

# ÁGUA PURIFICADA

## (1-) Introdução

Segundo a Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007 que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, no Anexo I, item 7.5, a água utilizada na manipulação de produtos é considerada matéria-prima produzida pela própria farmácia por purificação da água potável, devendo as instalações e reservatórios serem devidamente protegidos para evitar contaminação.

Além disso, no item 7.5.2, Anexo I, traz a definição de água purificada:

*“7.5.2 Água purificada: A água utilizada na manipulação deve ser obtida a partir da água potável, tratada em um sistema que assegure a obtenção da água com especificações farmacopéicas para água purificada, ou de outros compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA, conforme legislação vigente”.*

## (2-) Ensaios

A água purificada precisa ser analisada no mínimo mensalmente, de acordo com as especificações farmacopéicas, conforme mencionado na RDC 67/07, Anexo I, item 7.5.2.2 que diz:

*“Devem ser feitos testes físico-químicos e microbiológicos da água purificada, no mínimo mensalmente, com o objetivo de monitorar o processo de obtenção de água, podendo a farmácia terceiriza-la”.*

Os ensaios exigidos nas monografias dos Compêndios Oficiais possuem variação. Na tabela abaixo é possível visualizar os ensaios obrigatórios conforme o Compêndio Oficial.

### Ensaios contidos na monografia de água purificada segundo a Farmacopéia Brasileira 5ª Edição.

|                         | Farmacopéia Brasileira 5ª Ed .   | Farmacopéia Brasileira 5ª Ed.  |
|-------------------------|--|--|
| Ensaio                  | Especificação  | Especificação  |
| Características físicas | Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro.  | Líquido inodoro, incolor e límpido.  |
| Acidez e alcalinidade   | A solução não desenvolve coloração vermelha / A solução não adquire coloração azul   | A solução não desenvolve coloração vermelha / A solução não adquire coloração azul   |
| Substâncias oxidáveis   | Coloração fracamente rósea   | Coloração fracamente rósea   |
| Condutividade da água   | Etapa 1 - No máximo 1,3 uS/cm a 25,0 °C +/- 0,5 °C.<br>Etapa 2 - No máximo 2,1 uS/cm a 25,0 °C +/- 0,5 °C.<br>Etapa 3 – correlação pH x condutividade. | Etapa 1 - No máximo 1,3 uS/cm a 25,0 °C +/- 0,5 °C.<br>Etapa 2 - No máximo 2,1 uS/cm a 25,0 °C +/- 0,5 °C.<br>Etapa 3 – correlação pH x condutividade. |
| Carbono Orgânico Total  | No máximo 0,5 mg/L   | X  |
| Amônio                  | No máximo 0,2 ppm  | X  |
| Cálcio e magnésio       | Uma coloração azul límpida é produzida   | X  |
| Cloretos                | Não apresenta alteração na aparência por pelo menos 15 minutos.  | X  |

|  |  |                      |
|--|--|----------------------|
| Nitratos   | No máximo 0,2 ppm  | X                    |
| Sulfatos   | A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 1 hora. | X                    |
| Contagem do número total de micro-organismos mesófilos | No máximo 100 UFC/mL   | No máximo 100 UFC/mL |
| Contagem de bactéria heterotrófica                     | No máximo 100 UFC/mL   | No máximo 100 UFC/mL |
| Coliformes totais                                      | Ausente  | Ausente              |
| Escherichia coli                                       | Ausente  | Ausente              |
| Pseudomonas aeruginosa                                 | Ausente  | Ausente              |

X = ensaio não realizado

Verde = ensaio alternativos.

Segundo a monografia da Farmacopéia Brasileira 5ª Edição não são mais realizados os ensaios de resíduo por evaporação, metais pesados e chumbo. Já nos ensaios microbiológicos, para água purificada estocada, são necessários os ensaios de patógenos como: coliformes totais, escherichia coli, pseudomonas aeruginosa.

A nova monografia permite que alguns ensaios seja substituídos por outros, isto é, existem ensaios que são alternativos (em verde na tabela acima), por exemplo, o ensaio de carbono orgânico total pode ser substituído pelo de substâncias oxidáveis; o ensaio de condutividade substitui os ensaios de amônio, cálcio e magnésio, cloretos, nitratos e sulfatos. Nos ensaios microbiológicos o a contagem do número total de micro-organismos mesófilos pode ser substituído pela contagem de bactéria heterotrófica e vice-versa.

Pensando nas possibilidades de alternativas oferecidas na monografia da água purificada é possível realizar em cada lote produzido de água purificada os seguintes ensaios físico-químico: características físicas, acidez/alcalinidade, substâncias oxidáveis, condutividade.

