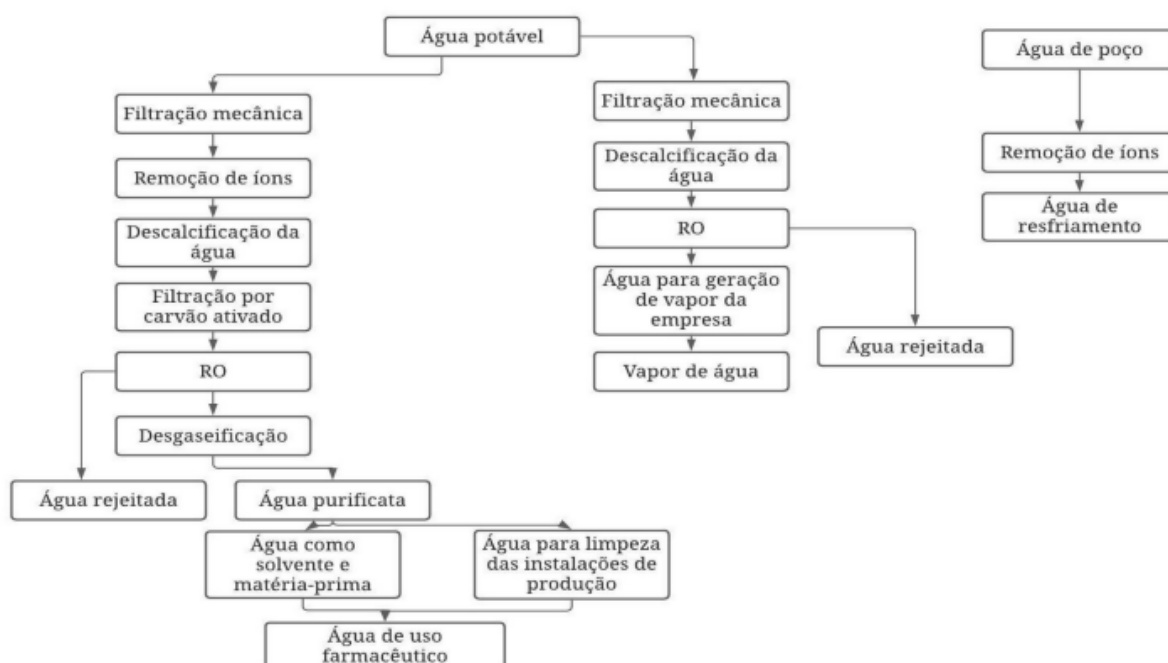
Qureshi et al. (2013) observou que as incrustações, como partículas inorgânicas e orgânicas e bactérias que ocorrem dentro da membrana, podem reduzir a qualidade e a vazão do permeado. Como substituir esta membrana demanda um alto custo, é ideal utilizar um pré-tratamento da causa da incrustação no sistema de purificação de água.

Não é recomendável o seu uso isolado devido à alta possibilidade de formação de biofilmes (bactérias gram-positivas e gram-negativas) nos dois lados da membrana de osmose reversa. Esses biofilmes não são fáceis de serem eliminados pois podem tornar-se resistentes à sanitização e muitas membranas de OR não suportam as altas temperaturas usadas na sanitização térmica (ANVISA, 2013). Quanto à sanitização química, é menos eficaz que a térmica e requer a retirada das membranas para limpeza, gerando um alto risco de contaminação do sistema.

Moreira (2017) realizou estudos de Análise Físico-Química de API em uma Indústria Farmacêutica de Minas Gerais, que possui em seu sistema a OR. Durante o período de três meses, foram observados os parâmetros de TOC, condutividade e pH, coletando amostras no ponto de OR e em mais nove pontos de abastecimento da indústria. Apesar do estudo não descrever quais são os processos do sistema alinhados a OR, observa-se que, para todos os parâmetros observados, os resultados estiveram dentro da faixa de especificação exigidas para a produção de injetáveis durante o período notado.

