

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 o Compêndio Oficial.

Ensaio	Farmacopéia Americana 31	Farmacopéia Britânica (in Bulk) - 2009	Farmacopéia Britânica (Containers) – 2009	Farmacopéia Brasileira
Descrição/Caracteres físico/Aparência	Especificação Líquido inodoro, incolor e límpido	Especificação Líquido límpido e incolor	Especificação Líquido límpido e incolor	Especificação Líquido límpido, incolor e inodoro.
Acidez e alcalinidade	X	X	A solução não desenvolve cor vermelha / A solução não adquire cor azul	A solução não desenvolve cor vermelha / A solução não adquire cor azul
Substâncias oxidáveis	X	Coloração fracamente rósea	Coloração fracamente rósea	Coloração fracamente rósea
Condutividade	3 etapas	Temperatura x Condutividade	Temperatura x Condutividade	3 etapas
Amônio	X	X	No máximo 0,2 ppm	No máximo 0,2 ppm
Cálcio e magnésio	X	X	Uma coloração azul límpida é produzida Não deve haver	Uma coloração azul límpida é produzida
Cloretos	X	X	turvação ou precipitação em até 15 minutos.	Não deve haver turvação ou precipitação em até 15 minutos.

Nitratos	X	No máximo 0,2 ppm	No máximo 0,2 ppm	No máximo 0,2 ppm
Sulfatos	X	X	A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 1 hora.	A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 1 hora.
Chumbo	X	X	X	No máximo 0,1 ppm
Metais pesados	X	No máximo 0,1 ppm	No máximo 0,1 ppm	X
Resíduo por evaporação	X	X	No máximo 0,001 %	No máximo 0,001%
Carbono Orgânico Total	No máximo 0,5 mg/L	No máximo 0,5 mg/L	No máximo 0,5 mg/L	X
Contagem microbiana	X	No máximo 100 UFC/mL	No máximo 100 UFC/mL	No máximo 100 UFC/mL

X = ensaio não contemplado na monografia

Verde = ensaio opcional.

A análise da água purificada in bulk, 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 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 nas monografias dos Compêndios Oficiais.

a-) Descrição/Caracteres físicos/Aparência

É o ensaio mais simples realizado. Neste ensaio serão avaliadas a cor, odor e a limpidez. Segundo a Farmacopéia Brasileira as informações referentes à descrição de uma substância são genéricas e destinam-se à avaliação preliminar da integridade da mesma. A descrição, por si, não é indicativa da pureza, devendo ser associada a outros testes farmacopéicos para assegurar que a substância esteja de acordo com a monografia.

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

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 (CO₂) livre. Os constituintes responsáveis pela acidez são sólidos e gases dissolvidos, podendo ser de origem natural, como por exemplo, o CO₂ 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 7,6, e verde entre esses valores. Como a especificação exige que a água não adquira a cor azul o pH não pode ser superior a 7,6.

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 7,6.

Motivos para não-conformidade:

- Efeito do CO₂, caso após a destilação a água permaneça em recipiente com deficiência de vedação, haverá a incorporação de quantidade elevada de CO₂, que pode alterar a relação de íons H⁺/OH⁻;
- Presença de íon amônio;
- Presença de resíduo de substância de limpeza.

c-) Substâncias oxidáveis

Metodologia:

Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico M e 0,1 ml de permanganato de potássio 0,02 M SV em 100 ml da amostra e deixar em ebulição durante 5 minutos. A solução permanece com coloração, fracamente, rósea.

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 rósea.

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

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.

Etapa 1

Na primeira etapa corrige a especificação da condutividade conforme a temperatura do ensaio.

Temperatura	Condutividade (uS/cm) Bras	Condutividade (uS/cm) Brit
15	1,0	3,95
16	1,0	4,02

17	1,0	4,09
18	1,0	4,16
19	1,0	4,23
20	1,1	4,30
21	1,1	4,46
22	1,1	4,62
23	1,1	4,78
24	1,1	4,94
25	1,3	5,10
26	1,3	5,16
27	1,3	5,22
28	1,3	5,28
29	1,3	5,34
30	1,4	5,40

Etapa 2

Não superior a 2,1 uS/cm

Etapa 3

Na terceira etapa corrige a especificação da condutividade conforme o pH do meio.

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:

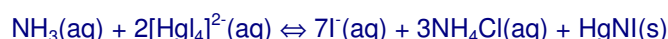
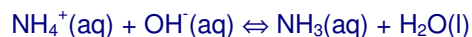
- Presença de microcrosta ou crosta no sistema de purificação;
- Abastecimento do estabelecimento com água potável com dureza elevada;
- Filtro com falta de manutenção ou limpeza insatisfatória;
- Presença de íons na água como cloreto, amônio;
- Presença de moléculas dissociadas;
- Acidez ou alcalinidade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

e-) Amônio

Metodologia:

Adicionar 1 ml da solução de tetraiodomercurato de potássio alcalino SR (Reagente de Nessler) 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 tetraiodomercurato de potássio alcalino SR a uma mistura de 4 ml de solução padrão de amônio 1 ppm NH₄ e 16 ml de água isenta de amônio. No máximo 0,2 ppm.