A análise da água purificada in bulk (em processo), pela Farmacopéia Britânica, avalia apenas o processo de produção, e não o de estocagem, uma vez que a água deve ser coletada na saída do equipamento de purificação. Por não avaliar a estocagem da água purificada (barrilete) algumas vigilâncias não aceitam os certificados de análise de monitoramento, ou contrato de prestação de serviço em controle de qualidade, que realizam as análises segundo essa monografia. A análise da água purificada in bulk (em processo) deve ser aceita pelas vigilâncias sanitárias caso a farmácia não estoque a água purificada.

As monografias da Farmacopéia Brasileira, Farmacopéia Americana, Farmacopéia Britânica (container) avaliam o processo por completo da produção de água purificada e estocagem. A seguir será explanado sobre os ensaios exigidos na monografia da água purificada da Farmacopéia Brasileira 5ª Edição página 587:

#### a-) Características físicas

É o ensaio mais simples realizado. Neste ensaio serão avaliadas a cor, odor e a limpidez. Este ensaio tem um certo grau de subjetividade, conforme o analista que o realiza, logo é interessante complementá-lo com os demais ensaios.

*Motivos para não-conformidade:*

- Presença de íons ou substâncias;
- Presença de fragmentos;
- Presença de biofilme no sistema de purificação;
- Condições de armazenamento.

#### b-) Acidez e alcalinidade

*Procedimento:*

Adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI em 10 mL da amostra recentemente fervida e arrefecida em frasco de borossilicato. A solução não desenvolve coloração vermelha. Adicionar 0,1 mL de solução de azul de bromotimol SI em 10 mL da amostra. A solução não adquire coloração azul.

*Material:*

- Vermelho de metila SI: Aquecer 0,1 g de vermelho de metila com 1,85 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e 5 mL de etanol a 90% (v/v). Após dissolução, completar o volume de 250 mL com etanol a 50% (v/v).
- Azul de bromotimol SI: Aquecer 1 g de azul de bromotimol com 3,2 mL de hidróxido de sódio 0,05 M e 5 mL de etanol. Após dissolução, completar o volume a 250 mL com etanol.

*Comentário:*

O parâmetro acidez é a capacidade da água em resistir às mudanças de pH causadas pelas bases. Isso é devido, principalmente, à presença de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) livre. Os constituintes responsáveis pela acidez são sólidos e gases dissolvidos, podendo ser de origem natural, como por exemplo, o CO<sub>2</sub> da atmosfera ou resultante da decomposição da matéria orgânica, e de origem antropogênica como despejos industriais. É um ensaio semiquantitativo, pois indica a faixa de acidez ou alcalinidade que a substância se encontra, diferentemente do ensaio de pH, que é um ensaio quantitativo. Por esse motivo a especificação assim como os resultados são qualitativos. Para realizar o ensaio é empregado o indicador vermelho de metila, que é vermelho em pH abaixo de 4,4, amarelo em pH acima de 6,2, e laranja entre estes valores. Ou seja, como a especificação exige que a água não adquira a cor vermelha o pH não pode ser inferior a 4,4. Outro indicador empregado é o azul de bromotimol, que é amarelo em pH inferior a 6,0, azul em pH superior a 7,0, e verde entre esses valores. Como a especificação exige que a água não adquira a cor azul o pH não pode ser superior a 7,0. Conhecendo o comportamento dos indicadores vermelho de metila e azul de bromotimol conclui-se que a acidez/alcalinidade da água purificada pode estar entre 4,4 e 7,0.

*Motivos para não-conformidade:*

- Efeito do CO<sub>2</sub>, caso após a destilação a água permaneça em recipiente com deficiência de vedação, haverá a incorporação de quantidade elevada de CO<sub>2</sub>, que pode alterar a relação de íons H<sup>+</sup>/OH<sup>-</sup>;
- Presença de íon amônio;
- Presença de resíduo de substância de limpeza.

**c-) Substâncias oxidáveis**

*Procedimento:*

Ferver 100 mL da amostra com 10 mL ácido sulfúrico M. Adicionar 0,2 mL de permanganato de potássio 0,02 M SV e deixar em ebulição durante 5 minutos. A solução remanescente é fracamente rosada.

*Material:*

- Ácido sulfúrico M SV:

*Especificação* – Contém 98,07 g de ácido sulfúrico em água a 1000 mL.