Strade et al. (2020), realizou um estudo de caso na empresa farmacêutica JSC Grindeks, localizada em Riga, Letônia, analisando o fluxo de água e seus requisitos de qualidade nos processos para identificar oportunidades de reutilização da água fabril. Destaca-se que essa farmacêutica utiliza seis etapas para obter água purificada: filtração mecânica, remoção de ferro, amaciamento, filtração através de carbono ativado, um processo de OR de dois estágios e degaseificação. O seu sistema de distribuição promove o aumento do fluxo através de uma bomba de circulação, possui controle de temperatura e uma célula de radiação UV. Com este sistema de purificação de água, a indústria atende aos requisitos e parâmetros de água purificada exigidos pela Farmacopeia Europeia, que difere da Farmacopeia Brasileira apenas pela maior tolerância de condutividade na água ( $\leq 4,3 \mu\text{S}/\text{cm}$  a  $20^\circ\text{C}$ , rever Tabela 1 para comparação). A Figura 4, apresenta o fluxograma dessa empresa farmacêutica para obtenção de água purificada.

**Figura 4:** Sistema de purificação de água na indústria farmacêutica. Fonte: Adaptado de Strade et al. (2020).



O sistema de purificação de água utilizado pela farmacêutica JSC Grindeks (Figura 4), evidencia a importância da utilização de diversas técnicas de purificação alinhadas a OR para se obter água com padrões de qualidade (STRADE, R., KALNINA, D., KULCZYCKA, J, 2020).

#### 4.2.6 Radiação Ultravioleta

A radiação ultravioleta consiste na técnica que rompe o DNA de microrganismos vivos, quebrando as ligações entre carbono, nitrogênio e átomos de hidrogênio através de uma foto oxidação com comprimentos de onda 185 e 254 nm. (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014).

O sistema de purificação no comprimento de onda de 185 nm e 254 nm são capazes de oxidar compostos orgânicos até as especificações limites de AP, AUP e API, enquanto que o comprimento de onda 254 nm usado isoladamente, em vários pontos do sistema, possui ação germicida, reduzindo a contagem microbiana (BRASIL, 2019).

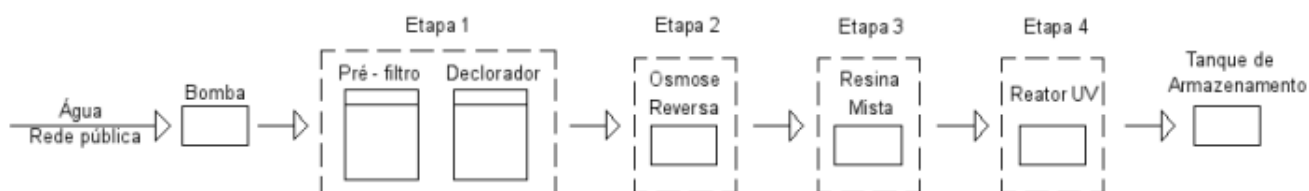
Este método possui a capacidade de matar microrganismos e desinfetar a água. Além disso, reduz o TOC até um nível abaixo de 5 ppb (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). É eficaz quando utilizado no final do processo de purificação para que ocorra a oxidação de compostos orgânicos da água (MARQUES, M. S., PEDRO, M. A. M., 2021). A radiação ultravioleta tem como vantagens não alterar as características da qualidade da água como pH, gosto, odor, cor, corrosividade e turvação, não exige um espaço grande, seu sistema é de baixo custo de operação e manutenção, realiza a desinfecção de forma rápida (cerca de poucos segundos) e é uma técnica mais segura quando comparada ao uso da sanitização química (METCALF; EDDY, 2004).

