

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
ESPECIALIZAÇÃO EM GESTÃO DE PROCESSOS INDUSTRIAIS QUÍMICOS**

SAMARA DE OLIVEIRA PEREIRA

**PROCESSOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA PARA A INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

**Bagé
2021**

SAMARA DE OLIVEIRA PEREIRA

**PROCESSOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA PARA A INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação Lato Sensu em Gestão de Processos Industriais Químicos da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Gestão de Processos Industriais Químicos.

Orientador: Luciana Machado Rodrigues

**Bagé
2021**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

P436p Pereira, Samara de Oliveira
Processos de purificação da água para a indústria farmacêutica / Samara de Oliveira Pereira.
69 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) --
Universidade Federal do Pampa, ESPECIALIZAÇÃO EM GESTÃO DE PROCESSOS INDUSTRIAIS QUÍMICOS, 2021.

"Orientação: Luciana Machado Rodrigues".

1. Água. 2. Água purificada. 3. Farmácia. 4. Indústria farmacêutica. 5. Osmose reversa.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal do Pampa

SAMARA DE OLIVEIRA PEREIRA

**PROCESSOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA PARA A INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gestão de Processos Industriais Químicos da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Gestão de Processos Industriais Químicos.

Monografia defendida e aprovada em: 15 de julho de 2021.

Banca examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Luciana Machado Rodrigues
Orientadora
UNIPAMPA

Prof^ª. Dr^ª. Elisabete de Avila da Silva
UNIPAMPA

Prof^ª. Dr^ª. Tânia Regina de Souza
UNIPAMPA

Assinado eletronicamente por **LUCIANA MACHADO RODRIGUES, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 15/07/2021, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.

Assinado eletronicamente por **ELISABETE DE AVILA DA SILVA, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 15/07/2021, às 20:25, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.

Assinado eletronicamente por **TANIA REGINA DE SOUZA, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 22/07/2021, às 00:07, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_or_gao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0570901** e o código CRC **6DA55F7A**.

Dedico a Deus e à minha família, pois sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me sustentar em suas mãos. Obrigada por todas as bênçãos, cuidado e proteção constante durante toda minha vida.

Aos melhores pais do mundo, Renata e Valdemir por serem base. Obrigada por serem bússola e aconchego, por nunca desistirem de mim e por me apoiarem em cada decisão tomada.

Ao meu irmão Jefferson, que sempre esteve presente. Obrigada por ser amigo e suporte em todos os momentos.

Ao meu namorado Vinicius, por ser companheiro durante minha caminhada. Obrigada por me auxiliar e sempre ser alicerce nos dias difíceis, por torcer e vibrar por cada meta alcançada.

À minha querida orientadora Luciana pela atenção e carinho ao me conduzir neste processo. Obrigada por me dar todo o auxílio necessário para a elaboração desta monografia tão sonhada.

À banca, Professoras Elisabete e Tânia, pelas valiosas contribuições neste trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos.

A todos os professores e colegas do curso de Especialização em Gestão de Processos Industriais Químicos. Obrigada pelos inúmeros ensinamentos e compartilhamento de saberes vivenciados durante esses 18 meses.

E por fim, não menos importante, às Farmácias de Manipulação visitadas. Obrigada pela disponibilidade e confiança no meu trabalho.

“Alguns homens vêem as coisas como são, e dizem “Por quê?” Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo “Por que não?”

George Bernard Shaw

RESUMO

O processo de purificação da água para uso farmacêutico é baseado na eliminação de impurezas físico-químicas, biológicas e microbianas até se obter níveis requisitados na legislação aprovada pelas autoridades sanitárias. A água purificada é a matéria-prima utilizada em cerca de 90% dos produtos fabricados na indústria farmacêutica. Tendo em vista a importância do controle de qualidade do sistema de produção de água, este trabalho tem como objetivo estudar os processos de purificação da água para uso na indústria farmacêutica disponíveis na literatura e comparar com empresas do setor farmacêutico do município de Bagé-RS. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica abrangendo tópicos como indústria farmacêutica, tipos de água para fins farmacêuticos, processos de purificação destas águas, e a legislação do setor farmacêutico. Casos práticos de empresas farmacêuticas foram pesquisados, a fim de conhecer os principais métodos de purificação de água empregados. Duas farmácias de manipulação de Bagé foram visitadas e realizadas entrevistas com os respectivos responsáveis técnicos, para a compreensão dos processos de purificação de água empregados, além do controle de qualidade da água purificada. Com o resultado das pesquisas, entrevistas e visitas às farmácias de manipulação de Bagé, em conjunto com a legislação, foi realizada uma análise e reflexão sobre o procedimento empregado na prática para a purificação da água. As farmácias de manipulação visitadas são abastecidas por água potável tratada pelo sistema de abastecimento público municipal, sendo armazenada em caixas d'água, regularmente higienizadas. O processo de purificação da água empregado é osmose reversa, e as análises físico-químicas realizadas para o controle da qualidade da água são realizadas por empresas terceirizadas. Muitas similaridades foram encontradas entre os procedimentos empregados nas farmácias de manipulação visitadas e os casos práticos pesquisados. Conclui-se que a água é matéria-prima fundamental para a produção de manipulados, devendo ser purificada de acordo com o nível exigido de sua aplicação, conforme recomenda a legislação.

Palavras-chave: Água. Água purificada. Farmácia. Indústria farmacêutica. Osmose reversa.

ABSTRACT

The water purification process for pharmaceutical use is based on the elimination of physicochemical, biological and microbial impurities until the required levels are obtained in the legislation approved by the health authorities. Purified water is the raw material used in around 90% of products manufactured in the pharmaceutical industry. Considering the importance of quality control in the water production system, this work aims to study the water purification processes for use in the pharmaceutical industry available in the literature and compare them with companies in the pharmaceutical sector in the city of Bagé-RS. Therefore, a literature review was carried out covering topics such as the pharmaceutical industry, types of water for pharmaceutical purposes, purification processes for these waters, and the legislation of the pharmaceutical sector. Practical cases of pharmaceutical companies were researched in order to know the main water purification methods used. Two manipulation pharmacies in Bagé were visited and interviews were carried out with their respective technicians, in order to understand the water purification processes used, in addition to the quality control of purified water. As a result of the surveys, interviews and visits to the Bagé compounding pharmacies, in conjunction with the legislation, an analysis and reflection on the procedure used in practice for water purification. The manipulation pharmacies visited are supplied with drinking water treated by the municipal public supply system, being stored in water tanks, which are regularly sanitized. The water purification process used is reverse osmosis, and the physical-chemical analyzes carried out to control water quality are carried out by outsourced companies. Many similarities were found between the procedures used in the compounding pharmacies visited and the practical cases researched. It is concluded that water is a fundamental raw material for the production of processed products, and must be purified according to the level required for its application, as recommended by law.

Keywords: Water. Purified water. Drugstore. Pharmaceutical industry. Reverse osmosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Contribuição mundial de Patente concedida - 1996 a 2013	20
Figura 2 – Trajetória do setor farmacêutico brasileiro	23
Figura 3 – Processo de destilação	33
Figura 4 – Processo de filtração	35
Figura 5 – Processo de ultrapurificação	36
Figura 6 – Processo de osmose reversa	37
Figura 7 – Processo de deionização	38
Figura 8 – Carvão ativado e adsorção	39
Figura 9 – Principais análises de monitoramento da água	44
Figura 10 – Operação no LIFAR	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Lucro das onze maiores indústrias farmacêuticas do mundo	19
Quadro 2 – Etapas para o tratamento de água potável no Rio Grande do Sul	26
Quadro 3 – Principais especificações da água potável	26
Quadro 4 – Padrão de potabilidade referente a algumas substâncias químicas	27
Quadro 5 – Padrão organoléptico de potabilidade	27
Quadro 6 – Especificação da água purificada	29
Quadro 7 – Especificação da água para injetáveis	30
Quadro 8 – Especificação da água ultrapurificada	31
Quadro 9 – Infraestrutura física de uma farmácia de manipulação	42
Quadro 10 – Validações e classificações	46
Quadro 11 – Percorso metodológico da pesquisa	50
Quadro 12 – Questionamentos da entrevista	51
Quadro 13 – Entrevista na farmácia de manipulação A	57
Quadro 14 – Entrevista na farmácia de manipulação B	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API – Água para injetáveis
BNDES – Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
BPF – Boas Práticas de Fabricação
CBH – Contagem de bactérias heterotróficas
CT – Coliformes Totais
CTT – Coliformes Termotolerantes
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CORSAN – Companhia Riograndense de Saneamento
COT – Carbono Orgânico Total
ETA – Estação de Tratamento de Água
ICP/IOS – Espectrometria de Emissão Óptica com Plasma
ICP/MS – Espectrometria de Massa
MS – Ministério da Saúde
Pa – Pseudomonas aeruginosas
P&D – Pesquisa e Desenvolvimento
PMV – Plano Mestre de Validação
QI – Qualificação de Instalação
QO – Qualificação de Operação
QP – Qualificação de Desempenho
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SNCM – Sistema Nacional de Controle de Medicamentos
SQR – Substância Química de Referência
SUS – Sistema Único de Saúde
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde
uT – Unidade de turbidez
VIGIAGUA – Programa Nacional de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano
VMP – Valor Máximo Permitido
VP – Validação de Processo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1 A Indústria Farmacêutica	18
3.1.2 A Indústria Farmacêutica no Brasil	21
3.2 A Água na Indústria Farmacêutica	23
3.2.1 Tipos de Água para a Indústria Farmacêutica	24
3.2.1.1 Água Potável	24
3.2.1.2 Água Purificada	28
3.2.1.3 Água para Injetáveis	29
3.2.1.4 Água Ultrapurificada	30
3.2.2 Processos de Purificação de Água para a Indústria Farmacêutica	32
3.2.2.1 Destilação	32
3.2.2.2 Filtração	34
3.2.2.3 Ultrafiltração	35
3.2.2.4 Osmose Reversa	36
3.2.2.5 Troca Iônica	37
3.2.2.6 Adsorção por Carvão Ativado	39
3.2.2.7 Oxidação com Ultravioleta	40
3.3 Legislação do Setor Farmacêutico	40
3.3.1 Infraestrutura	41
3.3.2 Água Purificada	43
4 MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1 Método de Investigação	49
4.2 A Técnica de Investigação	50
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
5.1 Casos Práticos de Purificação de Águas em Empresas Farmacêuticas	52
5.1.1 Instituto de Tecnologia em Fármacos	52
5.1.2 LIFAR - Laboratório Industrial Farmacêutico	53
5.1.3 Farmácias de Manipulação de Cascavel-PR	54
5.1.4 Farmácias de Manipulação da Cidade de São José do Rio Preto-SP	55
5.1.5 Farmácias de Manipulação da cidade de Juiz de Fora-Mg	55
5.2 Avaliação das Farmácias de Manipulação de Bagé-RS	56
5.2.1 Farmácia de Manipulação A	57
5.2.2 Farmácia de Manipulação B	58
5.2.3 Análise e Discussão das Entrevistas	59

5.3 Reflexão sobre Casos Práticos e Farmácias de Manipulação Visitadas	61
6 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica, caracterizada por envolver a fabricação de diversas substâncias químicas farmacologicamente ativas, é essencial ao ser humano e por isso exige grandes responsabilidades e elevado nível de qualidade e segurança à saúde. No Brasil, conforme o Departamento de Educação de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ (2018), a indústria farmacêutica desenvolveu-se mais tardiamente em comparação aos países europeus. Assim, para diminuir este atraso, o país passou a incentivar e fornecer recursos para alguns dos primeiros laboratórios farmacêuticos nacionais. Passou-se então a estudar e a elaborar legislações e resoluções para assegurar ao consumidor a segurança e a qualidade das formulações.

Entende-se desta forma que neste segmento, toda matéria-prima utilizada deve ser extremamente analisada e segura, inclusive a água. A água, conforme discutido por autores como Moreno, Tozo e Salgado (2011), Oliveira (2016) e Moraes (2016), é a principal matéria-prima para a indústria farmacêutica, sendo utilizada nos processos de manipulação, de forma direta ou indireta, e em outras etapas do processo produtivo, como também na limpeza de equipamentos, vidrarias e instalações.

A Farmacopéia Brasileira, definida como o código Oficial Farmacêutico do País, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (BRASIL, 2010), salienta que a água no setor farmacêutico é indispensável visto que é empregada em diferentes etapas do processo produtivo das formulações.

As águas de fornecimento público são tratadas normalmente com cloro, não atingindo o grau de desinfecção e pureza requerido pela indústria farmacêutica, pois o modelo de potabilidade destas águas se baseia pelo nível de bactérias do tipo coliformes de ascendência fecal, enquanto que a indústria farmacêutica solicita a carência total de quaisquer microrganismos, além de níveis reduzidos e ausência de cloro e outros constituintes, como ferro, magnésio e cálcio (FREITAS, 2013).

Para garantir a qualidade da água e sua eficácia na indústria farmacêutica, devem ser seguidas as definições da Farmacopeia (BRASIL, 2010) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013). Assim, a qualidade da água utilizada nas formulações deve ser analisada e monitorada continuamente, pois não pode conter substâncias nocivas ou impurezas, as quais comprometam a qualidade

dos medicamentos e cosméticos produzidos. De acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2010), a escolha do sistema e o método de purificação da água para fins farmacêuticos dependerá da finalidade e o emprego que será destinada, a fim de atender ao grau de pureza estabelecido. Assim, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013), estabelece que o método de purificação da água deve ser apropriado à qualidade da água requerida.

A água potável deve ser submetida a diferentes processos de purificação para uso farmacêutico. Estes processos podem envolver etapas de deionização, destilação, filtração, ultrafiltração, osmose reversa, procedimentos com carvão ativado e outros, cuja a escolha vai depender do grau de pureza desejado e da finalidade de uso (MORAES, 2016).

Entende-se desta forma que é imprescindível que haja a validação da água que será utilizada no processo de produção, a fim de garantir que a água atenda às especificações. De acordo com a Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2007), a farmácia de manipulação é responsável pela qualidade das preparações magistrais e oficinais que manipula, tornando-se indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo de manipulação, de modo a garantir ao paciente/cliente um produto com qualidade, seguro e eficaz.