*Padronização* – Adicionar lentamente, sob agitação, 60 mL de ácido sulfúrico sobre 1020 mL de água. Esfriar a temperatura ambiente. Determinar a molaridade por titulação com carbonato de sódio, conforme descrito para ácido clorídrico M, porém pesando exatamente cerca de 3 g de

carbonato de sódio anidro. Cada 105,98 mg de carbonato de sódio anidro equivale a 1 mL de ácido sulfúrico *M*.

- Ácido clorídrico *M SV*:

*Especificação* – Contém 85 mL de ácido clorídrico em água a 1000 mL.

*Padronização* – Pesar exatamente cerca de 1,5 g de carbonato de sódio anidro. Juntar 100 mL de água e duas gotas de vermelho de metila *SI*. Adicionar o ácido lentamente, a partir de bureta, até coloração rósea fraca. Aquecer a solução até ebulição; esfriar e continuar a titulação. Repetir esta sequência de operações até que o aquecimento não afete a coloração rósea. Calcular a molaridade. Cada 52,99 mg de carbonato de sódio anidro equivale a 1 mL de ácido clorídrico *M*.

*Conservação* - Recipientes herméticos.

*Armazenagem* - Proteger do calor.

- Permanganato de potássio 0,02 *M SV*:

*Especificação* – Contém 3,161 g de permanganato de potássio em água a 1000 mL.

*Preparação* – Dissolver cerca de 3,2 g de permanganato de potássio em 1000 mL de água, aquecer à ebulição por 15 minutos. Deixar em repouso em frasco âmbar com tampa de vidro, ao abrigo da luz, por dois dias, e filtrar através de funil de vidro sinterizado.

*Padronização* – Dissolver, exatamente, cerca de 0,2 g de oxalato de sódio, previamente dessecado a 110 °C até peso constante, em 250 mL de água. Adicionar 7 mL de ácido sulfúrico, aquecer a cerca de 70 °C, e titular lentamente com a solução de permanganato de potássio, com agitação constante, até coloração rósea pálida, que persista por 15 segundos. A temperatura ao final da titulação não deve ser inferior a 60 °C. Cada mL de permanganato de potássio 0,02 *M SV* equivale a 6,700 mg de oxalato de sódio.

*Conservação* – Recipientes de vidro âmbar bem fechados, com tampa de vidro.

*Armazenagem* – Proteger da luz.

*Informação adicional* – Conferir o título com frequência.

*Comentário:*

A reação ocorre entre o permanganato (agente oxidante) e moléculas orgânica (agente redutor), ou seja, se na água purificada houver a presença de álcool, acetona, aldeído ou outras moléculas orgânicas o permanganato de potássio irá oxidá-las e tornar a solução fracamente rosada.

*Motivos para não-conformidade:*

- Resíduo de moléculas orgânicas (detergente) empregado na limpeza;
- Presença de biofilme no sistema de purificação;
- Filtro com falta de manutenção ou limpeza insatisfatória;
- Presença de amônio na água.

#### **d-) Condutividade da água**

*Comentário:*

A condutividade elétrica da água é uma medida do fluxo de elétrons o qual é facilitado pela presença de íons. Moléculas de água dissociam-se em íons em função do pH e da temperatura, resultando em uma determinada condutividade. Alguns gases, em especial, o dióxido de carbono, dissolvem-se prontamente em água e interagem para formar íons que afetam de modo previsível a condutividade, assim como o pH. Estes íons e sua condutividade resultante podem ser considerados como intrínsecos a água.

O íon cloreto e o íon amônio são algumas das principais impurezas encontradas na água e também, influenciam na sua condutividade. Estes íons externos podem ter impacto significativo na pureza química da água e comprometer a sua utilização em aplicações farmacêuticas.

As condutividades combinadas dos íons intrínsecos e dos íons externos variam em função do pH e são as bases para as especificações da condutividade.

*Procedimento:*

A seguir será descrito como realizar o ensaio de condutividade conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª Edição página 144. A condutividade deve ser realizada com instrumentos calibrados com resolução de 0,1 uS/cm, o termômetro de ter divisões de 0,1 °C e cobrir a faixa de 23 °C à 27 °C. O valor de da constante da célula deve ser conhecido em +/- 2 %.

Etapa 1.