No entanto, uma importante limitação é que a radiação UV produz radicais livres que podem aumentar a condutividade da água (NABULSI, R.; ALABBADI, M. A., 2014). Além disso, não podem ocorrer interrupções na rede de abastecimento elétrico (METCALF; EDDY, 2004).

Barbosa (2016) avaliou o tratamento de água purificada em uma indústria de produtos de higiene pessoal que possuía em sua configuração o uso da OR na segunda etapa do sistema, após a filtração e o uso da radiação UV como etapa final do procedimento. Foram realizadas análises em seis amostras de águas coletadas na entrada e na saída do reator UV em três dias diferentes. Em duas das amostras a água estava contaminada por *Coliformes Totais* (483 UFC e 500 UFC) na entrada do reator UV e após passar pelo processo de radiação UV, na saída do reator, os microrganismos foram inativados. Verificou-se a eficiência da desinfecção por radiação ultravioleta com a inativação de 100% dos coliformes totais. Na Figura 5, é

possível visualizar um esquema do sistema de tratamento utilizado por essa indústria, com as etapas do processo.

**Figura 5:** Esquema ilustrativo do sistema de tratamento usado em uma indústria de produtos de higiene pessoal. Fonte: Barbosa, 2016.



O sistema de purificação utilizado pela indústria de produtos de higiene pessoal, avaliada por Barbosa (2016), também indica que a combinação das técnicas de filtração, OR e radiação UV pode ser usada para a purificação de água, gerando resultados positivos.

### 4.3 Técnicas De Auxílio

#### 4.3.1 Ozônio

O ozônio é um tipo de sanitização química da água e pode ser utilizado em sistemas de AP mantidos em temperatura ambiente, como uma alternativa a sanitização térmica, em algumas etapas do processo (ANVISA, 2013).

O ozônio é mais eficiente que o cloro na inativação da maioria dos vírus, cistos e oocistos, e requer um menor tempo de contato com a água do que o cloro para realizar a desinfecção. Esse menor tempo de contato reduz subprodutos prejudiciais à desinfecção. Além disso, o pH não possui influência em suas propriedades de eliminar contaminantes microbiológicos (BARBOSA, 2016).

Além de eliminar vírus, bactérias e outros microrganismos, o ozônio é capaz de remover ferro, enxofre e manganês da água (WQO).

Apesar de sua eficiência, apresenta algumas desvantagens. Como o ozônio é um gás muito instável e reativo, não pode ser transportado. Dessa forma, é necessária

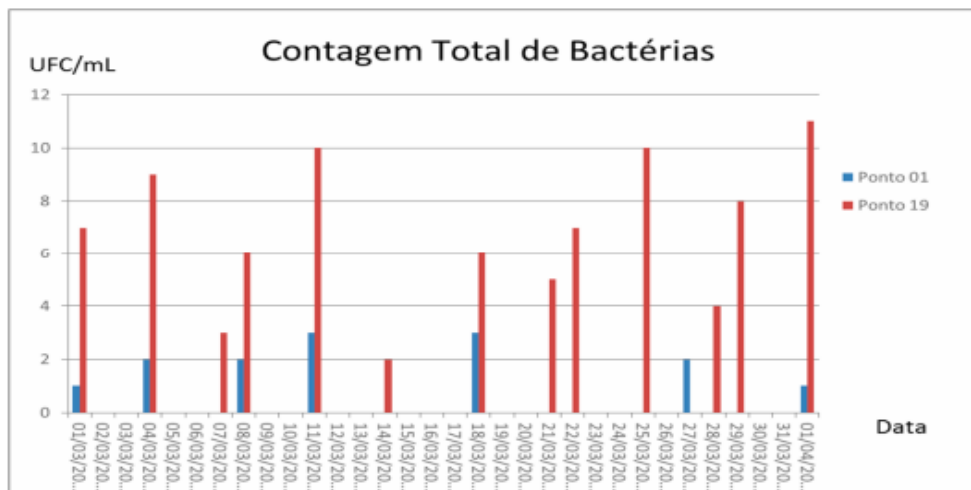
a produção no local em que será utilizado, gerando um custo relativamente alto e é necessário um alto consumo de energia para a sua geração (LIMA, 2013).

