



# Revalidação de sistema para tratamento de água purificada na indústria farmacêutica

## Revalidation of purified treatment water in the pharmaceutical industry

Recebido em 20/10/2009

Aceito em 12/08/2011

**Bruna Juliana Wanczinski, Cristiane Moriwaki, Eunice Noriko Yano Honda, Melissa da Costa Yamashita, Nelson Yoshio Uesu, Edeilza Gomes Brescansin**

Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos da Universidade Estadual de Maringá (UPM-LEPEMC/UEM) Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, Paraná, Brasil

### RESUMO

A água utilizada na indústria farmacêutica deve ser analisada em sua composição, pois pode conter substâncias que podem comprometer a qualidade dos medicamentos produzidos, além da vida útil dos sistemas de tratamento. Com o objetivo de avaliar a qualidade do sistema de obtenção de água utilizada na lavagem de equipamentos utilizados na produção de comprimidos de Captopril 25 mg realizou-se uma qualificação e revalidação do processo de obtenção de água purificada na Unidade de Produção de Medicamentos, Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos (UPM-LEPEMC/UEM). O estudo integra as análises físico-químicas e microbiológicas para qualificar os equipamentos e revalidar o processo. O sistema de obtenção de água purificada na UPM-LEPEMC/UEM apresentou resultados satisfatórios e mostrou-se qualificado e revalidado. Desse modo obtem-se água com qualidade físico-química e microbiológica para ser utilizada na fábrica.

**Palavras-chave:** Qualificação, revalidação, água

### ABSTRACT

The water used in the pharmaceutical industry must be analyzed in its composition, therefore it can contain substances that can compromise the quality of produced medicines, beyond the useful life of the treatment systems. The main purpose of this work was to keep the quality of the water used in the equipment laudering used in the production on tablets of Captopril 25 mg one became fulfilled a qualification and revalidation of the process of water treatment attainment in the Unit of Medicine Production, Laboratory of Education, Research and Extension in Medicines and Cosméticos (UPM-LEPEMC/UEM). In this study we did microbiological and physicist-chemistries assays to characterize the equipment and to revalidate the process of water treatment. The results showed that the system of water treatment in the UPM-LEPEMC/UEM presents resulted satisfactory and that they take the attainment of an apt water to be used in the industry.

**Keywords:** Qualification, revalidation, water

### INTRODUÇÃO

A água para uso farmacêutico pode ser considerada uma das mais importantes matérias-primas para a indústria de medicamentos, devendo ser analisada em sua composição, pois, pode conter substâncias que podem potencialmente comprometer a qualidade dos medicamentos, além da vida útil dos sistemas de tratamento (Pinto *et al.*, 2003; Rigolin, 2004). Conhecer os contaminantes da água e sua origem para removê-los eficazmente, através da combinação de tecnologias apropriadas, representa um desafio constante na rotina do processo produtivo na indústria farmacêutica (Muradian Filho, 2004).

Os métodos de tratamento mais comuns de remoção ou eliminação dos contaminantes da água são: abrandamento, adsorção em carvão ativado, destilação, deionização, ele-

trodeionização (EDI), filtração, fotoxidação (Radiação UV) e osmose reversa (OR) (Le Hir, 1997; Ansel *et al.*, 2000; Pahwa *et al.*, 2010). Nenhuma tecnologia utilizada isoladamente é capaz de remover efetivamente todos os tipos de contaminantes, logo, é necessário o desenvolvimento de combinações tecnológicas que constitui o sistema de água (Salazar & Riera, 1998; Veneranda, 2004). A combinação dos diferentes métodos de tratamento e/ou obtenção de água dará lugar aos distintos sistemas de tratamento de uso freqüente na indústria farmacêutica com o objetivo de obter uma água que se ajuste plenamente às especificações legalmente exigidas em função da sua utilização.

A água potável corresponde àquela própria para o

\* **Contato:** Bruna Juliana Wanczinski, UPM-LEPEMC/UEM, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790, Bloco P02, Maringá, Paraná, Brasil, CEP: 87020-900, Fone: 44 3011-4301, e-mail: bjwanczinski@uem.br

consumo humano cujos parâmetros de controle, no Brasil, atendem a Portaria nº 518 de 25 de março de 2004 do Ministério da Saúde.

A água purificada, que em geral é obtida da água potável, tratada por um sistema, está envolvida em processos como a produção de preparações líquidas, não estéreis, limpeza de equipamentos e na realização de testes laboratoriais.

A qualidade da água purificada depende de fatores como o sistema de tratamento, procedimentos de armazenamento e distribuição da água (Santos & Cruz, 2008).