1. Enxaguar a célula com pelo menos três porções da amostra.
2. A determinação deve ser realizada em recipiente apropriado ou como determinação “em linha”. O valor obtido deve ser inferior a 1,3 uS/cm, na temperatura de 25,0 °C + 0,1 °C.
3. Na tabela abaixo localizar o valor da temperatura mais próximo e menor que a temperatura na qual a condutividade foi medida. O valor de condutividade correspondente a essa temperatura é o limite. (Não interpolar).
4. Se o valor de condutividade medido não é maior do que o da tabela, a água atende as especificações. Caso o valor medido seja maior do que o da tabela, proceder a determinação conforme a etapa 2.

| Temperatura | Condutividade (uS/cm) Bras |
|-------------|----------------------------|
| 0           | 0,6                        |
| 5           | 0,8                        |
| 10          | 0,9                        |
| 15          | 1,0                        |
| 20          | 1,1                        |
| 25          | 1,3                        |
| 30          | 1,4                        |
| 35          | 1,5                        |
| 40          | 1,7                        |
| 45          | 1,8                        |
| 50          | 1,9                        |
| 55          | 2,1                        |
| 60          | 2,2                        |
| 65          | 2,4                        |
| 70          | 2,5                        |

Etapa 2.

1. Transferir quantidade suficiente de água (100 mL ou mais) para recipiente apropriado e agitar a amostra. Ajustar a 25 °C +/- 1°C e agitar vigorosamente observando periodicamente a leitura do condutímetro. Quando a mudança na condutividade devido à absorção de dióxido de carbono atmosférico é menor que 0,1 uS/cm por 5 minutos, registrar a condutividade.
2. Se a condutividade não é maior que 2,1 uS/cm, a água obedece às exigências para o teste de condutividade. Se a condutividade for maior que 2,1 uS/cm, proceder conforme a etapa 3.

Etapa 3.

Realizar esta etapa no mínimo 5 minutos após a etapa 2 com a mesma amostra mantendo a temperatura da amostra a 25 +/- 1 °C. Adicionar solução saturada de cloreto de potássio (0,3 mL para 100 mL de amostra) e determinar o pH com precisão de 0,1 unidade de acordo com a Determinação do pH (5.2.19). Utilizando a tabela abaixo determinar o valor limite para a

condutividade de acordo com o pH. Após determinado o pH e estabelecido o limite de acordo com a tabela abaixo, a água atende o teste se a condutividade medida na Etapa 2 não é maior que esse limite. Se a condutividade for maior ou o valor do pH está fora da faixa de 5 a 7, a água não atende o teste para condutividade.

| pH  | Condutividade (uS/cm) |
|-----|-----------------------|
| 5,0 | 4,7                   |
| 5,1 | 4,1                   |
| 5,2 | 3,6                   |
| 5,3 | 3,3                   |
| 5,4 | 3,0                   |
| 5,5 | 2,8                   |
| 5,6 | 2,6                   |
| 5,7 | 2,5                   |
| 5,8 | 2,4                   |
| 5,9 | 2,4                   |
| 6,0 | 2,4                   |
| 6,1 | 2,4                   |
| 6,2 | 2,5                   |
| 6,3 | 2,4                   |
| 6,4 | 2,3                   |
| 6,5 | 2,2                   |
| 6,6 | 2,1                   |
| 6,7 | 2,6                   |
| 6,8 | 3,1                   |
| 6,9 | 3,8                   |
| 7,0 | 4,6                   |

*Motivos para não-conformidade:*

- Presença de microcrosta ou crosta no sistema de purificação;
- Abastecimento do estabelecimento com água potável com dureza elevada;
- Filtro com falta de manutenção ou limpeza insatisfatória;
- Presença de íons na água como cloreto, amônio;
- Presença de moléculas dissociadas;
- Acidez ou alcalinidade fora dos níveis aceitáveis.

#### **e-) Carbono Orgânico Total**

*Comentário:*

Carbono Orgânico Total (TOC) é uma medição indireta das moléculas orgânicas presentes na água farmacêutica medidas através de carbono. É um método sensível e inespecífico de quantificar os átomos de carbono. As moléculas orgânicas são introduzidas na água através da fonte d'água, dos materiais do sistema de purificação e distribuição, e crescimento de biofilme no sistema. A análise é utilizada para identificar a contaminação da água por impurezas orgânicas e auxiliar no controle dos processos de purificação e distribuição. A quantidade de carbono orgânico total obtido pode ser devido a formação de biofilme, presença de endotoxinas e crescimento microbiano.

*Motivos para não-conformidade:*

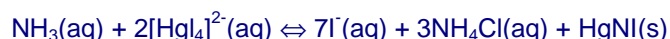
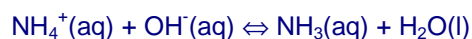
- Formação de biofilme no sistema;
- Presença de substâncias orgânicas (detergente)

## f-) Amônio

### *Procedimento:*

Adicionar 1 ml da solução de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR 1 em 20 ml da amostra. Após 5 minutos, examinar a solução no eixo vertical do tubo. A solução não é mais intensamente colorida do que o padrão pela adição de 1 ml de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR 1 a uma mistura de 4 ml de solução padrão de amônio (1 ppm NH<sub>4</sub>) e 16 ml de água isenta de amônio. No máximo 0,2 ppm.