Reação:



Comentários:

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.

f-) Cálcio e magnésio

Metodologia:

Adicionar 2 ml de tampão de cloreto de amônio pH 10,0; 0,5 ml negro de ericromo T e 0,5 ml de edetato dissódico 0,01 M em 100 ml da amostra. Uma coloração azul límpida é produzida.

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

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

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

DUREZA TOTAL (ppm CaCO_3)	CLASSIFICAÇÃO
Até 15	muito branda
De 16 a 50	branda
De 51 a 100	moderadamente dura
De 101 a 200	dura
>201	muito dura

Motivos para não-conformidade:

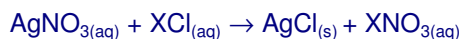
- Formação de microcrostas no sistema de purificação devido à dureza da água potável.

g-) Cloretos

Metodologia:

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.

h-) Nitratos

Metodologia:

Transferir 5 ml de amostra para tubo de ensaio imerso em água gelada, adicionar 0,1 ml de solução saturada de cloreto de potássio e 0,1 ml de difenilamina 0,1%(p/v). 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 da mesma maneira, utilizando uma mistura de 4,5 ml de água livre de nitrato e 0,5 ml de solução padrão de nitrato 2 ppm NO₃, recém preparada. No máximo 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:

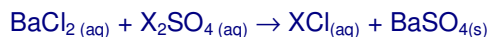
- Resíduo de produto de limpeza;
- Contaminação microbiana.

i-) Sulfatos

Metodologia:

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.

j-) Metais pesados

Metodologia:

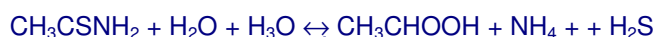
Transferir 200 ml de amostra para béquer de vidro e aquecer em banho-maria até que o volume seja reduzido a 20 ml. Medir 12 ml desta solução e adicionar 2 ml de solução tampão acetato pH 3,5 e homogeneizar, acrescentar 1,2 ml de reagente de tioacetamida, após 2 minutos desenvolve-se a cor marrom que não deve ser mais intensa do que a do padrão.

Preparo do padrão: a 10 ml da solução padrão de chumbo 1 ppm adicionar 2 ml de solução tampão de acetato pH 3,5 e 2 ml da solução em exame. Misturar deixando em repouso por 2 minutos. Em seguida, adicionar 1,2 ml de reagente de tioacetamida.

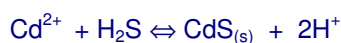
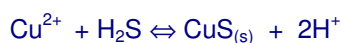
A adição de tioacetamida na solução amostra e solução padrão devem ocorrer concomitantemente.

Reações:

1-) Formação de ácido sulfídrico.



2-) Reação do ácido sulfídrico com metal.



Comentários:

O reagente de tioacetamida em meio ácido (tampão acetato) produz ácido sulfúrico, que por sua vez reage com os metais pesados formando sólidos pretos, ou de coloração escura.

Motivos para não-conformidade:

- Problema da solda da resistência;
- Desprendimento de cobre da cuba de destilação.

I-) Resíduo por evaporação

Metodologia:

Evaporar 100 ml da amostra em banho-maria e secar em estufa entre 100 °C e 105 °C. No máximo 0,001% (1mg).

Comentários:

O ensaio de resíduo por evaporação deve ser visto com um ensaio de pureza, ou seja, não temos limite inferior apenas superior. Todas as impurezas da água, com exceção dos gases dissolvidos contribuem para a carga de sólidos presentes nos recursos hídricos. Uma não conformidade no ensaio pode ser devido à liberação de fragmentos pelo sistema (mangueiras, barrilete, filtro) limpeza nos componentes do sistema de purificação, contaminação do reservatório.

Motivos para não-conformidade:

- Filtro com falta de manutenção ou limpeza insatisfatória;
- Formação de biofilme no sistema de água purificada;

- Desprendimento de fragmento no sistema de água purificada (solda, mangueira ressecada);
- Presença de íons ou substâncias em excesso.

m-) Contagem microbiana

O ensaio visa avaliar a qualidade microbiológica da água purificada, para isso são determinadas a carga de bactérias, fungos e leveduras. 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 a 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.

n-) Carbono Orgânico Total

Carbono Orgânico Total (TOC) é uma medição indireta das moléculas orgânicas presentes na água farmacêutica medidas através 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.

Motivos para não-conformidade:

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

(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

(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.