Esta Monografia de Curso de Especialização surgiu a partir da curiosidade da autora, durante a execução das suas atividades profissionais em uma Farmácia de Manipulação na cidade de Bagé-RS. O emprego da água em diferentes situações na rotina de trabalho na Farmácia de Manipulação, trouxe a dúvida sobre as formas mais adequadas para a sua preparação e purificação, aliado aos conhecimentos na área de Química da autora. Deste modo, a autora sentiu-se cativada a pesquisar e estudar esta temática, visto que ao iniciar esta pesquisa, deparou-se com inúmeras informações e tecnologias novas, que a desafiaram a entender na prática, os processos de purificação da água, que a encantaram. Entendeu-se o quanto é importante o cuidado, a atenção e a manipulação correta da matéria-prima, visto que as formulações são voltadas para a saúde e o bem estar das pessoas, e qualquer deslize durante este percurso pode ser fatal. Portanto, esta Monografia propõe o estudo dos processos de purificação da água para uso na indústria farmacêutica, e sua comparação com a prática de purificação de água realizada nas empresas do setor farmacêutico de Bagé.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar os processos de purificação da água para uso na indústria farmacêutica disponíveis na literatura e comparar com empresas do setor farmacêutico do município de Bagé-RS.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar a revisão bibliográfica sobre a indústria farmacêutica, o uso e os processos de purificação da água para fins farmacêuticos, e seus níveis de qualidade;
- Pesquisar a legislação envolvida na determinação dos padrões de qualidade da água para a indústria farmacêutica;
- Realizar pesquisa sobre processos de purificação de águas empregados na prática, em farmácias de manipulação e laboratórios farmacêuticos brasileiros;
- Conhecer a rotina e o processo de purificação da água em farmácias de manipulação do município de Bagé, por meio de pesquisa de campo;
- Comparar e avaliar o processo de purificação da água realizado nas empresas de Bagé, considerando as pesquisas bibliográficas realizadas no tema e os casos práticos apresentados.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo esclarece ao leitor sobre os tópicos fundamentais envolvendo a indústria farmacêutica, a qualidade da água e seus métodos de purificação para uso farmacêutico, além da legislação sobre padrões de qualidade da água para este fim.

3.1 A Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica surgiu após a Segunda Guerra Mundial, que iniciou na primeira metade do século XX, com a descoberta da penicilina e sua entrada na terapêutica médica em escala industrial, durante a segunda Revolução Industrial, no século XIX (PINTO; BARRETO, 2013).

A indústria farmacêutica caracteriza-se por envolver a fabricação de diversas substâncias químicas farmacologicamente ativas. Tais substâncias são obtidas por síntese química, utilizadas na preparação e manipulação de uma série diversa de medicamentos (FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DO PARANÁ, 2015).

Deste modo, o segmento farmacêutico:

Transforma, em um primeiro passo, intermediários químicos e extratos vegetais em princípios ativos, denominados farmoquímicos, os quais, em seguida, são convertidos em medicamentos finais para o tratamento e prevenção de doenças no ser humano. Também é possível a obtenção de medicamentos pela rota biotecnológica, alternativa que ganha destaque no mercado farmacêutico mundial e, aos poucos, substitui o método já consolidado de desenvolvimento de novos processos de síntese química de farmoquímicos. (CAPANEMA, 2006, p. 195).

De acordo com a Federação das Indústrias do Estado do Paraná (2015), os medicamentos podem ser retirados pela extração de farmoquímicos de origem vegetal, animal e biotecnológica. Este ramo industrial é bastante amplo, compreendendo a fabricação de especialidades farmacêuticas (alopáticas e homeopáticas), inseridas nas seguintes classes terapêuticas: medicamentos sistêmicos específicos, agentes hematológicos, medicamentos dermatológicos, hormônios, e soluções hospitalares.

A indústria farmacêutica é dedicada à pesquisa e constante especialização, visto que sua cadeia produtiva exige conhecimentos em constante evolução, e elevado nível de qualidade e segurança à saúde. Moreira (2017), cita que a indústria

farmacêutica assume nos últimos anos um papel importante na economia, e busca cada vez mais se destacar no mercado mundial, mesmo enfrentando desafios.

Para a Federação das Indústrias do Estado do Paraná (2015):

Os medicamentos são classificados em produtos éticos e não éticos. Os éticos são aqueles medicamentos vendidos por meio de receita médica, que tem sua propaganda e promoções dirigidas fundamentalmente aos profissionais da área da saúde, por meio de publicações especializadas e eventos, em decorrência das restrições do uso dos tradicionais meios de propaganda de massa determinadas pela ANVISA. (FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DO PARANÁ, 2015, p. 1).

Para Capanema (2006), a indústria farmacêutica mundial é composta por mais de 10.000 empresas, sendo os Estados Unidos o maior produtor deste mercado.

Segundo Brandão (2015, p. 26), “[...] a indústria farmacêutica oscila entre o primeiro e quarto lugar das principais atividades lucrativas no mundo, nos últimos anos, competindo somente com os grandes bancos internacionais”. As onze maiores empresas mundiais do ramo farmacêutico obtiveram juntas 711 bilhões de dólares de lucro ao longo dos dez anos compreendidos entre 2003 e 2013 (Quadro 1).

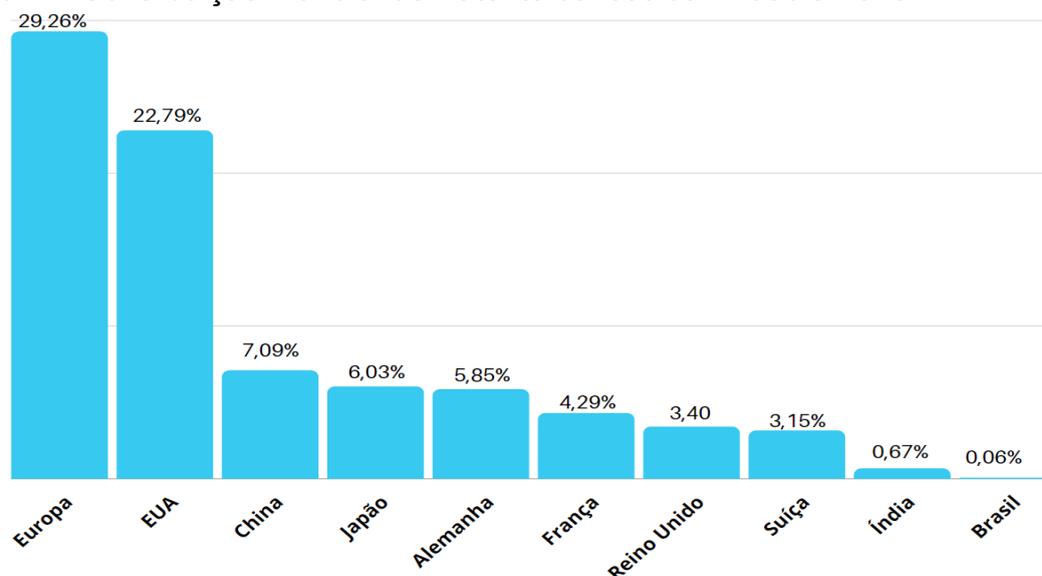
Quadro 1 – Lucro das onze maiores indústrias farmacêuticas do mundo

Indústria Farmacêutica	Lucro obtido (bilhões de Dólares)
Johnson & Johnson	105,8
Pfizer	100,4
Novartis	83,1
Merck	59,1
Roche	73,3
Sanofi Aventis	57,7
GlaxoSmithKline	77,8
Abbott Laboratories	40,6
Astrazeneca	58,9
Eli Lilly	27,7
Bristol Myers Squibb	27,0

Fonte: Adaptado de Brandão (2015)

A Figura 1 foi elaborada a partir dos estudos do Departamento de Educação de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ (2018). Buscou-se ilustrar a contribuição mundial de Patentes concedidas, em porcentagem, de alguns países, considerando o período entre 1996-2013. Nota-se que a Europa e os Estados Unidos detêm as maiores fatias do mercado, e constituem os inovadores no setor.

Figura 1 – Contribuição mundial de Patente concedida - 1996 a 2013



Fonte: Autora (2021)

A indústria farmacêutica, segundo Reis *et al.* (2017), é tradicionalmente classificada na literatura como baseada em ciência e inovação, e sua dinâmica é função direta do investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D).

O Departamento de Educação de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ (2018), esclarece tal conceito ao salientar que:

Pode-se considerar que dentre os mais diferentes setores industriais, o setor farmacêutico é um dos mais inovadores, e por conta disso há a necessidade dos altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para a busca de novos fármacos. Em contrapartida, este setor também é um dos mais rentáveis em escala global, e, por isso, é dos mais competitivos. Esta competição por aumento da rentabilidade vem levando as grandes multinacionais do setor a sucessivas fusões e/ou a adquirirem empresas menores, por isso diz-se que este setor é um oligopólio¹. (DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO DE FARMANGUINHOS DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ, 2018, p. 1).

¹ É um sistema que faz parte da economia política que caracteriza um mercado onde existem poucos vendedores para muitos compradores. (DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO DE FARMANGUINHOS DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ, 2018, p. 1).

Desta forma, as empresas globais investem, em média 12% a 16% de seu faturamento em P&D e estão localizadas principalmente nos Estados Unidos, na Europa e no Japão, alcançando em 2015 cerca de US\$ 1 trilhão (Reis *et al.*, 2017).

A Federação das Indústrias do Estado do Paraná (2015), contribui ainda mais com este estudo ao apresentar que os principais custos de produção de medicamentos envolvem: farmoquímicos (matéria-prima), embalagens, logística de distribuição, propaganda e mão-de-obra (15% do custo total). Ainda segundo o referencial citado, esse setor é oligopolizado em termos mundiais, pois 9 empresas controlam 40% do mercado, e as 15 maiores empresas respondem por mais de 53% do mercado mundial. Mesmo com um grande número de laboratórios, estes também são focos mundiais, já que os laboratórios estrangeiros correspondem a 55% das vendas.

3.1.2 A Indústria Farmacêutica no Brasil

No Brasil, os primeiros grandes laboratórios de pesquisa, que realizavam pesquisas básicas e na área de biologia, são relatados como sendo o Instituto Bacteriológico (1892), o Instituto Vacinogênico (1892), o Instituto Butantan (1899), o Instituto Soroterápico Federal de Manguinhos (1900) e o Instituto Biológico (1927), conforme documento da Fundação Oswaldo Cruz (2018).

Na década de 30, a produção nacional limitava-se à manipulação de substâncias de origem animal e vegetal e dependia de matérias-primas importadas. Entre as décadas de 40 e 50, ocorreu a abertura do mercado nacional às empresas estrangeiras, com maior experiência no setor farmacêutico e recursos financeiros. A partir de 1960, o Brasil contava com empresas distribuidoras, importadoras e laboratórios, no ramo farmacêutico. Medicamentos chamados de similares passaram a ser fornecidos por empresas nacionais, os quais apresentavam a mesma ação da droga original por um menor custo. Para o desenvolvimento deste tipo de medicamento, a estratégia dos laboratórios era praticar a engenharia reversa, isto é, reproduzir os medicamentos fabricados pelas empresas inovadoras estrangeiras (TEIXEIRA, 2014).

No final da década de 90, a abertura comercial e a estabilização econômica do País induziram mudanças no sistema regulatório da indústria farmacêutica,

lançando o chamado medicamento genérico. Além disso, as exigências dos testes de bioequivalência e biodisponibilidade, bem como as certificações de qualidade na produção induziram as empresas farmacêuticas nacionais a modernizar sua produção (TEIXEIRA, 2014).

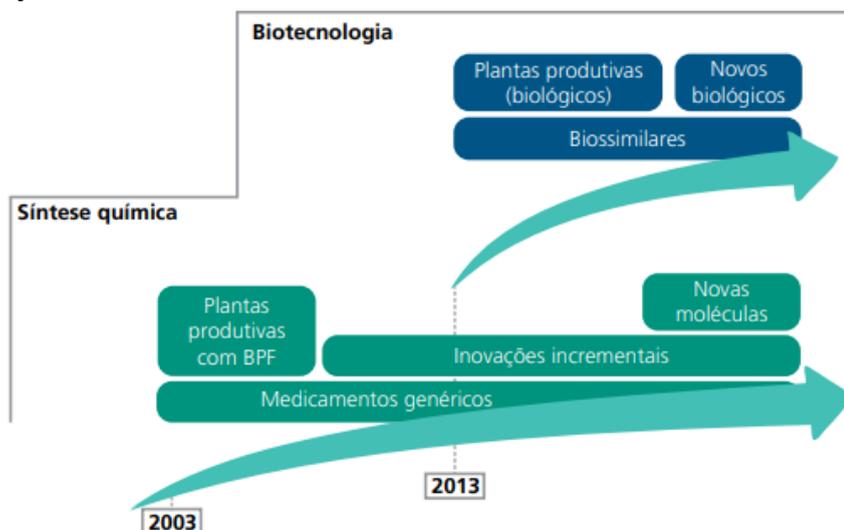
O comportamento da indústria farmacêutica nacional nos últimos anos foi impactado frente a alguns fatores. De acordo com Capanema (2006), estão entre esses fatores, a desvalorização cambial, no período de 1999 a setembro de 2004, com reflexo nas importações e conseqüente aumento nos custos do setor, e a entrada dos medicamentos genéricos, dando origem a um novo segmento no mercado farmacêutico brasileiro, com padrão de concorrência completamente distinto do praticado pelo segmento conhecido por “drogas de marca”.

Para a indústria brasileira a regulação dos medicamentos genéricos em 1999:

Proporcionou uma grande oportunidade para o crescimento. Além de incorporar competências de desenvolvimento farmacêutico e de formulação, o ciclo dos genéricos foi importante para a formação de empresas nacionais capitalizadas e com força financeira. Entre 2004 e 2014, a participação das empresas nacionais no mercado passou de 33% para mais de 55% no varejo farmacêutico. (REIS *et al.*, 2017, p. 141).