### *Reação:*



### *Comentário:*

A presença de biofilme no sistema de água purificada ou potável pode levar a liberação de substâncias nitrogenadas, dentre elas a amônia, que conforme o pH da água purificada pode encontrar-se em concentrações não permitidas.

### *Motivos para não-conformidade:*

- Formação de biofilme no sistema de água purificada ou potável;
- Presença de resíduo de substância de limpeza;
- Vedação do reservatório.

## g-) Cálcio e magnésio

### *Procedimento:*

Adicionar 2 ml de tampão de cloreto de amônio pH 10,0; 0,5 ml negro de ericromo T e 5 ul de edetato dissódico 0,05 M em 100 ml da amostra. Uma coloração azul límpida é produzida. No máximo 1 ppm.

### *Reações:*



### *Comentários:*

O ericromo T é um indicador metalocromico, freqüentemente empregado em soluções com pH superior a 10, por esse motivo se emprega na análise solução tampão de cloreto de amônio. Na forma livre é azul, quando complexado a cor varia conforme o íon complexado, e apresenta estabilidade menor que a dos complexos do metal com EDTA.

A adição do indicador à água purificada, tem como primeiro efeito o de complexar uma fração equivalente dos íons metálicos presentes. Em seguida, a adição da solução de EDTA 0,01 M, que inicialmente complexará os íons metálicos livres, e posteriormente reage com os íons metálicos complexados pelo indicador, uma vez que o complexo é menos estável. Assim, a segunda

complexação libera o indicador e, conseqüentemente, a solução deverá se tornar azul límpida no final.

Caso a quantidade de íons  $\text{Ca}^{+2}$  e  $\text{Mg}^{+2}$  esteja acima do esperado a solução de EDTA 0,01 M não conseguirá complexar todos esses íons, ficando uma quantidade complexada com o indicador, e conseqüente a coloração final da solução não será azul límpida.

Esse ensaio mostra de forma indireta a dureza da água, uma que a dureza é a é a denominação genérica da soma das concentrações dos íons de metais polivalentes presentes na água, tais como: cálcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ), magnésio ( $\text{Mg}^{+2}$ ), ferro ( $\text{Fe}^{+2}$  /  $\text{Fe}^{+3}$ ), alumínio ( $\text{Al}^{+3}$ ), manganês ( $\text{Mn}^{+2}$ ) e outros. Entretanto, o termo “dureza” tem significado restrito, referindo-se apenas à presença dos íons  $\text{Ca}^{+2}$  e  $\text{Mg}^{+2}$ . Deste modo, a “dureza total” corresponderá à soma das durezas cálcica e magnésiana.

$$D.T. = D(\text{Ca}) + D(\text{Mg})$$

Embora o critério classificatório seja bastante variável de região para região, a seguinte classificação genérica pode ser tomada como base:

| DUREZA TOTAL<br>(ppm $\text{CaCO}_3$ ) | CLASSIFICAÇÃO         |
|--|-----------------------|
| Até 15                                 | muito branda          |
| De 16 a 50                             | branda                |
| De 51 a 100                            | moderadamente<br>dura |
| De 101 a 200                           | dura                  |
| >201                                   | muito dura            |

*Motivos para não-conformidade:*

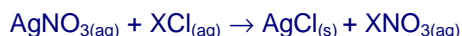
- Formação de microcrostas no sistema de purificação devido à dureza da água potável.

#### **h-) Cloretos**

*Procedimento:*

Adicionar 1 ml de ácido nítrico SR e 0,2 ml de nitrato de prata 0,1 M em 10 ml da amostra. A solução não apresenta alterações na aparência por, pelo menos, 15 minutos.

*Reação:*



*Comentários:*

O íon prata reagirá com os íons cloretos presentes na água purificada. Caso a concentração de íons cloreto seja aceitável não haverá alteração da solução, no prazo de 15 minutos. Caso a concentração de íons cloreto seja superior a aceitável haverá a formação de sólido branco, que devido a densidade precipitará, ou apresentará uma aparência turva.

*Motivos para não-conformidade:*

- Formação de microcrostas no sistema de purificação devido à dureza da água potável;
- Filtro com falta de manutenção ou limpeza insatisfatória;
- Resíduo de produto de limpeza no sistema de purificação;
- Mangueiras.