#### **4.3.2 Temperatura**

O controle da temperatura do sistema reduz a possibilidade de contaminação microbiológica da água e é um parâmetro de extrema importância. Sistemas mantidos em temperaturas elevadas, entre 65 a 80°C dispensam a frequente sanitização química e são autossanitizantes, inibindo o crescimento de microrganismos (ANVISA, 2013). Os sistemas que operam e são mantidos em temperaturas acima de 70°C são geralmente menos susceptíveis à contaminação microbiológica do que os sistemas que são mantidos em temperaturas inferiores (WHO, 2020).

Freitas (2013) avaliou a qualidade microbiológica da água de um sistema de purificação em uma indústria farmacêutica, durante trinta dias, em dois pontos: um logo após o processo de destilação (representado por 01 na Figura 6) e outro no final do processo, no ponto de uso (representado por 19 na Figura 6). Apesar dos dados obtidos estarem de acordo com a legislação vigente, observou-se que a contagem total de bactérias no ponto de uso foi maior do que logo após o processo de destilação. O autor atribuiu o resultado a temperatura mais alta da AP logo após passar pela destilação e as baixas temperaturas no ponto final, além da água já ter circulado por todo o sistema. A Figura 6, ilustra a contagem total de bactérias dos laudos microbiológicos dessa indústria farmacêutica.

**Figura 6:** Contagem de bactérias em dois pontos do sistema de purificação em indústria farmacêutica. Fonte: Freitas (2013).



Para o controle da temperatura do sistema pode-se utilizar sensores nos pontos críticos do processo e realizar o registro periódico para verificar se é mantida a mesma temperatura em todo o sistema (ANVISA, 2013). Quando a temperatura for reduzida para fins de processamento, a redução deve ocorrer pelo tempo mínimo necessário para evitar contaminação microbiana (WHO, 2020).