A água purificada deve atender as especificações da farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988), que assegura a qualidade microbiológica e físico-química da mesma.

A Unidade de Produção de Medicamentos - Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos (UPM-LEPEMC) foi criado em 1992, idealizado por professores e alunos do Curso de Farmácia da Universidade Estadual de Maringá. O intuito era produzir medicamentos de qualidade para a população carente do estado do Paraná. A primeira produção ocorreu em meados de 1993 e desde então o laboratório tem somado esforços para o seu crescimento, fornecendo o medicamento Captopril 25 mg comprimidos para a população que depende exclusivamente do SUS no atendimento de suas necessidades de saúde, através dos programas do Ministério da Saúde.

A água purificada da UPM-LEPEMC obtida pelo sistema de tratamento apresentado na Figura 1 é empregada na lavagem de equipamentos na produção de comprimidos não revestidos e análises do laboratório de Controle de Qualidade.

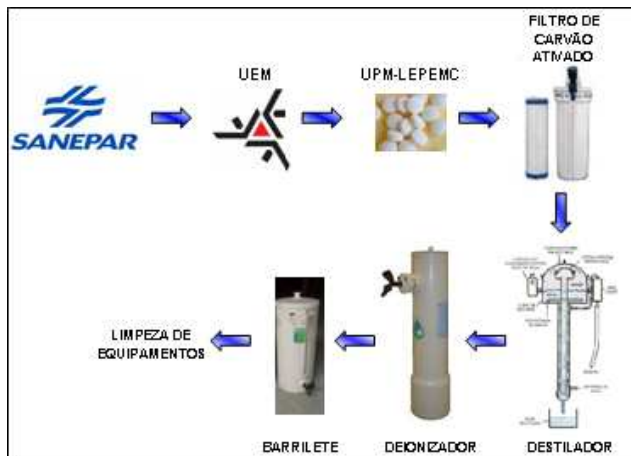


Figura 1. Fluxograma para o sistema de água da UPM-LEPEMC/UEM utilizada para obtenção de água purificada

Na UPM-LEPEMC/UEM o início da purificação da água dá-se pelo tratamento da água potável, proveniente da rede de abastecimento local, passa por um processo de pré-filtração através de um Filtro de carvão ativado cujo objetivo é a retenção de materiais orgânicos contaminantes e do cloro ainda remanescente. Após, esse pré-tratamento, a água passa por um processo de destilação.

A destilação fundamenta-se na obtenção de uma água purificada através das mudanças de fase da mesma, onde a água é aquecida até a forma de vapor, e volta à forma

líquida quando encontra a superfície fria de um condensador e dá origem a uma água de melhor qualidade microbiológica. Consecutivamente, a água destilada passa por um processo de deionização, que objetiva a remoção total dos íons presentes na água, através de resinas trocadoras de íons em leito misto (Le Hir, 1997). A água obtida pelo sistema de tratamento (Figura 1) permanece armazenada em barrilete, por no máximo 24 horas, sendo assim disponível para o enxague dos equipamentos empregados na produção de produto não estéril, comprimidos de Captopril 25 mg.

Para garantir a qualidade da água purificada é necessária a validação do processo de purificação da água e sistemas de armazenagem e distribuição. De acordo com a Resolução RDC nº. 17/2010: “Todos os sistemas de produção de água, devem ser submetidos a um plano de manutenção periódica, qualificação, validação e monitoramento”.

Em se tratando de sistemas de água, o termo qualificação é um processo planejado e documentado que comprova a eficiência dos equipamentos envolvidos no processo de obtenção de água purificada em desempenhar sua função sem ocasionar desvios na qualidade do produto, participando do processo de forma fidedigna e reprodutível. Já a validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema, realmente conduza aos resultados esperados (Pinto et al., 2003; Gil et al., 2005, Anvisa, 2010). A revalidação é um ato documentado, que assegura as mudanças intencionais ou não, no processo de produção, equipamentos e no ambiente. Portanto, é feita periodicamente, ou em virtude de mudanças no processo.

Os objetivos desse trabalho foram: qualificar os equipamentos (destilador/deionizador) e revalidar o sistema de obtenção de água purificada da UPM-LEPEMC/UEM, promovendo a otimização do processo de tratamento da água em atendimento às exigências legais e sanitárias.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados filtro de carvão (Permutation – DE1800); destilador Pilsen Fabbe Primar; deionizador Permutation® - DE 1800

Primeiramente, os componentes dos equipamentos foram avaliados e/ou qualificados visualmente quanto às condições de instalação (QI) conforme manual do fabricante. Foram realizadas as qualificações de operação (QO) e desempenho (QD) do destilador e deionizador. A qualificação de desempenho foi conduzida através de ensaios físico-químicos e microbiológicos descritos na Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988), visando à comparação dos resultados entre água potável e purificada. A finalidade foi verificar a efetividade desses equipamentos no processo de purificação da água.