A Figura 2 sistematiza a trajetória percorrida até 2017 e a visão de futuro do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social - BNDES para a indústria farmacêutica. No início dos anos 2000, a indústria farmacêutica brasileira passou por um ciclo de investimentos dedicado à adequação de suas plantas produtivas a padrões internacionais, chamadas Boas Práticas de Fabricação (BPF), e à internalização de competências associadas ao desenvolvimento dos medicamentos genéricos (REIS *et al.*, 2017). A inovação tecnológica e a pesquisa avançada lançam novas fórmulas e produtos, no mercado farmacêutico, alavancando seu sucesso.

Figura 2 – Trajetória do setor farmacêutico brasileiro



Fonte: Reis *et al.* (2017, p. 143)

No ano de 2018 o Brasil ocupava a 8ª posição no ranking mundial do mercado farmacêutico. A expectativa é alcançar a 5ª colocação até 2023, segundo dados da INTERFARMA (2020). Um fator que permite essa previsão é o aumento da expectativa de vida do brasileiro, projetada para uma população de aproximadamente 60 milhões de idosos em 2050. Considerando que a partir dos 65 anos, a tendência das pessoas desenvolverem doenças crônicas é elevada, aumenta a necessidade do uso de medicamentos.

3.2 A Água na Indústria Farmacêutica

Na indústria farmacêutica, existe uma grande responsabilidade em garantir a segurança da saúde dos consumidores, visto que qualquer erro na manipulação das formulações pode ser fatal. Deste modo, toda matéria-prima utilizada deve ser extremamente analisada e segura, inclusive a água.

A água no setor farmacêutico é indispensável visto que, segundo a Farmacopeia Brasileira, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2010 (BRASIL, 2010), é empregada em diferentes etapas do processo produtivo, como na síntese de fármacos, na formulação e preparação de medicamentos e até em atividades corriqueiras como limpeza de vidrarias e equipamentos. Deste modo, deve ser entendido que mesmo a água sendo considerada potável e própria para consumo, a mesma ainda possui em sua composição, substâncias que podem comprometer as propriedades dos medicamentos. Portanto, esta matéria-prima deve

ser adequadamente tratada, tanto para a produção das fórmulas como para a higienização das máquinas e materiais utilizados durante manipulação dos produtos.

Tais apontamentos respaldam as ideias de Moreno, Tozo e Salgado (2011), ao apresentarem que a qualidade exigida em água potável ainda inviabiliza o seu uso para fins farmacêuticos. Assim, quando for utilizada como componente de preparações farmacêuticas deve passar por um, ou mesmo uma combinação de processos de purificação, de acordo com os requisitos obrigatórios exigidos para água purificada. Para isso, segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), a qualidade da água ou a eficácia do seu tratamento deve ser demonstrado pelo controle de qualidade, através de análises físicas, químicas e microbiológicas. Desta maneira, é imprescindível que os processos de purificação sejam realizados a fim de eliminar não apenas microrganismos, visto que o tratamento da água potável se baseia na eliminação de coliformes.

3.2.1 Tipos de Água para a Indústria Farmacêutica

A água na indústria farmacêutica apresenta, segundo Moreira (2017), grande empregabilidade visto que pode ser utilizada como ingrediente, reagente e veículo da fórmula. No Brasil, a Farmacopeia (BRASIL, 2010), reconhece a existência de três tipos de água para o uso farmacêutico, que são definidas como a água purificada, água para injetáveis, e água ultrapurificada, os demais tipos de água são derivados dessas. A seguir, serão apresentados os tipos e definições de água utilizadas na indústria farmacêutica, contemplando suas características.

3.2.1.1 Água Potável

A água potável, segundo a Farmacopeia (BRASIL, 2010) e Freitas (2013), é considerada o ponto de partida para a purificação da água na indústria farmacêutica, visto que é a matéria-prima para a produção de outros tipos de água, sendo ela empregada.

A água potável é normalmente empregada nas etapas iniciais de procedimentos de limpeza e como fonte de obtenção de água de mais alto grau de pureza. Pode ser utilizada, também, na climatização térmica de alguns aparatos e na síntese de ingredientes intermediários da indústria farmacêutica. (BRASIL, 2010, p. 392).

A potabilidade da água no Brasil é de competência do Ministério da Saúde (MS), primeiramente a Portaria nº 2914/2011 no Artigo 7 salientava que por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) devia-se:

I - promover e acompanhar a vigilância da qualidade da água para consumo humano, em articulação com as Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios e respectivos responsáveis pelo controle da qualidade da água; II - estabelecer ações especificadas no Programa Nacional de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (VIGIAGUA); III - estabelecer as ações próprias dos laboratórios de saúde pública, especificadas na Seção V desta Portaria; IV - estabelecer diretrizes da vigilância da qualidade da água para consumo humano a serem implementadas pelos Estados, Distrito Federal e Municípios, respeitados os princípios do SUS (Sistema Único de Saúde); V - estabelecer prioridades, objetivos, metas e indicadores de vigilância da qualidade da água para consumo humano a serem pactuados na Comissão Intergestores Tripartite; VI - executar ações de vigilância da qualidade da água para consumo humano, de forma complementar à atuação dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. (BRASIL, 2011, p. 1).

Atualmente, o Ministério da Saúde segue a Portaria nº 5, de 28 de setembro de 2017 (BRASIL, 2017), conhecida como a Portaria da Consolidação, para dispor sobre o tratamento da água e sua potabilidade. O sistema de tratamento de água é considerado uma instalação composta por um conjunto de obras civis, materiais e equipamentos, desde a zona de captação até as ligações prediais, destinada à produção e ao fornecimento coletivo de água potável, por meio de rede de distribuição.

Desta maneira, entende-se que a água potável deve estar em conformidade com os limites permitidos para os parâmetros físicos, químicos e microbiológicos. Segundo a Companhia Riograndense de Saneamento – Corsan (2021), sediada em Porto Alegre, a partir da Lei Estadual nº 5.167/1965 (RIO GRANDE DO SUL, 1965), apresenta que as Estações de Tratamento de Água (ETA) foram criadas para remover os contaminantes presentes nas águas das fontes de abastecimento por meio de uma combinação de processos e de operações de tratamento. No Quadro 2, segundo as informações da Companhia Riograndense de Saneamento (2021) e da Lei Estadual nº 5.167/1965 (RIO GRANDE DO SUL, 1965), são apresentadas as etapas empregadas para o tratamento de água para o consumo humano no Rio Grande do Sul.

Quadro 2 – Etapas para o tratamento de água potável no Rio Grande do Sul

Captação	Retirada de água bruta do manancial.
Adução	Caminho percorrido pela água bruta até a Estação de Tratamento de Água.
Mistura rápida	Adição de coagulante para remoção das impurezas.
Floculação	Aglutinação das impurezas.
Decantação	Sedimentação dos flocos de impurezas no fundo de um tanque.
Filtração	Retenção dos flocos menores em camadas filtrantes.
Desinfecção	Adição de cloro para eliminação de microrganismos patogênicos.
Fluoretação	Adição de flúor para prevenção de cárie dentária.
Bombeamento	Bombeamento para as redes e reservatórios de distribuição.

Fonte: Adaptado de Companhia Riograndense de Saneamento (2021); Rio Grande do Sul (1965)

Entende-se desse modo que é necessário um controle rigoroso frente à potabilidade da água bem como a manutenção de conformidade dos parâmetros de potabilidade da água que são fundamentais (BRASIL, 2010). No Quadro 3 são sintetizadas algumas especificações importantes da água potável conforme o Ministério da Saúde, Portaria da Consolidação nº 5 (BRASIL, 2017).

Quadro 3 – Principais especificações da água potável

Tipo de Água	Água potável.
Característica	Obtida de mananciais ou da rede de distribuição pública.
Parâmetros críticos sugeridos	Possui legislação específica do Ministério da Saúde Portaria da Consolidação nº 5/2017 (BRASIL, 2017).
pH	6,0 a 9,5
Coliformes totais	Ausente em 100 mL.
Exemplos de especificação	Consumo humano, fonte de alimentação de sistemas de tratamento e produção, limpeza em geral.

Fonte: Adaptado de Brasil (2017)

No Quadro 4 são apresentados alguns parâmetros para o padrão de potabilidade da água referentes a algumas substâncias químicas que representam risco à saúde, segundo a Portaria da Consolidação nº 5 (BRASIL, 2017).

Quadro 4 – Padrão de potabilidade referente a algumas substâncias químicas

Parâmetro	Unidade	VMP (Valor Máximo Permitido)
Arsênio	mg/L	0,01
Antimônio	mg/L	0,005
Mercúrio	mg/L	0,001
Cádmio	mg/L	0,005
Cromo	mg/L	0,005
Chumbo	mg/L	0,01

Fonte: Adaptado de Brasil (2017)

A Portaria da Consolidação (BRASIL, 2017), determina alguns parâmetros organolépticos de qualidade que devem ser seguidos para que a água seja própria para o consumo humano. No Quadro 5 são apresentados estes parâmetros.

Quadro 5 – Padrão organoléptico de potabilidade

Parâmetro	Unidade	VMP (Valor Máximo Permitido)
Cor aparente	uH ²	15
Dureza total	mg/L	500
Ferro	mg/L	0,3
Gosto e Odor	Intensidade ³	6
Manganês	mg/L	0,1
Sólidos Dissolvidos Totais	mg/L	1000
Turbidez	uT ⁴	5
Zinco	mg/L	5

Fonte: Adaptado de Brasil (2017)

² Unidade Hazen (mgPt-Co/L)

³ Intensidade máxima de percepção para característica de gosto e odor com exceção do cloro livre

⁴ Unidade de turbidez

3.2.1.2 Água Purificada

A água purificada segundo Moreira (2017), é uma classe de água com maior empregabilidade industrial pois é utilizada para sintetizar fármacos nas formulações e produção dos medicamentos. Esse tipo de água, também é utilizada em laboratórios de ensaios e diagnósticos e demais aplicações ligadas à área da saúde, englobando a limpeza de instrumentos e aparelhos.

De acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2010), a água purificada é obtida a partir da água potável ou da água reagente e deve atender às especificações definidas. Para Moreno, Tozo e Salgado (2011):

A necessidade de purificação decorre da presença de contaminantes inorgânicos e orgânicos na água de alimentação (água potável), que são decorrentes da sua fonte e da sua exposição ao meio ambiente, até chegar ao ponto de consumo. Em função desses aspectos, a água purificada que é usada na produção de medicamentos e outros produtos para a saúde deve apresentar considerável grau de pureza, a fim de garantir a qualidade dos produtos nos quais é utilizada. (MORENO; TOZO; SALGADO, 2011, p. 69).

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

De acordo com Moraes (2016), várias técnicas ou sequência de técnicas podem ser usadas para a produção de água purificada, desde que seja devidamente validada, sendo elas: troca iônica, osmose reversa, ultrafiltração e ou processos de eletrodeionização e destilação.

No Quadro 6 são resumidas as características químicas e físicas que a água purificada deve conter, de acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2010) e a legislação vigente do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

Quadro 6 – Especificação da água purificada

Tipo de Água	Água purificada.
Característica	Níveis variáveis de contaminação orgânica e bacteriana. Exige cuidados de forma a evitar a contaminação química e microbiológica. Pode ser obtida por osmose reversa ou por uma combinação de técnicas de purificação a partir da água potável ou reagente.
Parâmetros críticos sugeridos	Condutividade elétrica: 0,1 a 1,3 mS/cm a 25,0°C ± 0,5°C; Carbono Orgânico Total (COT): < 0,50 mg/L; Contagem total de bactérias: < 100 UFC/mL; Ausência de Pseudomonas e outros patogênicos.
pH	5,0 a 7,0
Coliformes totais	Ausência
Exemplos de especificação	Produção de medicamentos e cosméticos em geral, farmácias, lavagem de material, preparo de soluções reagentes, meios de cultura, tampões, diluições, microbiologia em geral, análises clínicas, técnicas por Elisa (baseia-se em reações antígeno-anticorpo detectáveis por meio de reações enzimáticas), radioimunoensaio, aplicações diversas na maioria dos laboratórios, principalmente em análises qualitativas ou quantitativas menos exigentes, e em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Fonte: Adaptado de Brasil (2010); Brasil (2017)

3.2.1.3 Água para Injetáveis

A água para injetáveis é a classe de mais alta pureza utilizada na indústria farmacêutica e é empregada na fabricação de produtos parenterais de pequeno e grande volume, sendo esses produtos estéreis e produtos que exijam o controle de endotoxinas (MORAES, 2016; COSTA; MORAIS, 2015).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (BRASIL, 2013):

No planejamento de construção de um sistema de produção de água para injetáveis devem ser consideradas a tecnologia apropriada envolvida no processo; a qualidade da água de alimentação; a especificação exigida de qualidade da água; a otimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar frequentes reinícios e paradas do sistema; e as funções de descarga e esvaziamento. (BRASIL, 2013, p. 11).

Freitas (2013), corrobora com o estudo ao citar que a água para injetáveis conta com um sistema de obtenção rigoroso, pois não permite contaminação microbiológica e de endotoxinas. Alternativamente, ainda de acordo com o autor, a água purificada para injetáveis também pode ser obtida por processo equivalente ou superior à destilação para a remoção de contaminantes físicos, químicos e de microrganismos.

No Quadro 7 são apresentadas as características químicas e físicas gerais que a água para injetáveis deve conter, de acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2010), e a legislação vigente do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

Quadro 7 – Especificação da água para injetáveis

Tipo de Água	Água para injetáveis.
Característica	Água purificada tratada por destilação ou processo similar.
Parâmetros críticos sugeridos	Atende aos requisitos químicos da água purificada e exige controle de endotoxina, partículas e esterilidade. Contagem microbiológica: < 10 UFC/100 mL; Endotoxinas: < 0,25 UI de endotoxina/mL; COT: < 0,50 mg/L.
pH	5,0 a 7,0
Coliformes totais	Ausente
Exemplos de especificação	Como veículo ou solvente de injetáveis, fabricação de princípios ativos de uso parenteral, lavagem final de equipamentos, tubulações e recipientes usados em preparações parenterais. Usada como diluente de preparações parenterais.