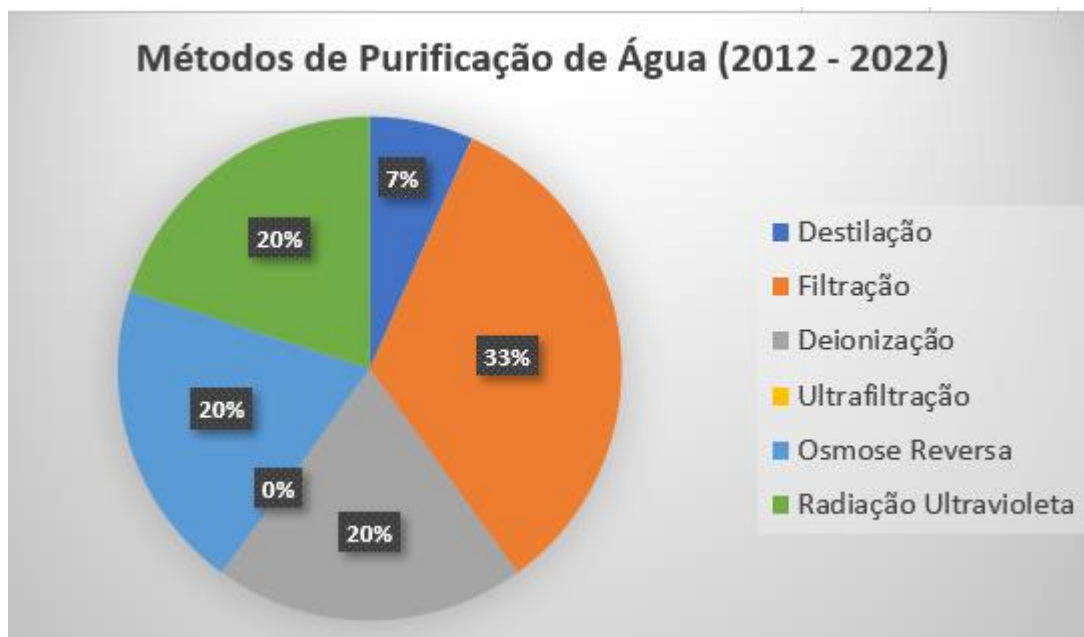
#### 4.3.3 Fluxo

Os sistemas devem promover a permanente recirculação da água para o controle da carga microbiana. Um fluxo baixo pode promover a proliferação microbiana e a formação de biofilmes nas tubulações de distribuição de água, enquanto que, um fluxo alto e turbulento, evita que isto aconteça. Dessa forma, é interessante utilizar sistemas recirculantes (HSA, 2008; ANVISA, 2013).

#### 4.4 Síntese dos resultados obtidos

Os resultados obtidos do levantamento bibliográfico permitiram verificar quais foram as técnicas mais utilizadas nas indústrias para purificação de água nos últimos dez anos. Dessa forma, construiu-se o gráfico abaixo para melhor visualizar essas informações.

**Figura 7:** Métodos de purificação de água mais utilizados nos últimos dez anos. Fonte. Autor.



Observa-se a partir da figura 7 acima que, nos últimos dez anos, nenhuma das indústrias estudadas utilizaram o método de ultrafiltração. Isso é capaz de demonstrar que as limitações desse método podem se sobressair em relação as vantagens e, como é uma técnica usada para obter água purificada destinada a área de biologia molecular ou cultura de células (Patel et al., 2013), obtendo-se água com alto grau de pureza, não é comum utilizá-la em indústrias farmacêuticas para seus processos habituais.

Também obtém-se da figura 7 que a destilação é processo menos utilizado (7%), podendo indicar que as indústrias optam por métodos com maior rendimento e menor custo, diferentemente da técnica de destilação em que a água é obtida sob demanda, possui baixo rendimento do processo e necessita de reservatório de armazenamento no local (VIJYA, 2013).

Em relação as técnicas de deionização, osmose reversa e radiação ultravioleta, percebe-se que são frequentemente utilizadas nos sistemas de tratamento de água, apresentando cada uma 20% dos resultados obtidos, demonstrando serem métodos eficientes.

Em maior porcentagem (33%) está a técnica de filtração, a técnica mais simples e antiga para purificação de água, que foi se aperfeiçoando ao longo do tempo e adquirindo variantes com relação ao tamanho do filtro e materiais utilizados

(BRASIL, 2019; MARQUES, 2021). Nesta revisão foi possível verificar que em todos os sistemas de purificação de água a filtração estava presente, muitas vezes em várias etapas do processo, demonstrando ser um método indispensável nos sistemas de tratamento de água.

Além disso, através das informações obtidas, foi possível visualizar nos sistemas de tratamento de água que os diferentes métodos são utilizados em conjunto, em três etapas do sistema, principalmente: início (pré-tratamento), meio (tratamento principal ou central) e fim (pós-tratamento). Dessa forma, a Tabela 3 abaixo, exhibe a comparação dos métodos utilizados em cada fase do processo.

**Tabela 3:** Resultados comparativos dos métodos utilizados nas três principais etapas do sistema de tratamento de água, em diferentes indústrias farmacêuticas. Fonte: Autor.