#### **i-) Nitratos**

*Procedimento:*

Transferir 5 ml de amostra para tubo de ensaio imerso em água gelada, adicionar 0,4 mL de solução de cloreto de potássio a 10 % (p/v) e 0,1 mL de difenilamina. Gotejar, sob agitação, 5 mL de ácido sulfúrico livre de nitrogênio. Transferir o tubo para banho-maria a 50°C. Após 15 minutos, qualquer coloração azul desenvolvida na solução não é mais intensa do que a do padrão, preparada concomitantemente e da mesma maneira, utilizando uma mistura de 4,5 mL de água livre de nitrato e 1 mL de solução padrão de nitrato 2 ppm em NO<sub>3</sub>, recém preparada. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

*Comentários:*

A difenilamina é oxidada a difenil-benzidina pelo ácido sulfúrico, e posteriormente em um composto de coloração azul, essa reação se processa preferencialmente na presença de cloretos, por isso é adicionado solução saturada de cloreto de potássio. Se a amostra de água apresentar nitratos acima da concentração permitida a coloração azul final será mais intensa do que a solução padrão.

*Motivos para não-conformidade:*

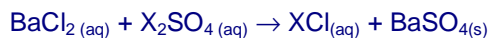
- Resíduo de produto de limpeza;
- Contaminação microbiana.

#### **j-) Sulfatos**

*Procedimento:*

Adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico 2 M e 0,1 mL de solução aquosa de cloreto de bário 6,1% (p/v) em 10 mL da amostra. A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 1 hora.

*Reação:*



*Comentários:*

O íon bário reagirá com os íons sulfatos livre na água purificada produzindo o sulfato de bário, o qual é um sólido branco. A formação do sulfato de bário é favorecida na presença de ácido clorídrico diluído.

*Motivos para não-conformidade:*

- Resíduo de moléculas orgânicas (detergente) empregado na limpeza.
- Filtro com falta de manutenção ou limpeza insatisfatória.

#### **l-) Contagem do número total de micro-organismos mesófilos**

O ensaio visa quantificar o número total de bactérias mesófilas e fungos na água purificada. A presença de bactérias pode ser um indício de formação de biofilme no sistema de purificação, ou limpeza no sistema de purificação ineficiente.

O ensaio deve ser realizado o mais brevemente possível após a coleta da água purificada, uma vez que quanto maior o tempo entre a coleta e o início do ensaio maior a probabilidade de contaminação por microorganismos.

*Motivos para não-conformidade:*

- Formação de biofilme no sistema de água purificada;
- Tempo superior a 24 horas entre a produção da água purificada e sua análise;
- Limpeza insatisfatória do sistema de purificação.

### **m-) Contagem de bactérias heterotróficas**

As bactérias heterotróficas são microorganismo que requerem carbono orgânico como fonte de nutriente dá informação da qualidade da água de uma maneira ampla. O teste inclui a detecção, inespecífica, de bactérias ou esporos de bactérias de várias origens.

*Motivos para não-conformidade*

- Formação de biofilme no sistema de água purificada;
- Limpeza insatisfatória do sistema de purificação;
- Falhas de desinfecção no sistema de água potável.

### **n-) Ausência de coliformes totais**

O grupo de bactérias Coliforme é formado pelos gêneros: Escherichia, Citrobacter, Enterobacter e Klebsiella, sendo a Escherichia coli o indicador de contaminação fecal. Com a análise dos coliformes totais é possível avaliar a qualidade de higiene e limpeza no sistema.

*Motivos para não-conformidade*

- Limpeza insatisfatória do sistema de purificação;
- Falhas de desinfecção no sistema de água potável;
- Falha no momento da coleta da amostra.

### **o-) Escherichia coli**

A escherichia coli é um indicativo específico de contaminação fecal. Logo a contaminação pode provir do sistema de água potável, como do manuseio da amostra de maneira incorreta.

*Motivos para não-conformidade*

- Limpeza insatisfatória do sistema de purificação;
- Falhas de desinfecção no sistema de água potável;
- Falha no momento da coleta da amostra.

## **(3-) Coleta**

A farmácia precisa ter um procedimento por escrito da forma de coleta da amostra da água. Um ponto de amostragem obrigatório é o reservatório (barrilete), uma vez que é o último ponto do sistema de purificação de água.