Fonte: Adaptado de Brasil (2010); Brasil (2017)

3.2.1.4 Água Ultrapurificada

A água ultrapurificada é utilizada em laboratórios de ensaio para fazer a diluição de substâncias de referências e no controle de qualidade. Sua utilização se dá também em análises quantitativas de baixos teores de analito e é essencial para a obtenção de resultados analíticos precisos. Outros exemplos de aplicação da água ultrapurificada são: análises de resíduos, dentre eles os traços de elementos minerais, endotoxinas, preparações de calibradores, controles, substância química de referência, espectrometria de absorção atômica em geral (BRASIL, 2010).

Esta classe de água é usada para a limpeza de equipamentos e utensílios que entram em contato direto com os produtos. De acordo com Freitas (2013), a água ultrapurificada:

Possui baixa concentração iônica, baixa carga microbiana e baixo nível de carbono orgânico total (COT), sendo requerida em aplicações mais exigentes, principalmente em laboratórios de ensaios para diluição de substâncias de referência e na limpeza final de equipamentos e utensílios utilizados em processos que entrem em contato direto com a amostra. (FREITAS, 2013, p. 5).

Assim, o uso deste tipo de água é essencial para a obtenção de resultados analíticos precisos e de extrema confiabilidade. No Quadro 8 são sintetizadas as características químicas e físicas gerais que a água ultrapurificada deve conter, de acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2010), e a legislação vigente do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

Quadro 8 – Especificação da água ultrapurificada

Tipo de Água	Água ultrapurificada.
Característica	Para análises que exigem mínima interferência e máxima precisão e exatidão. Baixa concentração iônica, baixa carga microbiana e baixo nível de carbono orgânico total.
Parâmetros críticos sugeridos	Condutividade elétrica: 0,055 a 0,1 mS/cm a 25,0°C ± 0,5°C; COT: < 0,05 mg/L (alguns casos < 0,003 mg/L); Contagem total de mesófilos: < 1 UFC/100mL.
pH	5 a 6
Coliformes totais	Ausente
Exemplos de especificação	Dosagem de resíduos minerais ou orgânicos, endotoxinas, preparações de calibradores, controles e substâncias químicas de referência (SQR), espectrometria de absorção atômica, espectrometria de emissão óptica com plasma (ICP/IOS), espectrometria de massa (ICP/MS), procedimentos enzimáticos, cromatografia a gás, CLAE (ppm ou ppb), biologia molecular e cultivo celular. Eventualmente em preparações farmacêuticas que requeiram água de alta pureza.

Fonte: Adaptado de Brasil (2010); Brasil (2017)

3.2.2 Processos de Purificação de Água para a Indústria Farmacêutica

A escolha do sistema e método de purificação da água para fins farmacêuticos dependerá da finalidade e emprego que será destinada a fim de atender ao grau de pureza estabelecido (BRASIL, 2010).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (BRASIL, 2013):

O processo de purificação da água para uso farmacêutico é baseado na eliminação de impurezas físico-químicas, biológicas e microbianas até se obterem níveis preestabelecidos em compêndios oficiais aprovados pelas autoridades sanitárias. (BRASIL, 2013, p. 5).

Para tanto, os processos de purificação devem garantir que as especificações sejam atendidas, mantidas e controladas adequadamente e segundo a Farmacopeia (BRASIL, 2010), deve-se assegurar que o sistema utilizado apresenta desempenho adequado e capacidade para fornecer água com o nível de qualidade estabelecido, para atender aos parâmetros especificados na legislação correspondente.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013), relata que o método de purificação da água, ou seja, a sequência de etapas de purificação, deve ser apropriado à qualidade da água requerida.

Entre os principais métodos utilizados na purificação de água na indústria farmacêutica de acordo com Moraes (2016), estão a destilação, filtração, ultrafiltração, osmose reversa, troca iônica, e adsorção por carvão ativado.

3.2.2.1 Destilação

O processo de destilação é o processo mais antigo de purificação, em que a água é submetida a uma mudança de fase, sendo levada do estado líquido ao estado de vapor passando por uma coluna de evaporação e liberando a maioria dos seus contaminantes, e volta à forma líquida quando encontra a superfície fria de um condensador (MORAES, 2016).

Matos (2015), descreve que a destilação é uma operação unitária capaz de separar os componentes de uma mistura homogênea sendo que para tal ação é fundamental que os componentes apresentem diferentes pontos de ebulição, já que

o princípio da separação é a energia térmica para promover mudança de estado físico.

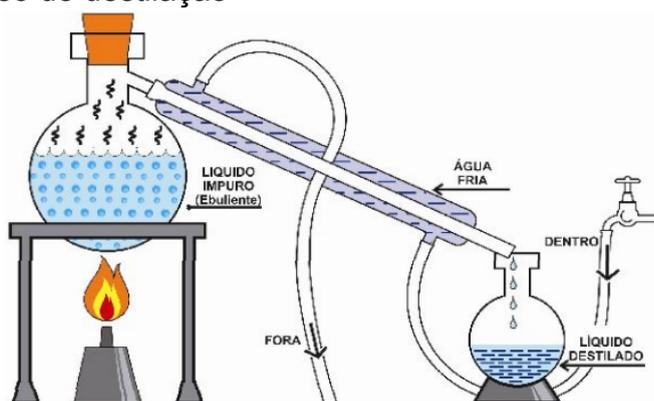
Para Foust *et al.* (1982), na destilação a separação dos constituintes do fluido está baseada nas diferenças de volatilidade.

Segundo os estudos de Matos (2015), a destilação dependente da temperatura:

[...] deve ser acompanhada com o uso de um termômetro. Esse dispositivo deve ser colocado com a sua parte sensível ao calor na saída do vapor para o condensador. O condensador é responsável por transformar o vapor das substâncias em líquido, já que esse vapor é resfriado através das paredes frias do condensador. Existem diferentes modelos de condensadores, mas os mais utilizados são o condensador de bolas (condensador de Allihn), o condensador de serpentina e o condensador de Liebig. (MATOS, 2015, p. 120).

Conforme demonstrado na Figura 3, os gases dissolvidos, que apresentem um ponto de ebulição maior do que o da água e partículas, ficarão retidos no recipiente inicial, não sendo transportados com o vapor. Da mesma forma, gases que apresentem ponto de ebulição inferior ao da água, podem ser eliminados antes que a água atinja seu ponto de ebulição (LORENZO *et al.*, 2018).

Figura 3 – Processo de destilação



Fonte: Lorenzo *et al.* (2018, p. 1082)

Segundo os apontamentos de Macêdo (2001), a destilação é utilizada para a eliminação de contaminantes. Esta técnica remove bactérias e partículas, mas não elimina substâncias inorgânicas e demanda grande consumo de energia.

3.2.2.2 Filtração

O método de filtração é um dos procedimentos mais simples utilizados na indústria para a remoção de partículas físicas presentes na água.

A filtração conforme explicado por Matos (2015), é uma operação unitária⁵ que consiste na separação de materiais sólidos contidos em um fluido. Esse fluido, de acordo com a autora, pode ser líquido ou gasoso, podendo atravessar uma membrana porosa e permeável.

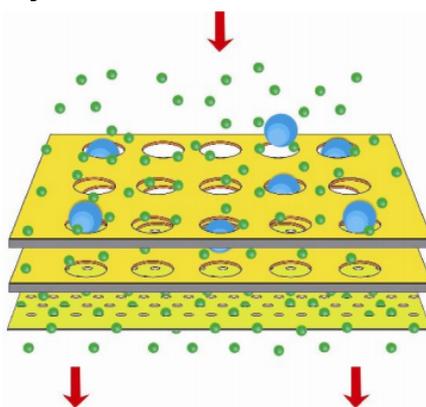
A passagem do fluido pela membrana ocorre em razão da diferença de pressão entre os meios em contato com ela. Portanto, a filtração pode se dar pela ação da gravidade devido à existência de uma coluna hidrostática ou por uma diferença de pressão considerável, acelerando a filtração. Isso pode ser obtido com sobrepressão à suspensão da mistura, com vácuo no reservatório do filtrado ou com força centrífuga. No entanto, o princípio da filtração será sempre o mesmo, independentemente da forma como se procede, com uma mistura devendo passar por um material poroso, conhecido como filtro. (MATOS, 2015, p. 93).

Lorenzo *et al.* (2018), corroboram com esta ideia ao apresentar que na filtração a água passa por algum material poroso de forma que as partículas fiquem retidas. Este método costuma ser utilizado em diversos pontos do sistema de purificação de água de maneira a proteger e prolongar a vida útil dos equipamentos seguintes, porém não remove material dissolvido. As impurezas insolúveis ficam retidas nos meios filtrantes.

A técnica de filtração determina o tamanho das partículas que são removidas, conforme o diâmetro dos poros dos filtros utilizados. Os filtros de celulose, muito comuns em sistemas de purificação, removem partículas suspensas (insolúveis) e microrganismos (MACÊDO, 2001). A Figura 4 explicita o método da filtração.

⁵ Em 1915, Arthur Little estabeleceu o conceito de “operação unitária”, segundo o qual um processo químico seria dividido em uma série de etapas que podem incluir: transferência de massa; transporte de sólidos e líquidos, destilação, filtração, cristalização, evaporação, secagem, etc. Cada uma das etapas sequenciais de uma linha de produção industrial é, portanto, uma operação unitária (FOUST *et al.*, 1982, p. 4).

Figura 4 – Processo de filtração



Fonte: Lorenzo *et al.* (2018, p. 1083)

3.2.2.3 Ultrafiltração

A ultrafiltração é um tipo específico de filtração, sendo um método de purificação de água por membrana, empregada principalmente na remoção de endotoxinas. Neste processo, de acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2010):

A ultrafiltração é realizada utilizando-se uma membrana especial com a propriedade de reter moléculas conforme o seu peso molecular e estereoquímica. Denomina-se de Corte Nominal de Peso Molecular “cut off” a faixa utilizada para a separação das partículas, caracterizado pelo tamanho do peso molecular. Na remoção de endotoxinas são utilizados filtros na faixa de 10.000 Da, que retêm moléculas com massa molecular, maior ou igual a 10.000 Da. (BRASIL, 2010, p. 396).

Este método pode ser empregado na etapa final ou intermediária do sistema de purificação, e por se tratar de uma tecnologia de membrana requer cuidados, como o pré-tratamento da água, a limpeza e a manutenção adequada do sistema.

A ultrafiltração é um processo eletro-mecânico ou mecânico para reter as partículas conforme o tamanho, forma e carga elétrica, através de uma membrana. Pode ser utilizado nos equipamentos de osmose reversa, com o objetivo de remover o material particulado e endotoxinas, em função da pequena porosidade de suas membranas (NATURALTEC, 2021). A Figura 5 retrata o método, ilustrando todos os níveis de processos de filtração, até atingir a ultrafiltração.

Figura 5 – Processo de ultrapurificação



Fonte: Adaptado de Naturaltec (2021)

3.2.2.4 Osmose Reversa

A osmose reversa é um tipo especial de filtração que utiliza uma membrana fina e semipermeável, na qual os poros da membrana permitem a passagem de moléculas de água e conseguem reter uma ampla variedade de contaminantes, microrganismos, endotoxinas, sólidos totais dissolvidos e compostos orgânicos (MORAES, 2016). A osmose reversa é comumente empregada na indústria farmacêutica.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013), a osmose reversa é o processo mais empregado como etapa final de tratamento para a produção da água purificada, pois ela é capaz de reduzir consideravelmente o risco de contaminação microbiana da água, além de ser de fácil operação e manutenção.

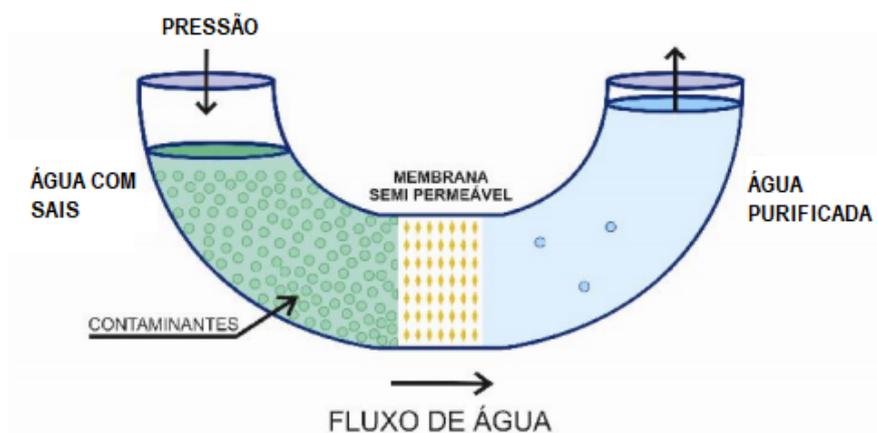
Lorenzo *et al.* (2018), apresentam que:

A osmose reversa é um processo no qual um solvente passa por uma membrana semipermeável, na direção do meio de menor pressão osmótica (com menor concentração de soluto, portanto, hipertônica) para o meio de maior pressão osmótica (com maior concentração de soluto, hipertônica) de modo a equalizar a concentração, tendendo à isotonia. Tal processo ocorre de forma natural e sem a necessidade de pressões externas. (LORENZO *et al.*, 2018, p. 8).

Industrialmente a osmose reversa 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 (Figura 6), de modo que a pressão osmótica e a concentração de sais se mantenham em nível aceitável para que o processo não seja interrompido (OLIVEIRA; PELEGRINI, 2011).

Figura 6 – Processo de osmose reversa



Fonte: Adaptado de Lorenzo *et al.* (2018, p. 1084)

O processo de osmose reversa é uma tecnologia presente no Brasil desde a década de 1980. É um processo capaz de reduzir cerca de 90 a 95% de sais dissolvidos na água potável. Os equipamentos de osmose reversa possuem membranas de poliamida e polissulfona. Atualmente, a indústria farmacêutica tem empregado equipamentos com a combinação tecnológica do sistema de osmose reversa e da eletrodeionização (troca iônica sem uso de regeneração química). Esta combinação retira parcialmente os sais da água de entrada pelo primeiro processo e em seguida realiza um polimento eletroquímico, através do segundo processo (COUTO, 2018).