A revalidação do sistema utilizado na obtenção de água purificada na fábrica foi realizada após a qualificação do destilador e deionizador do sistema de água da UPM-LEPEMC/UEM (Figura 1). Para tanto, foi feita a coleta da água purificada obtida da saída do barrilete localizado no setor de líquidos do Laboratório. A coleta de água potável foi feita a partir da torneira do referido setor.

A revalidação do sistema de obtenção de água purificada na UPM-LEPEMC/UEM compreendeu de 3 fases:

-Fase 1: A coleta e amostragem foi realizada diariamente por um período de 4 semanas corridas (exceto finais de semana e feriados), efetuando-se as coletas dos pontos mencionados anteriormente.

-Fase 2: A amostragem passou a ser realizada quinzenalmente por 03 meses corridos.

- Fase 3: A amostragem foi executada por um período de 08 meses corridos.

Após a coleta, as amostras eram encaminhadas ao Laboratório de Controle de Qualidade, sendo realizada as seguintes análises físico-químicas para água purificada: Descrição, acidez ou alcalinidade, substâncias oxidáveis, condutividade, amônio, cálcio e magnésio, cloretos, nitratos, sulfatos, metais pesados, resíduo por evaporação. Os ensaios microbiológicos para esse tipo de água incluíram: contagem de bactérias aeróbicas totais, contagem total de fungos e leveduras estabelecidos na Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988).

As análises físico-químicas realizadas para água potável foram pH, cor aparente, cloro residual livre, turbidez, sólidos totais dissolvidos. Os ensaios microbiológicos para esse tipo de água incluíram: contagem de bactérias aeróbicas totais, contagem total de fungos e leveduras, presença de *E.coli*, coliformes totais e coliformes termoresistentes estabelecidos na Portaria nº 518/2004.

Se após a execução das 3 fases, a água potável e purificada, apresentar resultados satisfatórios, isto é dentro dos limites descritos nas Tabelas 1 e 2, considera-se que o sistema de obtenção de água purificada na UPM-LEPEMC/UEM encontra-se revalidado.

Tabela 1. Especificações e limites estabelecidos para água purificada (Fonte: Farmacopéia Brasileira IV Ed. 6º fascículo, 2005)

Água purificada	Especificações/Limites
Descrição	Água purificada é a água para a preparação de medicamentos que não requeiram água estéril e apirogênica. É preparada por destilação, por troca iônica, osmose reversa ou por outro processo adequado. É livre de adição de qualquer substância. Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro.
Acidez ou alcalinidade	A solução não desenvolve cor vermelha e não adquire cor azul.
Substâncias oxidáveis	A solução permanece com coloração, fracamente, rósea.
Condutividade	Cumpra o teste.
Amônio	No máximo 0,2 ppm.
Cálcio e magnésio	Uma coloração azul límpida é produzida.
Cloretos	A solução não apresenta alterações na aparência por, pelo menos, 15 minutos.
Nitratos	No máximo 0,2 ppm.
Sulfatos	A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 1 hora.
Metais pesados	No máximo 0,1 ppm.
Resíduo por evaporação	No máximo 0,001% (1 mg).
<b>Testes microbiológicos</b>	
Contagem de bactérias aeróbicas totais	Máximo de 100 UFC/mL.
Contagem total de fungos e leveduras	Máximo de 100 UFC/mL.

Tabela 2. Especificações e limites estabelecidos para água potável (Fonte: Portaria nº 518/2004)

Água potável	Especificações/Limites
pH	Entre 6,0 - 9,5
Cor aparente	Valor máximo permitido 15 uH [Unidade Hazen (mg Pt-Co/L)]
Turbidez	Valor máximo permitido 5 UT (Unidade de turbidez)
Cloro residual livre	Entre 0,2 - 2,0 mg/L
Sólidos totais dissolvidos	Valor máximo permitido 1.000 mg/L
<b>Testes microbiológicos</b>	
Contagem de bactérias aeróbicas totais	Máximo de 500 UFC/mL
Contagem total de fungos e leveduras	Máximo de 500 UFC/mL
Coliformes totais	Ausência em 100 mL
<i>E. coli</i>	Ausência em 100 mL
Coliformes termoresistentes	

Os valores mencionados acima são denominados de limites de ação, os quais são níveis que quando excedidos, indicam que o processo se desviou da condição normal de operação devendo ser tomada uma ação corretiva.