Abaixo segue uma sugestão de procedimento para a coleta da água purificada:

- a-) limpar toda a área externa da torneira (barrilete), inclusive a saída de água, utilizando um algodão ou gaze embebida em álcool 70 %.
- b-) limpar externamente o recipiente estéril usado para a coleta, com algodão ou gaze embebida em álcool 70%, realizando a limpeza sempre no mesmo sentido.
- c-) abrir a torneira de modo que o fluxo de água seja pequeno e não haja respingos, deixando a água escoar.
- d-) abrir o recipiente estéril de coleta e levá-lo até o fluxo de água cuidadosamente, a fim de evitar contaminação microbiana.
- e-) coletar a quantidade acordada com o laboratório e lacrar o recipiente.
- f-) identificar a amostra.
- g-) acondicionar a amostra em embalagem térmica, com gelo artificial.
- h-) o tempo entre a coleta e a chegada da amostra no laboratório de controle deve ser o menor possível, não devendo, preferencialmente, ultrapassar 24 horas.

#### ***(4-) Validade***

A RDC 67/07 estipula o prazo de validade da água em 24 (vinte e quatro) horas, n Anexo I, item 7.5.2.5:

*“A água purificada deve ser armazenada por um período inferior a 24 horas e em condições que garantam a manutenção da qualidade da mesma, incluindo a sanitização dos recipientes a cada troca de água”.*

Antes da celebração do contrato de prestação de serviço com o laboratório de controle de qualidade é necessário certificar-se que o início das análises será realizado dentro do prazo de validade da água purificada. Para isso, deve ser avaliado o tempo que ocorrerá entre a coleta da amostra e o início da análise, pelo sistema de correio. Caso o tempo para o início da análise seja superior a 24 horas, devido à localização do laboratório, será necessário optar por outra empresa.

#### ***(5-) Ação Corretiva***

A RDC 67/07, Anexo I, no item 7.5.2.4 menciona:

*"a farmácia deve estabelecer, registrar e avaliar a efetividade das medidas adotadas, por meio de uma **NOVA ANÁLISE**, em caso de resultado de análise insatisfatório da água purificada".*

A RDC 67/07 é clara que uma não conformidade (físico-químico ou microbiológico) será necessário fazer uma nova análise, ou seja, devem ser realizados todos os testes físico-químico ou microbiológico.

Vale lembrar que não basta à farmácia encaminhar uma amostra para uma nova análise, é obrigatório realizar o registro e avaliação das tomadas de decisão para a correção da não conformidade.

#### ***(6-) Limpeza do reservatório***

No Guia Prático da Farmácia Magistral, 2º ed, pág. 605-606, há a descrição de um procedimento de como realizar a lavagem dos barriletes:

- O reservatório de água destilada é lavado semanalmente com uma esponja e água.
- Se possível não empregar produto de limpeza (detergentes, por exemplo).
- Enxaguar interna e externamente com água potável.
- Após a limpeza, proceder a sanitização com uma solução de hipoclorito de sódio a 0,5%.
- Rinsar e enxaguar com água destilada.

### ***(7-) Instalação de pré-filtros***

No laboratório de semi-sólidos e líquidos recomenda-se a instalação de um filtro com velas de 5,0 micra que fornece água para o abastecimento do deionizador e destilador. Após este filtro e, somente para o deionizador, existe um filtro de carvão ativado. A instalação desses equipamentos visa aumentar a vida útil do purificador de água, aumentando os períodos de troca de membrana esterilizante e filtros internos do purificador de água nos casos em que se utiliza equipamento de osmose reversa.

### ***(8) – Registros***

Partindo-se do princípio de que a água utilizada na manipulação de produtos é considerada matéria-prima produzida pela própria farmácia por purificação da água potável, é obrigatório o registro da limpeza e manutenção do equipamento da água purificada segundo a RDC nº 67/07, Anexo I, item 7.5.2.1, que menciona:

*“Deve haver procedimentos escritos para a limpeza e manutenção do sistema de purificação da água com os devidos registros”.*

Com a realização dos registros é possível realizar o rastreamento, para a averiguação de uma não conformidade. Abaixo segue um modelo de registro de limpeza, e um modelo de registro de manutenção.

| <b>FICHA DE REGISTRO DE LIMPEZA</b> |                   |             |                      |
|-------------------------------------|-------------------|-------------|----------------------|
| Marca do Equipamento:               |                   |             |                      |
| Data                                | Produto empregado | Observações | Visto do responsável |
|                                     |                   |             |                      |
|                                     |                   |             |                      |
|                                     |                   |             |                      |

| <b>FICHA DE REGISTRO DE MANUTENÇÃO</b> |                      |             |                      |
|--|----------------------|-------------|----------------------|
| Marca do Equipamento:                  |                      |             |                      |
| Data                                   | Manutenção realizada | Observações | Visto do Responsável |
|  |                      |             |                      |
|  |                      |             |                      |
|  |                      |             |                      |