<b>Estudo</b>	<b>Autor</b>	<b>Pré-tratamento</b>	<b>Principal</b>	<b>Final</b>
Avaliação da qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica	Freitas (2013)	Filtração	Deionização	Destilação
Análise físico-química para de água injetáveis em uma indústria farmacêutica do centro-oeste de Minas Gerais	Moreira (2017)	Filtração	Osmose Reversa	Radiação UV
Eficiência hídrica e reutilização segura de diferentes graus de água – Questões atuais para a indústria farmacêutica.	Strade et al. (2020)	Filtração	Osmose Reversa	Radiação UV
Uso da radiação ultravioleta como técnica avançada de tratamento de água.	Barbosa (2016)	Filtração	Osmose Reversa	Radiação UV

Observa-se que a filtração esteve presente em todos os sistemas de purificação de água como pré-tratamento, demonstrando a sua importância na remoção de partículas e contaminantes da água de abastecimento. Em relação as demais etapas do processo, é possível notar que a variação entre os métodos usados no centro do sistema e antes da distribuição, possuem uma pequena variação. As informações da Tabela 3 acima, referente a essas etapas, foram expressas na Figura 8 para melhor visualizar os resultados e indicar quais são as principais técnicas de purificação de água, em cada etapa do processo, nas indústrias farmacêuticas estudadas.

**Figura 8:** Gráfico de comparação dos resultados expostos na Tabela 3.

Fonte: Autor.



Da mesma forma, é válido destacar quais técnicas de auxílio foram empregadas nos sistemas de tratamento dos estudos mencionados. Por essa razão, a Tabela 4 foi elaborada para melhor visualização dos resultados.

**Tabela 4:** Resultados comparativos das técnicas de auxílio utilizadas no sistema de tratamento de água, em diferentes indústrias farmacêuticas. Fonte: Autor.

Estudo	Autor	Ozônio	Temperatura	Fluxo
Avaliação da qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica	Freitas (2013)	N/A	Entre 65°C e 80°C	Circulação contínua – vazão de 1.5m/seg

Análise físico-química para de água injetáveis em uma indústria farmacêutica do centro-oeste de Minas Gerais	Moreira (2017)	Presente	Entre 70°C e 80°C	Circulação contínua
Eficiência hídrica e reutilização segura de diferentes graus de água – Questões atuais para a indústria farmacêutica.	Strade et al. (2020)	N/A	85 °C	Circulação contínua - vazão de 1 a 3 m/s
Uso da radiação ultravioleta como técnica avançada de tratamento de água.	Barbosa (2016)	Presente	N/A	Circulação contínua – vazão de 0,6 m/s

A partir dos resultados descritos na Tabela 4, é possível observar que metade das indústrias farmacêuticas estudadas empregam ozônio como técnica de sanitização química em seu sistema, 75% utilizam a sanitização térmica, que varia entre 65°C e 85°C e todas utilizam um fluxo contínuo, sendo que três delas com vazão média de 1,2 m/s. O gráfico da Figura 8 abaixo, ilustra quais são as técnicas de auxílio mais utilizadas.

**Figura 9:** Gráfico de comparação dos resultados expostos na Tabela 4.

Fonte: Autor.



#### **4.5 Monitoramento e Controle**

As fontes de água e a água tratada devem ser monitoradas regularmente. O desempenho dos sistemas de tratamento, armazenamento e distribuição de água também devem ser monitorados. Para realizar corretamente este controle, deve-se adicionar pontos de amostragem adequadamente localizados e projetados de forma a evitar potenciais contaminações e possuir instrumentação apropriada para medir parâmetros (SILVA, C. B. et al , 2017; WHO, 2020).

É de extrema importância a realização de testes para o correto controle de contaminação química e microbiológica da água, uma vez que a água possui grande capacidade de agregar compostos e se contaminar novamente após o processo de purificação (MOREIRA, T., 2017; BRASIL, 2019).

A qualidade da água pode ser medida através de parâmetros físicos, químicos e microbiológicos, como cor, condutividade, dureza total, cálcio, magnésio, cloreto, sulfato, nitrato, cloro residual, carbono orgânico total (TOC), temperatura, turbidez, salinidade, pH, coliformes totais e endotoxinas. (MEDEIROS, 2017; MOREIRA, T., 2017; BRASIL, 2019; MARQUES, M. S., PEDRO, M. A. M., 2021).