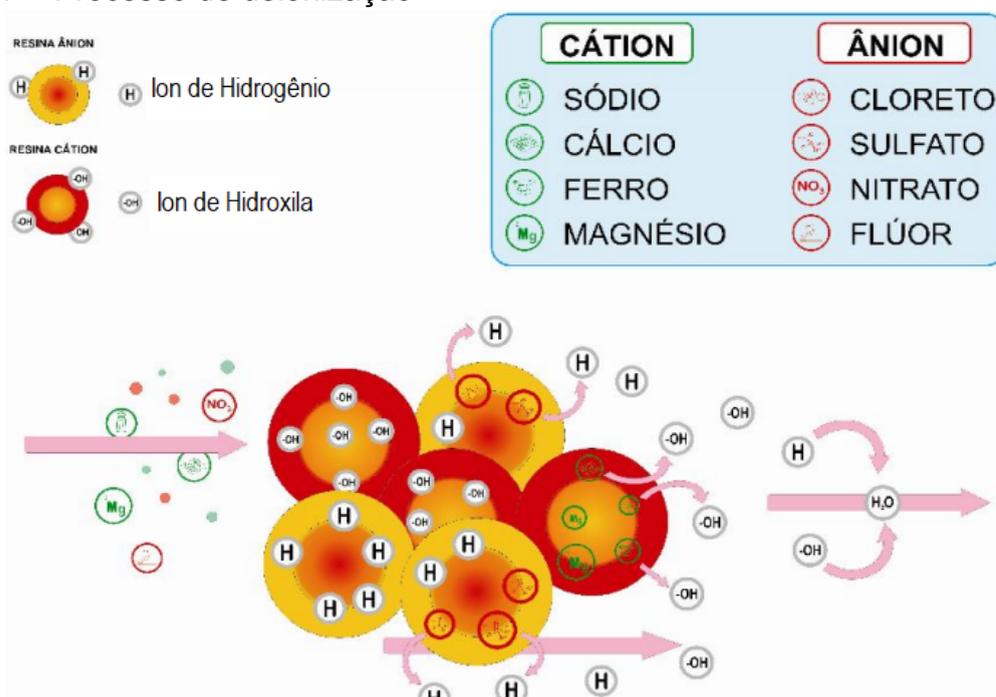
3.2.2.5 Troca Iônica

O processo de troca iônica é caracterizado como um método que remove íons pela passagem da água por pequenas esferas de resina eletricamente carregadas, o que vai permitir a troca seletiva de íons dissolvidos. Desta forma são trocados íons

de hidrogênio (H^+) pelos contaminantes catiônicos presentes, como íons hidroxila (OH^-), pelos contaminantes aniônicos presentes (LORENZO *et al.*, 2018).

A Farmacopeia (BRASIL, 2010), considera que a deionização é um processo de troca iônica, o qual como método isolado não produz água de alta pureza, pois pode ocorrer o desprendimento de pequenos fragmentos da resina, crescimento microbiano e baixa remoção de compostos orgânicos. A Figura 7 apresenta o referido processo.

Figura 7 – Processo de deionização



Fonte: Lorenzo *et al.* (2018, p. 1085)

As resinas trocadoras de íons e as peneiras moleculares são relativamente caras em comparação com materiais adsorventes, como o carvão ativado.

A diálise e a eletrodiálise envolvem a transferência de massa através de uma membrana, de uma fase para outra fase. As duas fases são completamente miscíveis, de modo que a membrana também serve para impedir a mistura das duas.

A eletrodeionização combina o processo de deionização com a eletrodiálise, que consiste de correntes atraindo os íons por meio de membranas. É amplamente utilizada para remoção de sais da água (COUTO, 2018). A eletrodeionização é uma tecnologia de tratamento de água acionada eletricamente que usa eletricidade, troca iônica e resina para remover espécies ionizadas da água. A combinação de resinas

e membranas de troca iônica é empregada para separar as impurezas iônicas para um fluxo de água residual, e obtendo uma água purificada.

À medida que as impurezas são descartadas através do sistema de água residual, seu acúmulo não esgota a resina e, portanto, prolonga a sua vida útil. Uma única unidade de eletrodeionização pode operar por muitos anos, antes que uma substituição seja necessária. Seu desenvolvimento e uso na purificação da água superaram algumas das limitações dos leitos de resina de troca iônica, como a saturação de resinas e a liberação de íons na água tratada (VEOLIA WATER TECHNOLOGIES, 2018).

3.2.2.6 Adsorção por Carvão Ativado

Foust *et al.* (1982), apresentam que a adsorção envolve a transferência de um constituinte de um fluido para a superfície de uma fase sólida. Em processos de purificação de água, Moraes (2016), relata o emprego do carvão ativado para adsorver materiais oxidantes e aditivos orgânicos de baixo peso molecular, como o cloro e as cloroaminas. Tais substâncias segundo o autor são removidas por adsorção em função de interações eletrostáticas e atrações fracas.

Para Freitas (2013), a passagem da água através de um leito de carvão ativado elimina o cloro contido (por formação de óxidos) e remove a matéria orgânica (por meio da adsorção). É comum a utilização de filtro de 1 μm após a passagem pelo carvão ativado, para a retenção de material particulado.

A Figura 8 demonstra a diferença do carvão comum para o carvão ativado, bem como a atuação por adsorção do carvão ativado.

Figura 8 – Carvão ativado e adsorção



Fonte: Adaptado de Láctea Científica (2017)

A adsorção pode ocorrer de duas maneiras: química ou física. A adsorção química ou quimissorção ocorre por meio de ligações químicas, principalmente covalentes, e a adsorção física ou fisissorção ocorre por meio de interações intermoleculares do tipo Van der Waals, como a força de dipolo induzido e a de dipolo permanente. Assim, o carvão ativado é usado para a purificação de águas com o objetivo de remover cor e odor por meio da adsorção (COUTO, 2018).

3.2.2.7 Oxidação com Ultravioleta

A oxidação com ultravioleta substitui o cloro, o ozônio e outros oxidantes na desinfecção da água, sendo empregada largamente como bactericida (CRUZ, 2016). A oxidação com ultravioleta ou foto oxidação emprega a radiação ultravioleta com o comprimento de onda de 254 nm para eliminar, principalmente, microrganismos da água, como vírus, bactérias, fungos, além de algas e protozoários. Também dissocia e ioniza certas substâncias orgânicas a 185 nm. O uso da radiação ultravioleta não altera as características físico-químicas da água (SHREVE; BRINK, 1980).

A oxidação com ultravioleta não é um processo de remoção de impurezas, mas de inativação da ação microbiana, portanto, este método deve ser empregado antes dos processos de remoção de partículas da água, para a posterior remoção das mesmas por deionização ou adsorção (BRAGA *et al.*, 2005).

A dosagem de radiação ultravioleta recomendada varia de acordo com a aplicação da água. Em geral, em água potável são aplicados níveis de cerca de 30 mW.s/cm² de radiação, de acordo com a Farmacopeia (BRASIL, 2010). A purificação da água por foto oxidação é mais efetiva quanto menor a carga de contaminantes presentes (CRUZ, 2016).

3.3 Legislação do Setor Farmacêutico

A Política Nacional de Medicamentos foi instituída pelo Ministério da Saúde através da Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998 (BRASIL, 1998), a qual propõe a inserção do medicamento genérico, a atualização permanente da Farmacopéia Brasileira e da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e ampliação do parque industrial farmacêutico brasileiro. Além da

Política Nacional de Medicamentos, as exigências dos testes de bioequivalência e biodisponibilidade, bem como as certificações de qualidade na produção, induziram as empresas farmacêuticas nacionais a procurar modernizar seus parques produtivos e a investir em qualidade (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2018).

3.3.1 Infraestrutura

A Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2007), dispõe sobre as “Boas Práticas de Manipulação e de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias”, e estabelece que as farmácias devem preencher os requisitos abaixo descritos e ser previamente aprovadas em inspeções sanitárias locais:

- a) Estar regularizada nos órgãos de vigilância sanitária competente, conforme legislação vigente;
- b) Atender às disposições deste regulamento técnico e dos anexos que forem aplicáveis;
- c) Possuir o Manual de Boas Práticas de Manipulação;
- d) Possuir autorização de funcionamento de empresa, expedida pela ANVISA, conforme legislação vigente;
- e) Possuir autorização especial, quando manipular substâncias sujeitas a controle especial.

Em relação à infraestrutura física, a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), estabelece que uma farmácia de manipulação deve ser localizada, projetada, construída ou adaptada, às atividades a serem desenvolvidas, possuindo no mínimo, os itens apresentados no Quadro 9.

Quadro 9 – Infraestrutura física de uma farmácia de manipulação

Tipo de Área	Característica da Área
Administração	A farmácia deve dispor de área ou sala para as atividades administrativas e arquivos de documentação.
Armazenamento	Área de acesso restrito a pessoas autorizadas, capacidade suficiente para assegurar a estocagem ordenada de matérias-primas, embalagens e produtos.
Controle de qualidade	A farmácia deve dispor de área ou sala para o controle de qualidade de todos os produtos manipulados.
Controle de matérias-primas	A farmácia deve dispor de sala ou local específico para a pesagem das matérias-primas, dotada de sistema de exaustão, com dimensões compatíveis com o volume de matérias-primas.
Laboratório de manipulação	Devem existir salas (laboratórios) de manipulação, com dimensões que facilitem ao máximo a limpeza, manutenção e outras operações a serem executadas e totalmente segregados quando houver manipulação de sólidos, semi-sólidos e líquidos.
Dispensação	A farmácia deve possuir área de dispensação com local de guarda de produtos manipulados e/ou fracionados racionalmente organizado, protegido do calor, da umidade e dos raios solares.
Sala de paramentação	A farmácia deve dispor de sala destinada à paramentação, ventilada, preferencialmente com dois ambientes (sujo/limpo), contendo lavatório, com sabonete líquido e antisséptico, além de recurso para secagem das mãos. Este lavatório deve ser de uso exclusivo para o processo de paramentação.
Sanitários e vestiários	Os sanitários e os vestiários devem ser de fácil acesso e não devem ter comunicação direta com as áreas de armazenamento, manipulação e controle da qualidade. Os sanitários devem dispor de toalha de uso individual (descartável), detergente líquido, lixeira identificada com pedal e tampa.
Lavagem de utensílios e materiais de embalagem	A farmácia deve dispor de área específica para lavagem de materiais de embalagem e de utensílios utilizados na manipulação, sendo permitida a lavagem em local dentro do próprio laboratório de manipulação, desde que estabelecida por procedimento escrito e em horário distinto das atividades de manipulação.
Depósito de material de limpeza	Os materiais de limpeza e germicidas devem ser armazenados em área ou local especificamente designado e identificado.

Fonte: Adaptado de Brasil (2007)

As farmácias de manipulação devem seguir as exigências da legislação sobre o gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde, conforme citado na Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), bem como os demais dispositivos e regulamentos sanitários, ambientais ou de limpeza urbana, federais, estaduais, municipais ou do Distrito Federal. De acordo com a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), a farmácia de manipulação é responsável pela qualidade das preparações magistrais e oficinais que manipula, conserva, dispensa e transporta bem como deve assegurar a qualidade físico-química e microbiológica de todos os produtos, reconstituídos, diluídos, adicionados, misturados ou de alguma maneira manuseados, antes da sua dispensação. Também, é fundamental o acompanhamento e o controle de todo o processo de manipulação, de modo a garantir ao paciente um produto com qualidade, seguro e eficaz.

3.3.2 Água Purificada

A produção de água para o uso farmacêutico, seu armazenamento e distribuição devem ser projetados, instalados, comissionados, qualificados e mantidos de forma a garantir confiança e qualidade. Para tanto, é essencial que haja a validação da água que será utilizada no processo de produção, a fim de garantir que a água atenda às especificações (BRANDÃO, 2015).

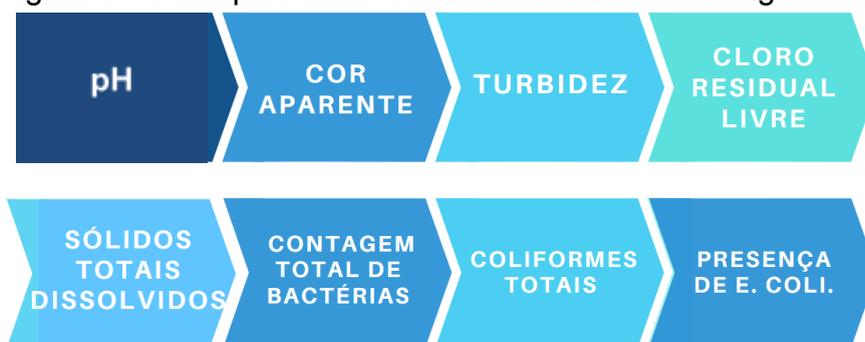
Em relação à água utilizada na manipulação de produtos, a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), esclarece que a mesma é considerada matéria-prima produzida pela própria farmácia, por purificação da água potável, devendo as instalações e reservatórios serem devidamente protegidos para evitar contaminação.

A farmácia deve ser abastecida com água potável e, quando possuir caixa d'água própria, ela deve estar devidamente protegida para evitar a entrada de animais de qualquer porte ou quaisquer outros contaminantes, devendo definir procedimentos escritos para a limpeza e manter os registros que comprovem sua realização. (BRASIL, 2007, p. 18).

De acordo com a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), devem ser realizados testes físico-químicos e microbiológicos, no mínimo a cada seis meses, para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os respectivos registros. Assim, a água de abastecimento, o sistema de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente e mantidos os registros desses

resultados. Visto isso, a farmácia deve estabelecer e registrar as medidas adotadas em caso de laudo insatisfatório da água de abastecimento. Portanto, segundo a legislação, devem ser realizadas, no mínimo, as seguintes análises, relacionadas na Figura 9.

Figura 9 – Principais análises de monitoramento da água



Fonte: Adaptado de Brasil (2007)

A Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), evidencia que deve haver procedimentos escritos para a limpeza e manutenção do sistema de purificação da água com os devidos registros, além de possuir um procedimento escrito para a coleta e amostragem da água. É necessário que a farmácia estabeleça, registre e avalie a efetividade das medidas adotadas, por meio de uma nova análise, em caso de resultado de análise insatisfatória da água purificada.