Todos esses parâmetros foram estabelecidos segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª Edição, 6º Fascículo (Água purificada) e a Portaria nº 518 de 25 de março de 2004 (Água potável).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A água potável, proveniente da rede de abastecimento local, passou por um processo de pré-filtração através de um Filtro de carvão ativado (Permutation® - FC 0500) onde ocorreu a retirada do cloro. Após, esse pré-tratamento, a água passou por um processo de destilação, através de um destilador (Pilsen Fabbe Primar®), realizando-se a retirada de sólidos dissolvidos e melhoria da qualidade microbiológica ou sanitária da água obtida. A água destilada passou por um processo de deionização, nessa etapa houve a retirada de sais dissolvidos e diminuição da condutividade da água. A água purificada foi armazenada em barrilete, por um período máximo de 24 horas, sendo assim disponível para uso da fábrica.

A qualificação dos equipamentos é necessária para verificar a capacidade destes equipamentos em participar do processo de purificação de água de forma eficiente, sem ocasionar desvios na qualidade do produto (Raghunandan, 2009).

Em relação à qualificação, os equipamentos estavam corretamente instalados, operaram de modo correto e apresentaram desempenho conforme esperado, como apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Os resultados obtidos no processo de revalidação do sistema de tratamento da água potável e purificada (valores máximo e mínimo) na UPM-LEPEMC durante um período de 12 meses, referentes às fases 1 e 2, estão apresentados nas tabelas 5 e 6.

Tabela 3. Resultados físico-químicos e microbiológicos obtidos na água potável e na água purificada após a passagem pelo destilador

Ensaio	Água potável	Água purificada
Descrição	Confere	Confere
Acidez ou alcalinidade	Confere	Confere
Substâncias oxidáveis	Confere	Confere
Condutividade	Não confere – 185,07 $\mu\text{S}/\text{cm}$	Não confere – 9,176 $\mu\text{S}/\text{cm}$
Amônio	Confere	Confere
Cálcio e magnésio	Não confere	Confere
Cloretos	Não confere	Confere
Nitratos	Confere	Confere
Sulfatos	Confere	Confere
Metais pesados	Confere	Confere
Resíduo por evaporação	Não confere	Confere
<b>Testes microbiológicos</b>		
Contagem de bactérias aeróbicas totais	02 UFC/mL	00 UFC/mL
Contagem total de fungos e leveduras	01 UFC/mL	01 UFC/mL

Tabela 4. Resultados físico-químicos e microbiológicos obtidos na água potável e na água purificada após a passagem pelo destilador-deionizador

Ensaio	Água potável	Água purificada
Descrição	Confere	Confere
Acidez ou alcalinidade	Confere	Confere
Substâncias oxidáveis	Confere	Confere
Condutividade	Não confere – 185,07 $\mu\text{S}/\text{cm}$	Confere – 1,492 $\mu\text{S}/\text{cm}$
Amônio	Confere	Confere
Cálcio e magnésio	Não confere	Confere
Cloretos	Não confere	Confere
Nitratos	Confere	Confere
Sulfatos	Confere	Confere
Metais pesados	Confere	Confere
Resíduo por evaporação	Não confere	Confere
<b>Testes microbiológicos</b>		
Contagem de bactérias aeróbicas totais	02 UFC/mL	01 UFC/mL
Contagem total de fungos e leveduras	01 UFC/mL	01 UFC/mL

Tabela 5. Resultados obtidos no processo de revalidação para água potável

Água potável	Resultados
pH	7,07 - 8,21
Cor aparente	< 5uH
Turbidez	0,06 – 0,43 NTU
Cloro residual livre	< 0,5 mg/L
Sólidos totais dissolvidos	58 – 92 ppm
<b>Testes microbiológicos</b>	
Contagem de bactérias aeróbicas totais	00 – 03 UFC/mL
Contagem total de fungos e leveduras	00 – 22 UFC/mL
Coliformes totais, <i>E. coli</i> e coliformes termoresistentes	Ausentes

Tabela 6. Resultados obtidos no processo de revalidação para água purificada

Água purificada	Resultados
Descrição	Confere
Acidez ou alcalinidade	Confere
Substâncias oxidáveis	Confere
Condutividade	1,046 - 2,279 $\mu\text{S}/\text{cm}$
Amônio	Confere
Cálcio e magnésio	Confere
Cloretos	Confere
Nitratos	Confere
Sulfatos	Confere
Metais pesados	Confere
Resíduo por evaporação	Confere
<b>Testes microbiológicos</b>	
Contagem de bactérias aeróbicas totais	00 – 15 UFC/mL
Contagem total de fungos e leveduras	00 – 05 UFC/mL

Verificou-se que os resultados físico-químicos obtidos na fase 1 do processo de revalidação encontrados nas águas potável e purificada foram satisfatórios. Na fase 2 os resultados para ambas as águas também seguiram as especificações determinadas em protocolo e assim prosseguiu-se o processo de revalidação através da fase 3. A mesma também apresentou resultados satisfatórios para a conclusão do relatório de revalidação.