### ***(9-) Avaliação periódica***

Algumas farmácias possuem o hábito sempre antes de utilizar a água purificada avaliar a qualidade que o equipamento de purificação está produzindo a água, para isso realizam dois ensaios básicos que são o pH e condutividade, que se registrados periodicamente apresentarão um histórico da eficiência do equipamento. Abaixo segue um modelo de registro da avaliação periódica da água purificada produzida.

| <b>REGISTRO DA VERIFICAÇÃO PERIÓDICA DA ÁGUA PURIFICADA</b> |                       |    |             |                      |
|---|-----------------------|----|-------------|----------------------|
| Data  | Condutividade (uS/cm) | pH | Observações | Visto do responsável |
|   |                       |    |             |                      |
|   |                       |    |             |                      |
|   |                       |    |             |                      |

A farmácia pode elaborar uma ficha que sintetiza as fichas descritas anteriormente da seguinte forma:

| <b>REGISTRO DE AVALIAÇÃO GERAL DA QUALIDADE DA ÁGUA</b> |             |           |                      |                     |                        |              |                   |                |            |              |
|---|-------------|-----------|----------------------|---------------------|------------------------|--------------|-------------------|----------------|------------|--------------|
| <b>OPERAÇÃO</b>   | <b>DATA</b> | <b>pH</b> | <b>Condutividade</b> | <b>ANAL. MICRO.</b> | <b>ANAL. FÍS-QUÍM.</b> | <b>LAUDO</b> | <b>Manutenção</b> | <b>Limpeza</b> | <b>OBS</b> | <b>Resp.</b> |
| Manutenção  | 27/12/09    | -         | -                    | -                   | -                      | -            | Troca de filtros  | -              | -          | Ciclano      |
| Verificação   | 28/12/09    | 6,9       | 0,8                  | -                   | -                      | -            | -                 | -              | -          | Fulano       |
| Análise   | 28/12/08    | -         | -                    | Aprov.              | Aprov.                 | 3456/09      |                   |                |            | Beltrano     |
| Limpeza   | 29/12/09    | -         | -                    | -                   | -                      | -            | -                 | Hipossulfito   | -          | Ciclano      |
| Verificação   | 29/12/09    | 6,8       | 0,6                  | -                   | -                      | -            | -                 | -              | -          | Fulano       |

### ***(10-) Água potável x Água purificada***

A água potável é a matéria prima para obtenção da água purificada, logo se a água potável não apresentar as especificações esperadas, para que o equipamento apresente a máxima eficiência, conforme descrito pelo fabricante, provavelmente água purificada produzida não contemplará a especificação mínima.

Dentre alguns características que devem ser observadas na água de alimentação conforme o tipo de equipamento são: turbidez, pH, sólidos totais dissolvidos, condutividade.

### ***(11-) Problemas com equipamento de purificação de osmose reversa e prováveis motivos.***

1 - Água com aspecto leitoso:

- Ar no sistema.

2 - Ruído na torneira:

- Presença de ar ao abrir a torneira;
- Posição do dreno errada;
- Restrição na linha do dreno.

3 – Quantia pequena de água no tanque de armazenamento:

- Sistema com pouco tempo funcionamento.

4 – Baixa produção de água:

- Baixa pressão de água de alimentação;
- Entupimento na tubulação;
- Pré-filtros saturados;
- Membrana entupida.

5 - Água com odor forte:

- Filtro de carvão em bloco contaminado;
- Membrana contaminada;
- Coluna de polimento saturada;

6 – Não sai água do dreno:

- Entupiu restritor de fluxo.

7 – Vazamentos:

- Suporte do filtro mal apertado;
- Falta do anel O´Ring;
- Bloqueio na saída do dreno.

8 – A água sai com partículas pretas:

- Filtro de carvão com a vida útil encerrada.

9 – Não sai água da torneira de coleta logo após a instalação:

- Baixa pressão de água;
- Ar no sistema;
- Não atingiu o tempo de produção de água purificada;
- Filtros mal encaixados.

### ***(12-) Referências***

- Portaria MS nº 518, de 25 de março de 2004 - Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências.
- Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007 que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.
- Guia Prático da Farmácia Magistral – 2ª edição / Anderson de Oliveira Ferreira: Juiz de Fora: 2002.
- Farmacopéia Brasileira 5ª Edição.