Ressalta-se ainda que a água purificada pode ser armazenada somente por um período inferior a 24h e em condições que garantam a manutenção da qualidade da mesma, incluindo a sanitização dos recipientes a cada troca de água (BRASIL, 2007).

A Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2010a), estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos a fim de padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para medicamentos de uso humano durante as inspeções sanitárias.

Conforme consta na Resolução RDC nº 17 (BRASIL, 2010a), as Boas Práticas de Fabricação é parte da garantia da qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. O cumprimento das BPF está dirigido primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer

produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produtos. Sucintamente as BPF determinam que (BRASIL, 2010a):

- a) Os processos de fabricação devem ser definidos e sistematicamente revisados;
- b) As etapas críticas dos processos de fabricação e modificações devem ser validadas;
- c) Áreas de produção devem ser providas de toda a infraestrutura necessária;
- d) Os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara e inequívoca;
- e) Os operadores devem ser treinados para executarem os procedimentos;
- f) Devem ser registradas durante a produção todas as etapas realizadas;
- g) O armazenamento e a distribuição dos produtos não devem representar riscos à sua qualidade;
- h) Implantação de sistema de recolhimento de lote, após sua venda ou fornecimento, caso necessário;
- i) As reclamações sobre produtos comercializados devem ser examinadas, registradas e as causas dos desvios de qualidade, investigadas e documentadas.

Brandão (2015), contribui com o entendimento a respeito da legislação sobre a qualidade da água para uso farmacêutico ao citar que um dos princípios básicos das BPF é o conceito de validação, definido como o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados. Ressalta-se também que a validação de todo o processo industrial se inicia com as seguintes etapas:

Qualificação de Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de Desempenho (QP). Qualquer trabalho de manutenção ou modificação planejada ou não planejada deve ser aprovado pelo departamento da garantia da qualidade, usando a documentação de controle de mudança. (BRANDÃO, 2015, p. 37).

No Quadro 10 são organizados os tipos de validação e suas classificações de acordo com a Resolução RDC nº 17 da ANVISA (BRASIL, 2010a).

Quadro 10 – Validações e classificações

Validação concorrente	Validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados à venda.
Validação de limpeza	Evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores como tamanho do lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade e área de contato do equipamento com o produto.
Validação de processo	Evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e de qualidade.
Validação de sistemas computadorizados	Evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados corretamente e que o processamento dos dados cumpre com especificações pré-determinadas.
Validação prospectiva	Validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais, estes por sua vez, são avaliados com base em experiências para determinar se podem ocasionar situações críticas.
Validação retrospectiva	Envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.

Fonte: Adaptado de Brasil (2010a)

Para Brandão (2015), os elementos necessários de um programa de validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um Plano Mestre de Validação (PMV). Para tanto, deve-se estabelecer e comprovar que:

- a. As instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (Qualificação de Projeto - QP).
- b. As instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (Qualificação de Instalação - QI);
- c. As instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (Qualificação de Operação - QO);
- d. Um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (Validação de Processo - VP). (BRANDÃO, 2015, p. 44).

As Boas Práticas de Fabricação para medicamentos segundo a ANVISA, em sua Resolução RDC nº 33, em 04 de Agosto de 2015 (BRASIL, 2015), altera a Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 (BRASIL, 2010a), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. Deste modo, a Resolução RDC nº 33 (BRASIL, 2015), passa a vigorar com mudanças na redação, apresentadas a seguir:

Art. 252. Os produtos não farmacêuticos e os não sujeitos à vigilância sanitária não devem ser fabricados em áreas ou com equipamentos destinados à fabricação de medicamentos. § 1º Excetuam-se do disposto no *caput* os produtos veterinários, que contenham exclusivamente insumos cuja segurança para uso humano já tenha sido demonstrada e aprovada, os quais devem cumprir os requisitos de BPF desta Resolução. § 2º Excetuam-se do disposto no *caput* a fabricação de produtos para saúde, produtos de higiene, cosméticos e/ou alimentos em área e/ou equipamentos compartilhados com a fabricação de medicamentos se houver comprovação técnica de que os materiais empregados possuem especificações de qualidade compatíveis ou superiores aos demais materiais usados na fabricação de medicamentos e se forem cumpridas as seguintes exigências: I – a fabricação de tais produtos deve ser realizada de acordo com todos os requisitos de BPF referentes a instalações, equipamentos, sistemas, utilidades, pessoal e materiais previstos nesta Resolução; e II – a fabricação de tais produtos deve ser precedida de uma análise de risco contemplando a identificação, análise e avaliação dos riscos, a sua mitigação e a decisão quanto à aceitabilidade dos riscos remanescentes. (BRASIL, 2015, p. 1).

Sobre o nível de sanitização e higiene deve-se observar atentamente todos os processos de fabricação de medicamentos. De acordo com a Resolução RDC nº 33 da ANVISA (BRASIL, 2015):

1º As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e utensílios, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto. 2º As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas por meio de um amplo programa de sanitização e higiene. (BRASIL, 2015, p. 1).

Desta forma, entende-se neste trabalho que é fundamental estabelecer os processos de sanitização e controle da qualidade em todos os setores da indústria farmacêutica, a fim de garantir o extermínio de qualquer contaminação.

A ANVISA e a indústria farmacêutica buscam formas de inovação tecnológica, que surgem da transformação digital. No final de 2019, foi divulgada a Resolução RDC nº 319, de 12 de novembro de 2019 (BRASIL, 2019), que institui a fase de implementação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCM).

Pelo SNCM, até 2022, toda a indústria e a cadeia de movimentação dos medicamentos precisam estar em conformidade, e possuindo um sistema digitalizado de rastreabilidade obrigatória de todos os medicamentos comercializados no Brasil. Estas mudanças afetam os fabricantes e a cadeia de comercialização de medicamentos (BRASIL, 2019).

Para se adequar à Resolução RDC n° 319 (BRASIL, 2019), a indústria farmacêutica precisa ajustar sua cadeia logística e implementar soluções para atender às normativas do mercado. É um processo que envolve a produção e a coleta de dados para envio à SNCM, que concentrará todas as informações dos fabricantes.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentados os materiais e a metodologia empregada a fim de organizar a execução do trabalho. Elencaram-se subcapítulos a fim de elucidar as etapas a serem desenvolvidos para alcançar os objetivos propostos.

4.1 Método de Investigação

Para a execução deste trabalho foi realizada uma revisão de literatura a fim de aprofundar os conhecimentos sobre a indústria farmacêutica, o uso da água para fins farmacêuticos, sua purificação e a legislação relacionada ao tema.

Foram investigados os parâmetros e características requeridas da água para uso na indústria farmacêutica. De acordo com Gil (2008), este tipo de estudo é desenvolvido a partir de material já elaborado, constituído de livros, revistas, artigos científicos, monografias, etc. Desta forma, a legislação que regulariza os parâmetros da qualidade da água para fins farmacêuticos também foi estudada, para construir este estudo.

Realizou-se uma pesquisa de campo que segundo Gil (2008, p. 37), “caracteriza-se pelas investigações em que, além da pesquisa bibliográfica e/ou documental, se realiza coleta de dados junto a pessoas, como recurso de diferentes tipos de pesquisa”. A pesquisa de campo foi efetuada em farmácias de manipulação do município de Bagé-RS.

Este trabalho não apresentou parte experimental devido à situação de pandemia e afastamento social. Não foram realizadas atividades práticas em laboratórios de ensino e pesquisa. Os materiais empregados foram computador, material de escritório, e os devidos equipamentos de proteção individual para as visitas às farmácias de manipulação em Bagé.

As etapas para a execução desta monografia seguiram o seguinte percurso conforme indicado no Quadro 11.

Quadro 11 – Percurso metodológico da pesquisa

1º Etapa	Realizar uma revisão de literatura a respeito dos processos de purificação da água na indústria farmacêutica, bem como da legislação.
2º Etapa	Realizar levantamentos de casos práticos de processos de purificação de águas empregadas em farmácias de manipulação e laboratórios farmacêuticos, por pesquisa da literatura no portal <i>SciELO</i> , <i>Google</i> acadêmico e em páginas eletrônicas de empresas.
3º Etapa	Realizar visitas e entrevistas em farmácias de manipulação da cidade de Bagé, por meio de pesquisa de campo.
4º Etapa	Conhecer a rotina e o processo de purificação de água em farmácias de manipulação do município de Bagé, por meio de pesquisa de campo.
5º Etapa	Comparar e avaliar a purificação de água realizada nas farmácias de manipulação do município de Bagé, considerando as pesquisas bibliográficas realizadas no tema e os casos práticos investigados e apresentados.

Fonte: Autora (2021)

4.2 A Técnica de Investigação

Entendeu-se como importante realizar o levantamento de casos práticos de processos de purificação de águas empregados em farmácias de manipulação e laboratórios farmacêuticos a fim de consolidar ainda mais o estudo a respeito da temática apresentada.

A fim de conhecer os processos de purificação da água potável em duas farmácias de manipulação da cidade de Bagé-RS, realizou-se a coleta de dados a partir de uma entrevista semi estruturada com os responsáveis de cada uma delas.

Elencou-se esta técnica de investigação por entender que a mesma representa um contato mais próximo com o sujeito entrevistado. Duarte (2004, p. 215), menciona que “entrevistas são fundamentais quando se precisa ou deseja mapear práticas”.

Deste modo, organizou-se no Quadro 12, os questionamentos que a autora identificou como relevantes para o alcance dos objetivos propostos neste trabalho, e que compuseram a entrevista semi estruturada.

Quadro 12 – Questionamentos da entrevista

Pergunta 1	A água que abastece a farmácia é oriunda do sistema de abastecimento público da cidade?
Pergunta 2	Qual o procedimento adotado na purificação da água?
Pergunta 3	Qual o equipamento utilizado neste processo?
Pergunta 4	É realizado algum controle específico da qualidade da água purificada no estabelecimento?
Pergunta 5	Amostras da água purificada são enviadas para alguma outra empresa terceirizada, a fim de realizar um controle mais rigoroso da sua qualidade?
Pergunta 6	O uso da água purificada é frequente?
Pergunta 7	Poderia mencionar alguns usos da água purificada na farmácia?

Fonte: Autora (2021)

Assim, buscou-se conhecer a rotina e o sistema de purificação de água nas farmácias de manipulação selecionadas, por meio de pesquisa de campo e a partir disso, comparar e avaliar a purificação de água realizado nas empresas de Bagé, considerando as pesquisas bibliográficas realizadas no tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção estão descritos os casos práticos de purificação de águas em farmácias de manipulação e laboratórios pesquisados. São também apresentadas e analisadas as entrevistas realizadas com profissionais responsáveis por duas farmácias de manipulação da cidade de Bagé-RS.

5.1 Casos Práticos de Purificação de Águas em Empresas Farmacêuticas

Neste capítulo, é demonstrado o levantamento de casos práticos de purificação de água em farmácias de Manipulação, a fim de comparar com empresas do setor farmacêutico do município de Bagé-RS. Para tanto, escolheu-se como fonte de dados da pesquisa, o portal *SciELO* e *Google Acadêmico*, onde foram encontrados onze trabalhos e em páginas eletrônicas de empresas, nas quais localizaram-se dois casos práticos, utilizando-se das palavras chaves: Água, Água purificada, Farmácia, Indústria farmacêutica. Durante a pesquisa, no portal *SciELO* e *Google* acadêmico onze trabalhos relacionados com a temática foram encontrados, entretanto, foram considerados somente aqueles que descreviam as práticas de purificação de água no setor estudado.

5.1.1 Instituto de Tecnologia em Fármacos

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), é o maior laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde. É responsável pela produção de mais de um bilhão de medicamentos por ano, visando ao atendimento dos programas estratégicos do Governo Federal. O Instituto disponibiliza antibióticos, anti-inflamatórios, anti-infecciosos, antiulcerantes, analgésicos, medicamentos para doenças endêmicas, como malária e tuberculose, antirretrovirais contra a (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), medicamentos para o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central e para os programas de diabetes e hipertensão. Estes medicamentos são distribuídos à população pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e atendem também a demandas emergenciais no Brasil (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2018).

No campo da produção de vacinas para Covid-19, a principal aposta da FIOCRUZ é um acordo com a biofarmacêutica AstraZeneca para produzir, no Brasil, a vacina contra o novo coronavírus, desenvolvida pela Universidade de Oxford. O acordo do Governo Brasileiro com o Reino Unido foi anunciado, em 2020, pelo Ministério da Saúde e existe uma previsão de entrega de 200,4 milhões de doses para a população em 2021, a partir do Programa Nacional de Imunizações do SUS (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2021).

Brandão (2015), realizou uma pesquisa no Instituto de Tecnologia em Fármacos, em Farmanguinhos, onde verificou que a água utilizada na preparação das formulações de medicamentos passa por algumas etapas de tratamento e purificação, sendo elas:

- Pré-tratamento no tanque de areia (filtro multimeios);
- Tanque abrandador;
- Filtro de membranas;
- Lâmpadas de irradiação ultravioleta de 254 nm;
- Unidades de osmose reversa;
- Módulos de eletrodeionização.

Desta forma Brandão (2015), salienta que a água purificada no Instituto de Tecnologia em Fármacos é gerada com vazão aproximada de 5000 L/h por um equipamento de osmose reversa, contendo dois passos e dois módulos de eletrodeionização contínua, atendendo aos requisitos da Resolução RDC nº 17 da ANVISA (BRASIL, 2010a).

5.1.2 LIFAR - Laboratório Industrial Farmacêutico

A Empresa gaúcha LIFAR – Laboratório Industrial Farmacêutico, situado em Porto Alegre, é referência no desenvolvimento e fabricação de cosméticos, medicamentos e alimentos. As instalações são frequentemente auditadas pela ANVISA, garantindo um processo regido pelas Boas Práticas de Fabricação (Figura 10). As águas empregadas no LIFAR são oriundas de abastecimento público e purificadas pelos métodos de osmose reversa, lâmpada ultravioleta e ozônio (LABORATÓRIO INDUSTRIAL FARMACÊUTICO, 2020).