### **5. CONCLUSÃO**

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

Foi possível reunir os métodos utilizados para purificação de água, demonstrando as suas principais aplicações e limitações. Em relação a aplicabilidade dos métodos na indústria farmacêutica, destaca-se que a maioria dos trabalhos encontrados não foram desenvolvidos em sistemas em escala real ou não apresentaram detalhadamente todas as etapas do processo, o que é negativo uma vez que somente dessa forma é possível entender sobre a eficiência de um método em sistemas de tratamento já instalados.

A partir do desenvolvimento do tema e apresentação dos resultados, demonstrou-se que a aplicação de apenas um método de purificação de água isolado não é suficiente para atingir as especificações de AP, AUP e API presentes na

Farmacopeia Brasileira, devendo ser utilizado um conjunto de técnicas para minimizar as limitações que cada método apresenta e promover um tratamento de água eficiente.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, J.; PINTO, P.; NETO, P.; OLIVEIRA, A.; MEDEIROS, F.; RAMOS, S., Estratégia para validação do sistema de tratamento de água de uma indústria farmacêutica, Rev. Bras. Farm., 85(3); 2004.

ANVISA (Brasil). Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico. Brasília-DF. 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BARBOSA, Alene de Oliveira. Uso da radiação ultravioleta como técnica avançada de tratamento de água. Monografia (Curso de Graduação em Engenharia Civil) CGEC./ Centro de Tecnologia / Campus I / Universidade Federal da Paraíba - João Pessoa, 2016. 53.il.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Vol. 1 e 2. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 07 de maio de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019, dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017, dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 de julho de 2017.

CARDOZO, P. C. Requalificação De Performance Do Sistema De Água em uma indústria farmacêutica. p. 70, 2017.

CESARIO, B. A qualidade do sistema de purificação de água para uso farmacêutico, IX Congresso Nacional de Excelência em Gestão ISSN 1984-9354, 2013.

COSTA, E. D. J., SANTOS, E. N. F., & TOMAS MELO, C. M. Utilização de resinas de troca iônica para redução de sólidos totais e turbidez. Revista Inova Ciência & Tecnologia / Innovative Science & Technology Journal, 8, e0221156, 2022.

FREITAS, E., Avaliação da qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica. Monografia (especialização), Instituto de Tecnologia em Fármacos –Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Rio de Janeiro, 2013.

FOLLMER, Darles Luan Schneider, BISOGNIN, Ramiro Pereira, SOUZA, Eduardo Lorensi de, VASCONCELOS, Márlon de Castro, GUERRA, Divanilde e SILVA, Danni Maisa da. Construção e Eficiência de um Fotorreator de Radiação Ultravioleta de baixo custo para desinfecção de água. p. 165-181, 1 dez. 2019.

GADIPELLY, C. et al. Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. Industrial and Engineering Chemistry Research, v. 53, n. 29, p. 11571–11592, 2014

GIACCHETTI, M.; AGUIAR, A.; CORTES, P. Consumo de água em indústrias: Enfrentando a escassez. Revista ESPACIOS. ISSN 0798 1015 Vol. 38 (Nº 22), Pág. 21, Ano 2017.

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

LEVINDO, A. S.; SILVA, G. M.; MARINHO, P. H. O.; TERAN, F. J. C. Remoção de Dureza Total de Água Subterrânea por Meio de um Reator de Resina de Troca Catiônica Fluidizada. In: CONGRESSO ABES FENASAN, 30, São Paulo, 2019.

LORENZO, C., RAIMUNDO, D., ROCHA A., MENÃO, M. Métodos De Purificação Da Água Para Laboratórios. Enciclopédia Biosfera. 15. 1077-1092. 10.18677/EnciBio\_2018B88. 2018.