Verificou-se que a água potável após passar pelo sistema de tratamento de água (destilação/deionização) teve os valores de condutividade da água da ordem de 185,07  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (visto na qualificação do equipamento destilador/deionizador) para valores mínimos de 1,046  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

Nas análises microbiológicas da água potável, em nenhuma análise foi encontrada a presença de *E. coli*, coliformes totais e coliformes termoresistentes. Para o teste de contagem total de bactérias viáveis o máximo encontrado foi de 03 UFC/mL. Já para a contagem total de fungos e leveduras o máximo encontrado foi de 22 UFC/mL. Esses resultados se encontram dentro do limite máximo permitido (500 UFC/mL).

Pode-se ressaltar que a limpeza da caixa d'água foi suficiente para manter o padrão de potabilidade de acordo com o especificado pela Portaria nº 518/04, no tocante aos aspectos microbiológicos, visto que não houve resultados não-conformes.

Pode-se observar que a água potável que abastece a fábrica possui uma boa qualidade, tanto para as especificações físico-químicas e microbiológicas, o que favorece a obtenção de uma água purificada de boa qualidade.

Em relação à água purificada, a contagem de microrganismos viáveis em nenhuma das análises excedeu o limite máximo permitido de 100 UFC/mL. Para o teste de contagem total de bactérias viáveis o máximo encontrado foi de 15 UFC/mL. Já para a contagem total de fungos e leveduras o máximo encontrado foi de 5 UFC/mL.

Os ensaios físico-químicos para a água purificada encontram-se dentro das especificações estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988).

## CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o sistema de obtenção de água purificada na UPM-LEPEMC/UEM está produzindo uma água purificada de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988) e o sistema utilizado pela fábrica para a obtenção de água purificada está revalidado, pois encontra-se operando dentro da sua normalidade, podendo dessa forma ser utilizado na lavagem dos equipamentos do setor produtivo da fábrica.

## AGRADECIMENTOS

À direção da UPM-LEPEMC da Universidade Estadual de Maringá.

## REFERÊNCIAS

- Ansel, H.C., Popovich, N.C., Allen, L.J.Jr. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ª Ed. 2000. 568 p.
- Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.º 17, de 16 de abril de 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS n.º 518, de 25 de março de 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.º 79, de 11 de abril de 2003.
- Farmacopéia Brasileira, 4ª Ed., São Paulo: Atheneu, 2005, parte 4, Fascículo 6, 263 p., v. 2.24.v. 2.24-2, v.2.19 p.
- Gil, E.S & Orlando, R.M.; Serrano, S.H.P Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. 1ª Ed. São Paulo: Uniderp, 2005. 438 p.

Le Hir. *Noções de Farmácia Galênica*. 6ª Ed. São Paulo, Andrei, 1997, 444 p.

Muradian Filho, J. *Água: Reagente Para Análise Clínica. Controle de Contaminação*, São Paulo, p.18-22, 2004.

Pahwa, R.; Piplani, M.; Sharma, P.C.; Nanda, A. Validation aspects of water treatment systems for pharmaceutical products. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9 (1): 81-90, 2010.

Pinto, T.J.A., Kaneko, T.M.; Ohara, M.T. *Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos*. Editora Atheneu. 2ª Ed., 2003.

Raghunandan, R. Validation aspects of solid dosage forms. *Pharma Times*, 41 (4): 15-18, 2009.

Rigolin, C.R.A. *Sistemas de Tratamento de Água Para Uso Farmacêutico*. *Fármacos e Medicamentos*, São Paulo, n. 26, p. 40-56, 2004.

Salazar, R. & Riera, I.L, *Validação Industrial*. Espanha, 1998, p. 7.124.

Santos, K.A. & Cruz, E.A. *Sistemas de geração e distribuição de água purificada na indústria farmacêutica*. *Fármacos & Medicamentos* (50). Jan/Fev. 2008.

Veneranda, N. *Água para Análises Requer Tratamento Especial*. *Controle de Contaminação*, São Paulo, p.14-17, 2004.