Figura 10 – Operação no LIFAR



Fonte: Laboratório Industrial Farmacêutico (2020)

5.1.3 Farmácias de Manipulação de Cascavel-PR

Corrêa e Vasconcelos (2016), realizaram uma pesquisa na cidade de Cascavel, no Paraná, avaliando a qualidade da água ultrapura empregada em farmácias de manipulação deste município, sendo a osmose reversa o sistema de purificação predominante em praticamente todas as farmácias.

Amostras de água purificada foram coletadas mensalmente em seis farmácias de manipulação da cidade, por um período de 10 meses. A água foi coletada em um único ponto na saída do sistema de purificação, sendo a osmose reversa.

O valor de pH para a água purificada estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), deve ser na faixa de 5,0 a 7,0. Todas as amostras em todas as coletas realizadas apresentaram valores dentro da faixa permitida. O valor permitido de condutividade elétrica deve ser inferior a 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, e somente uma Farmácia ultrapassou ou ficou no limite do valor máximo permitido.

Os demais parâmetros físico-químicos e microbiológicos apresentaram para todas as amostras em todas as coletas, resultados de acordo com os exigidos pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010). A Farmácia a qual não atendeu o valor de condutividade elétrica, em uma das suas amostragens de água purificada, relatou que o aparelho de osmose reversa necessitou de manutenção no sistema de purificação, sendo sanado o problema.

5.1.4 Farmácias de Manipulação da Cidade de São José do Rio Preto-SP

Moreno, Tozo e Salgado (2011), realizaram um estudo em farmácias de manipulação da cidade de São José do Rio Preto-SP, analisando os processos de purificação da água e investigando a presença de contaminação química e microbiana na água purificada utilizada nas formulações.

Segundo os autores, as farmácias de manipulação da cidade empregam processos de destilação, troca iônica e osmose reversa. As amostras de água purificada foram coletadas diretamente na saída do sistema de tratamento sendo analisados por vários parâmetros físico-químicos, tais como pH, condutividade elétrica, resíduo por evaporação, amônia, cálcio, cloreto, metais pesados, sulfato e substâncias oxidáveis, além de parâmetros microbiológicos, como contagem total de aeróbios e pesquisa de coliformes totais e termotolerantes e *Pseudomonas aeruginosa*.

Os resultados indicaram alguns parâmetros de não conformidade em:

- a) 10% das amostras analisadas para o valor de pH e pesquisa de impurezas inorgânicas;
- b) 17% para condutividade elétrica;
- c) 14% para substâncias oxidáveis;
- d) 20% para análise microbiológica.

Desta forma, Moreno, Tozo e Salgado (2011), ressaltam a necessidade de maior rigor na produção e qualidade da água purificada produzida e/ou armazenada nestes estabelecimentos farmacêuticos.

5.1.5 Farmácias de Manipulação da cidade de Juiz de Fora-Mg

Um estudo de caso na cidade de Juiz de Fora-MG realizado por Moreira (2017), teve como objetivo conhecer o sistema de purificação de água em farmácias de manipulação e avaliá-lo. Deste modo, verificou-se que o sistema de purificação utilizado é o de osmose reversa. Para a avaliação deste sistema foram consultados documentos impressos arquivados nas farmácias selecionadas, referentes às medidas corretivas adotadas para as análises das amostras de água purificada em desacordo, relativos às trocas de filtros, sanitização e manutenção do sistema.

De acordo com Moreira (2017):

Para todos os documentos consultados verificou-se a existência de um plano de ação corretiva com prazo determinado para execução antes que fosse realizada a próxima análise de água purificada. Entretanto, foi observado que muitas vezes os planos de ação não foram cumpridos adequadamente por questões de indisponibilidade de recursos e/ou dificuldades para aquisição dos materiais necessários. (MOREIRA, 2017, p. 28).

Em relação aos resultados das análises realizadas em 72 amostras de água purificada recebidas no laboratório, 68% apresentaram-se em desacordo com os padrões legais vigentes. Desta forma, os parâmetros que mais apresentaram amostras em desacordo foram:

- a) Condutividade elétrica: 86,05%;
- b) Contagem de bactérias heterotróficas (CBH): 20,83%;
- c) Turbidez: 13,95%;
- d) Coliformes Totais (CT): 12,86%;
- e) pH: 9,30%;
- f) *Pseudomonas aeruginosa* (Pa): 8,63%;
- g) Coliformes Termotolerantes (CTT): 1,43%.

De acordo com Moreira (2017, p. 46), “o parâmetro que mais apresentou desacordo foi a condutividade elétrica, representando um desafio para a qualidade da água purificada produzida nestes estabelecimentos”. Portanto, foi proposta uma manutenção adequada do sistema de purificação e a adoção de medidas corretivas, as quais promoveram efeitos positivos na qualidade da água produzida, observando-se a redução da condutividade elétrica, após as medidas adotadas no sistema de purificação e a diminuição da turbidez, após a higienização da caixa d’água (MOREIRA, 2017). Todos os parâmetros seguiram sendo avaliados continuamente para o acompanhamento da qualidade da água purificada.

5.2 Avaliação das Farmácias de Manipulação de Bagé-RS

Nesta etapa do trabalho foram visitadas duas farmácias de manipulação da cidade de Bagé-RS, a fim de realizar os objetivos de conhecimento da rotina e do sistema de purificação de água nestas farmácias. Os resultados obtidos foram comparados e avaliados, considerando as pesquisas bibliográficas realizadas no tema e os casos práticos apresentados. As farmácias de manipulação visitadas

foram aqui designadas pela nomenclatura A e B, garantindo o sigilo das informações fornecidas. Nos subitens a seguir são apresentadas as entrevistas realizadas com os profissionais responsáveis pelos laboratórios das farmácias A e B (Quadros 13 e 14).

5.2.1 Farmácia de Manipulação A

Quadro 13 – Entrevista na farmácia de manipulação A

Pergunta 1	A água que abastece a farmácia é oriunda do sistema de abastecimento público da cidade?
	O profissional esclarece que sim, é utilizada água do sistema de saneamento público da cidade de Bagé, e que utilizam em seu estabelecimento uma caixa d'água, a qual é frequentemente limpa e vedada para evitar contaminação.
Pergunta 2	Qual o procedimento adotado na purificação da água?
	O profissional cita que realizam a purificação pelo processo de osmose reversa, com uma vazão de 10 L/h de água purificada.
Pergunta 3	Qual o equipamento utilizado neste processo?
	O equipamento é o sistema de osmose reversa Gehaka OS10LXE.
Pergunta 4	É realizado algum controle específico da qualidade da água purificada no estabelecimento?
	O profissional informou que todos os dias, ao iniciar o expediente, é realizado o controle da condutividade elétrica da água purificada
Pergunta 5	Amostras da água purificada são enviadas para alguma empresa terceirizada, a fim de realizar um controle da sua qualidade?
	A profissional salienta que mensalmente é realizado o envio de uma amostra da água purificada a um centro especializado de pesquisa onde é realizado o controle microbiológico e de outros parâmetros críticos.
Pergunta 6	O uso da água purificada é frequente?
	É realizado o uso diário da água purificada, sendo fundamental.
Pergunta 7	Poderia mencionar alguns usos da água purificada na farmácia?
	Manipulação de medicamentos, de cosméticos e outros itens.

Fonte: Autora (2021)

5.2.2 Farmácia de Manipulação B

Quadro 14 – Entrevista na farmácia de manipulação B

Pergunta 1	A água que abastece a farmácia é oriunda do sistema de abastecimento público da cidade?
	O profissional esclarece que toda a água potável utilizada na empresa, é abastecida pelo sistema de saneamento público da cidade de Bagé, e que como frequentemente há falta de água no município, utilizam uma caixa d'água para armazenamento, a qual é limpa quinzenalmente.
Pergunta 2	Qual o procedimento adotado na purificação da água?
	O profissional ressalta que realizam a purificação da água a partir do processo de osmose reversa.
Pergunta 3	Qual o equipamento utilizado neste processo?
	O profissional não indicou qual marca e modelo do equipamento, apenas informou ser um osmose reversa.
Pergunta 4	É realizado algum controle específico da qualidade da água purificada no estabelecimento?
	O profissional salientou que são realizados controles na própria farmácia, mas não especificou quais parâmetros seriam monitorados.
Pergunta 5	Amostras da água purificada são enviadas para alguma outra empresa terceirizada, a fim de realizar um controle da sua qualidade?
	O profissional cita que mensalmente são enviadas amostras de água purificada a um centro terceirizado para realizar o controle de qualidade.
Pergunta 6	O uso da água purificada é frequente?
	É realizado diariamente o uso da água purificada.
Pergunta 7	Poderia mencionar alguns usos da água purificada na farmácia?
	A água purificada é utilizada em todos os processos de produção dos manipulados e inclusive na lavagem de equipamentos e vidrarias.

Fonte: Autora (2021)

5.2.3 Análise e Discussão das Entrevistas

Durante as visitas e entrevistas nas duas farmácias de manipulação foi possível observar grandes semelhanças em seus processos.

Em relação ao primeiro questionamento realizado pela autora, A e B salientaram que são abastecidas com água potável pelo sistema de saneamento básico da cidade de Bagé, e que ambas apresentam caixa d'água externa. Tendo em vista estas informações, salienta-se que o tipo de água utilizada na manipulação dos produtos dessas farmácias, é produzida pelo próprio estabelecimento por purificação da água potável. Desta forma, deve-se entender que as instalações e reservatórios necessitam estar devidamente protegidos para evitar contaminação conforme a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007).

Foi possível observar esta preocupação em ambas as farmácias visto que A e B realizam a limpeza frequente da caixa d'água de armazenamento, promovendo sua proteção e vedação contra possíveis contaminações. Estas ações empregadas, vem de encontro com a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), ao estabelecer que:

A farmácia deve ser abastecida com água potável e, quando possuir caixa d'água própria, ela deve estar devidamente protegida para evitar a entrada de animais de qualquer porte ou quaisquer outros contaminantes, devendo definir procedimentos escritos para a limpeza e manter os registros que comprovem sua realização. (BRASIL, 2007, p. 18).

Em relação à purificação da água por osmose reversa observada nas farmácias A e B pode-se concluir que é um processo adequado para o preparo das formulações, visto que esta metodologia remove de 90 a 95% das partículas, coloides, bactérias, pirogênios e substâncias orgânicas e inorgânicas dissolvidas, segundo Moraes (2016).

Desta forma, o processo de osmose reversa é considerado viável nas farmácias de manipulação visto que se caracteriza por uma tecnologia de purificação que emprega membranas semipermeáveis, sendo que os poros das membranas permitem a passagem das moléculas de água e conseguem reter uma ampla variedade de contaminantes, microrganismos, endotoxinas, sólidos totais dissolvidos e compostos orgânicos (BRASIL, 2010). O emprego de água tipo potável como fonte para a produção da água purificada, também contribui para a viabilidade do uso de osmose reversa.

Em relação ao controle de qualidade, é possível observar que A e B realizam análises para o acompanhamento da qualidade da água purificada, tanto na farmácia quanto ao enviar amostras para outros centros mais específicos.

Ressalta-se que este estudo não teve por objetivo analisar as águas purificadas, desta forma não será discutido se há ou não parâmetros críticos em desacordo com as legislações vigentes. Entretanto, entende-se neste trabalho que devem ser realizadas análises contínuas destes parâmetros, a fim de assegurar a qualidade da água. Tais colocações são reforçadas pela Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), a qual regulamentou análises mensais que avaliam parâmetros microbiológicos e físico-químicos em águas purificadas utilizadas em preparações manipuladas.

Desta forma, o monitoramento da qualidade da água purificada produzida é essencial, visto que segundo os estudos de Moraes (2016), este procedimento é adotado para indicar possíveis anomalias no processo de tratamento adotado ou com a água de alimentação oriunda do sistema de abastecimento. Deste modo, os resultados obtidos podem ser utilizados para uma avaliação do sistema de purificação, indicando a necessidade de paradas para manutenção, substituição de componentes ou limpeza do sistema como um todo (MORAES, 2016).

Segundo a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), a amostragem deve ser frequentemente monitorada e avaliada para eventuais ações corretivas, sendo que o sucesso do programa pode beneficiar e aumentar a vida útil do sistema de tratamento.

Em relação à terceirização de análises em ambas as farmácias, a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007) salienta que:

Em caso de terceirização de análises de controle de qualidade, o contrato deve ser mutuamente acordado e controlado entre as partes, de modo a evitar equívocos na análise de qualidade. Deve ser firmado um contrato escrito entre o contratante e o contratado, que estabeleça claramente as atribuições de cada parte. (BRASIL, 2007, p. 17).

Deste modo, segundo a Resolução RDC nº 67 (BRASIL, 2007), a empresa contratante é responsável pela avaliação da qualificação do terceirizado contratado para realizar os serviços de análise e controle da qualidade de água. Além disso, deve ser assegurado, por meio do contrato firmado, que os princípios das Boas

Práticas de Fabricação sejam cumpridos, conforme a Resolução RDC nº 33 (BRASIL, 2015).

5.3 Reflexão sobre Casos Práticos e Farmácias de Manipulação Visitadas

É possível observar similaridades entre os processos de purificação de água citados nos casos práticos levantados neste estudo, com os processos observados nas duas farmácias de manipulação da cidade de Bagé. Observou-se desta forma, que a osmose reversa é o método mais empregado nestes casos estudados.

Esta constatação vem de encontro com os registros da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013), ao salientar que a osmose reversa é o processo mais empregado como etapa final de tratamento para a produção da água purificada, visto que este método é capaz de reduzir consideravelmente o risco de contaminação microbiana da água e outros fatores impróprios à qualidade da água exigida. Entretanto, entende-se as Farmácias de Manipulação da cidade de Bagé que utilizam o processo de osmose reversa na purificação da água potável poderia empregar outros processos de purificação em concomitância ao de osmose, conforme visto em alguns casos práticos. Este estudo propõe esta ação, visto que segundo os referenciais teóricos estudados, a osmose reversa remove cerca de 90 a 95% dos contaminantes, desta forma, entende-se que o uso de processos concomitantes ao de osmose reversa seria viável a fim de garantir o máximo de pureza exigido.