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

MIERZWA, J. C.; SILVA, M. C. C.; RODRIGUES, L. B.; HESPANHOL, I. Tratamento de água para Abastecimento Público por Ultrafiltração: avaliação comparativa através dos custos diretos de implantação e operação com os sistemas convencional e convencional com carvão ativado. Engenharia Sanitária e Ambiental. n. 1, v. 13, p. 78-87, 2008.

Milanesi, M., Runfolab, A., Guercinia, S. Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research, Journal of Cleaner Production, 261, 121204. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121204>, 2020.

MOREIRA, T. Análise físico-química para de água injetáveis em uma indústria farmacêutica do centro-oeste de Minas Gerais. Monografia (Curso de Graduação em Farmácia), Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto do São Francisco. 51f. Luz – MG, 2017.

NABULSI R, AL-ABBADI MA. Review of the impact of water quality on reliable laboratory testing and correlation with purification techniques. Lab Med. Fall;45(4):e159-65. doi: 10.1309/LMLXND0WNRJJ6U7X. PMID: 25527609, 2014.

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

LEAL, R. Controle De Qualidade Microbiológico Da Água Potável Para O Consumo Humano: Uma Revisão Bibliográfica. Revista MovimentaISSN, v. 1984, p. 4298, 2021.

PATEL, A., TRAMBADIYA, D.; BALDANIYA, L. Water quality for Pharmaceutical use: A review. Pharma Science Monitor - An International Journal of Pharmaceutical Sciences. 4. 29-63, 2013.

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

QURESHI, Bilas A.; ZUBAIR, Syed M.; Sheikh, Anwar K.; BHUJLE, Aditya; DUBOWSKIY, Steven. Desing and performance evaluation of reverse osmosis desalination systems: An emphasis on fouling modeling. Applied Thermal Engeneering, v. 60, p. 208-217, 2013.

RODRIGUES, L. L.; OLIVEIRA, S. B.; SOARES, E. M., VALIDAÇÃO DE SISTEMAS DE TRATAMENTO DE ÁGUA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE INJETÁVEIS, 48º Congresso Brasileiro de Química, Rio de Janeiro, 2008.

SANTOS, A.S.; CRUZ E.A., Sistemas de geração e distribuição de água purificada na indústria farmacêutica. FÁRMACOS & MEDICAMENTOS, v:(50);,PG 35 – 41, 2008.

SHINTANI H., Validation Study and Quality Assurance of Pharmaceutical Water, Waterborne Microorganisms and Endotoxins, Biocontrol Science, Vol. 21, p. 203-214, 2016.

SILVA, C. B. et al. Desafios no controle de qualidade de medicamentos no Brasil. Cad. Saúde Colet., v. 25, n. 3, p. 362-370, 2017.

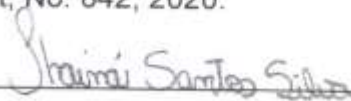
VIJYA, P.; KRUNALI, T.; ROHIT, M.; MESHARAM, D. B. A review on various techniques and parameters signifying purity of water. Innovare Journal of Food Sciences, v. 1 n. 1, p. 8-14, 2013.


WACHINSKI, A. M. Environmental Ion Exchange Principles and Design. 2. ed. Flórida (EUA): Editora Taylor & Francis Group, 2016.

WQA, Water Quality Association, Technical Fact Sheet - Ion Exchange, 2015.

WESTPHALEN, ANA & CORÇÃO, GERTRUDES & BENETTI, ANTONIO. Utilização de carvão ativado biológico para o tratamento de água para consumo humano. Engenharia Sanitaria e Ambiental. 21. 10.1590/S1413-41522016143108, 2016.

WHO, Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use, WHO Technical Report, No. 842, 2020.

  
\_\_\_\_\_  
21/10/22  
Data e assinatura da aluna  
Thainá Santos Silva

  
\_\_\_\_\_  
21/10/2022  
Data e assinatura da orientadora  
Profa. Dra. Maria Segunda Aurora Prado