Observou-se em alguns casos práticos que as farmácias de manipulação realizam suas próprias análises, não terceirizando essa função. Esta característica difere dos levantamentos realizados na cidade de Bagé. Tal situação pode ocorrer devido à estrutura das farmácias da cidade, as quais são pequenas, e que, conforme observado, não contam com mão de obra, equipamentos e infraestrutura física necessária para a realização de análises físico-químicas mais específicas.

Estas análises poderiam ser, pelo menos, realizadas na mesma cidade da farmácia de manipulação, como em laboratórios de pesquisa de Instituições de Ensino Superior, ou em Empresa Júnior. Isto contribuiria na diminuição do tempo de transporte das amostras, na redução de custos, na queda do tempo de resposta, tornando mais ágil a ação frente a algum problema ou contaminação detectada.

Diante de todos estes dados observados e estudados, pode-se constatar a importância da indústria farmacêutica e sua legislação, que normatiza suas atividades, assegurando a qualidade das formulações manipuladas. Entende-se, a partir deste estudo, que a água é matéria-prima fundamental para a produção de manipulados, devendo ser tratada e purificada de acordo com o nível exigido de sua aplicação.

6 CONCLUSÃO

Nesta Monografia de Especialização em Gestão de Processos Industriais Químicos buscou-se aprofundar os conhecimentos sobre os processos de purificação da água para fins farmacêuticos, seu controle de qualidade e a legislação pertinente. Para alcançar os objetivos propostos foram realizadas pesquisas bibliográficas e pesquisa de campo em farmácias de manipulação de Bagé.

Estudos de casos práticos sobre o processo de purificação de água empregado em empresas do ramo farmacêutico foram realizados e revelaram os métodos de osmose reversa, eletrodeionização, oxidação com ultravioleta e destilação, como os mais empregados. O controle da qualidade da água purificada produzida, em geral, era realizado por análises físico-químicas realizadas pela própria empresa, e os resultados comparados com a legislação, para verificação do seu enquadramento. As principais legislações do setor farmacêutico são ditas pela Agência Nacional de Vigilância da Saúde, do Ministério da Saúde, e pela Farmacopeia Brasileira, ambas continuamente revisadas e atualizadas.

As visitas às farmácias de manipulação de Bagé e entrevistas realizadas com os responsáveis técnicos das empresas revelaram que empregam água potável para a produção de água purificada. Ambas as empresas empregam osmose reversa para a purificação da água utilizada diariamente, para a produção de manipulados. Esta água é também utilizada para a higienização de equipamentos e utensílios que entram em contato direto com os produtos.

O controle da qualidade da água purificada é mantido pelo envio de amostras de água para análises físico-químicas para empresas terceirizadas, de outras cidades. Apenas uma das farmácias realiza a análise de condutividade elétrica todos os dias, antes do início da operação, no próprio laboratório, comparando o resultado à legislação.

Refletindo sobre o procedimento adotado pelas farmácias de manipulação visitadas, e considerando suas estruturas físicas de pequeno porte, com pouca mão de obra e equipamentos, acredita-se que seria muito importante realizar algumas análises físico-químicas mais frequentemente, na própria instalação, ou em empresas da mesma cidade, diminuindo o tempo de resposta da análise e garantindo sua qualidade.

O processo de osmose reversa foi considerado adequado, contanto que haja a manutenção regular do equipamento. Desta forma, deve-se fazer a leitura regularmente dos valores de vazão e pressão do equipamento e realizar a limpeza periódica das membranas. Também, considera-se que a consulta à legislação da área é fundamental.

REFERÊNCIAS

BRAGA, B. *et al.* **Introdução à engenharia ambiental**: o desafio do desenvolvimento sustentável. 2. ed., São Paulo: Pearson, 2005.

BRANDÃO, I. A. P. **Validação do sistema de água purificada na indústria farmacêutica**. 2015. Monografia (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Instituto de Tecnologia em Fármacos. Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/14552/3/5.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 30 out. 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 20 maio 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. **Diário Oficial da União**: Seção 1, nº 195, 09 out. 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acesso em: 12 jun. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed., Brasília: ANVISA, 2010. v. 1. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/farmacopeia_volume-1_2010.pdf. Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 19 abr. 2010a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html. Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2914, de 12 de dezembro de 2011. 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**: Seção 1, Brasília, DF, p. 39, 14 dez. 2011. Disponível em: <https://tratamentodeagua.com.br/wp-content/uploads/2017/07/Portaria-2914.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. **Guia de qualidade para sistemas de purificação de água para uso farmacêutico**. Brasília, DF: ANVISA, 2013. Disponível em: <http://www.engenews.com.br/GUIADAQUALIDADESYSTEMASDETRATAMENTOAGUA-ANVISA-2013.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 33, de 04 de agosto de 2015. Altera a RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 05 ago. 2015. Disponível em: <https://alimentusconsultoria.com.br/resolucao-rdc-no-33-de-4-de-agosto-de-2015-anvisa/>. Acesso em: 13 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação n. 05, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, ed. 190, p. 360, 03 out. 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/29/PRC-5-Portaria-de-Consolidacao-n-05-de-28-de-setembro-de-2017.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 319, de 12 de novembro de 2019. Dispõe sobre a fase de implementação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. **Diário Oficial da União**: Seção 1, n. 220, p. 101, Brasília, DF, 13 nov. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-319-de-12-de-novembro-de-2019-227655059>. Acesso em: 01 jun. 2021.

CAPANEMA, L. X. L. A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 23, p. 193-215, 2006. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2591/1/BS%2023%20A%20ind%c3%b1ria%20farmac%c3%aautica_P.pdf. Acesso em: 06 abr. 2021.

COMPANHIA RIOGRANDENSE DE SANEAMENTO. **Tratamento de água**. Porto Alegre: CORSAN, 2021. Disponível em: <https://www.corsan.com.br/tratamentodeagua>. Acesso em: 15 maio 2021.

CORRÊA, A. C.; VASCONCELOS, H. L. Qualidade da água purificada utilizada em farmácias de manipulação. *In*: CONGRESSO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO MERCOSUL, 6., 2016, Cascavel. **Anais** [...]. Cascavel: UNIOESTE, 2016. Disponível em: <http://eventosunioeste.unioeste.br/images/cosimp/anais/pages/artigos/13620.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2021.

COSTA, E. A. N.; MORAIS, D. Controle de qualidade da água WFI na indústria farmacêutica. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, São Paulo, v. 2, n. 7, p. 1-9, 2015. Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_07_Etelvita_costa.pdf. Acesso em: 06 abr. 2021.

COUTO, R. M. **Técnicas de tratamento de água na indústria farmacêutica**. São Paulo: Labnetwork, 2018. Disponível em: <https://www.labnetwork.com.br/noticias/tecnicas-de-tratamento-de-agua-na-industria-farmaceutica/>. Acesso em: 30 maio 2021.

CRUZ, F. **Tudo o que você precisa saber sobre a análise de água na indústria farmacêutica**. Rio de Janeiro: Baktron, 2016. Disponível em: <https://baktron.com.br/tudo-o-que-voce-precisa-saber-sobre-a-analise-de-agua-na-industria-farmaceutica/>. Acesso em: 06 abr. 2021.

DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO DE FARMANGUINHOS. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. **Indústria Farmacêutica**. Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde – NGBS: 2018. Disponível em: https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/industria_farmacutica.html#tad2e447d-1161-1efc-e67f-0bd35535ecce. Acesso em: 12 jun. 2021.

DUARTE, R. Entrevistas em pesquisas qualitativas. **Educar**, Curitiba, n. 24, p. 213-225, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-40602004000200011&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 16 maio 2021.

FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DO PARANÁ. **A indústria farmacêutica**. Curitiba: FIEP, 2015. Disponível em: [http://www.fiepr.org.br/fomentoeddesenvolvimento/cadeiasprodutivas/uploadAddress/farmacutica\[19550\].pdf](http://www.fiepr.org.br/fomentoeddesenvolvimento/cadeiasprodutivas/uploadAddress/farmacutica[19550].pdf). Acesso em: 06 abr. 2021.

FOUST, A. *et al.* **Princípios das Operações Unitárias**. 2. ed., LTC: Rio de Janeiro, 1982.

FREITAS, E. A. O. **Avaliação da qualidade da água de uso farmacêutico sobre a consideração da carga microbiológica**. 2013. Monografia (Especialização em Tecnologia Industrial Farmacêutica) – Fundação Oswaldo Cruz. Centro Tecnológico de Medicamentos, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13458/1/15.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. **Indústria farmacêutica no Brasil: um breve panorama**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2018. Disponível em: https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/industria_farmacutica_no_brasil_um_breve_panorama.html. Acesso em: 28 maio 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. **Vacinas contra a Covid-19**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/vacinas-covid19>. Acesso em: 24 jun. 2021.

GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed., São Paulo: Atlas, 2008.

INTERFARMA. **Guia 2020 INTERFARMA**. São Paulo: Interfarma, 2020. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/guia-2020.pdf>. Acesso em: 20 maio 2021.

LABORATÓRIO INDUSTRIAL FARMACÊUTICO. **O laboratório**. Porto Alegre: LIFAR, 2020. Disponível em: <https://www.lifar.com.br/laboratorio>. Acesso em: 20 maio 2021.

LÁCTEA CIENTÍFICA. **Processos de filtração**. São Paulo: Láctea Científica, 2017. Disponível em: <https://www.lactea.com.br/4354-2/>. Acesso em: 20 maio 2021.

LORENZO, C. P. B. *et al.* Métodos de purificação da água para laboratórios. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer, Goiânia, v. 15, n. 28, p. 1077-1092, 2018. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2018B/BIO/metodos2.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

MACÊDO, J. A. B. **Águas & Águas**. São Paulo: Livraria Varela, 2001.

MATOS, S. P. **Operações unitárias**: fundamentos, transformações e aplicações dos fenômenos físicos e químicos. São Paulo: Erica, 2015.

MORAES, S. V. S. **Qualidade da água purificada e sua correlação com intervenções no sistema de purificação**: um estudo de caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016. Disponível em: [https://www2.ufjf.br/farmacia/files/2015/04/TCC-Sandra-Vit%*c3*%*b3*ria-Souza-Moraes.pdf](https://www2.ufjf.br/farmacia/files/2015/04/TCC-Sandra-Vit%c3%b3ria-Souza-Moraes.pdf). Acesso em: 06 abr. 2021.

MOREIRA, T. D. M. **Análise físico-química de água para injetáveis em uma indústria farmacêutica do centro-oeste de Minas Gerais**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco, Luz, 2017. Disponível em: <http://dspace.fasf.edu.br/bitstream/handle/123456789/24/Tassielle%20Duarte%20Martins%20Moreira%20%202017%20%20FA32.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 06 abr. 2021.

MORENO, A. H.; TOZO, G. C. G.; SALGADO, H. R. N. Avaliação da qualidade da água purificada em farmácias magistrais da região de São José do Rio Preto, SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 32, n. 1, p. 69-75, 2011. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/72502/2-s2.0-79959529864.pdf?sequence=1>. Acesso em: 06 abr. 2021.

NATURALTEC. **Ultrafiltração de água** – membrana. São Paulo: Naturaltec, 2021. Disponível em: <https://www.naturaltec.com.br/ultrafiltracao-agua-membrana-filtracao/>. Acesso em: 15 maio.2021.

OLIVEIRA, F. C.; PELEGRINI, D. D. Controle de qualidade do sistema de produção de água purificada obtida por osmose reversa em indústria farmacêutica. **Revista de Saúde e Biologia**, Campo Mourão, v. 6, n. 1, p. 36-42, 2011. Disponível em: <http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/view/672/339>. Acesso em: 06 abr. 2021.

OLIVEIRA, W. A. **Validação de sistema de água purificada para uso farmacêutico**. 2016. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêutico) – Universidade de São Paulo. Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos, São Paulo, 2016. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-21122016-165752/publico/Wesley_Anderson_de_Oliveira_ME_corrigida.pdf. Acesso em: 06 abr. 2021.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. **Química Nova**, São Paulo, v. 36, n. 10, p. 1557-1560, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jqn/a/KZTXW7Yk5kHcghcd4hNM4ZH/?lang=pt>. Acesso em: 15 maio 2021.

REIS, C. *et al.* **Panoramas setoriais 2030: indústria farmacêutica**. In: *Panoramas setoriais 2030: desafios e oportunidades para o Brasil*. Rio de Janeiro: Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social, 2017. p. 137-146. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/14242>. Acesso em: 15 maio 2021.

RIO GRANDE DO SUL. Assembleia Legislativa. **Lei Estadual nº 5.167**, de 21 de dezembro de 1965. Autoriza a constituição da Companhia Riograndense de Saneamento - CORSAN e dá outras providências. Disponível em: <http://www.al.rs.gov.br/FileRepository/repLegisComp/Lei%20n%C2%BA%2005>. Acesso em: 31 maio 2021.

SHREVE, N. R.; BRINK, J. **Indústrias de Processos Químicos**. 4. ed., Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1980.

TEIXEIRA, A. **A indústria farmacêutica no Brasil: um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Econômicas) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/124346/000830044.pdf?sequenc e=1&isAllowed=y>. Acesso em: 30 maio 2021.

VEOLIA WATER TECHNOLOGIES. **O que é e como funciona a eletrodeionização (EDI)?** São Paulo: Veolia, 2018. Disponível em: [https://newslab.com.br/o-que-e-e-como-funciona-a-eletrodeionizacao-edi/#:~:text=A%20eletrodeioniza%C3%A7%C3%A3o%20\(EDI\)%20%C3%A9%20uma,remover%20esp%C3%A9cies%20ionizadas%20da%20%C3%A1gua.&text=%C3%80%20medid a%20que%20as%20impurezas,prolonga%20a%20sua%20vida%20%C3%BAtil](https://newslab.com.br/o-que-e-e-como-funciona-a-eletrodeionizacao-edi/#:~:text=A%20eletrodeioniza%C3%A7%C3%A3o%20(EDI)%20%C3%A9%20uma,remover%20esp%C3%A9cies%20ionizadas%20da%20%C3%A1gua.&text=%C3%80%20medid a%20que%20as%20impurezas,prolonga%20a%20sua%20vida%20%C3%BAtil). Acesso em: 30 maio 2021.