
Água de uso farmacêutico

Mariangela Tirico AURICCHIO

Instituto Adolfo Lutz, Divisão de Bromatologia e Química, Serviço de Medicamentos

A água é um dos insumos mais utilizados na produção farmacêutica, onde diferentes graus de qualidade são exigidos de acordo com o emprego pretendido, definidos de acordo com os códigos oficiais e as legislações em vigor. Estas exigências tornam-se mais rígidas por exemplo, quando o fármaco destina-se à preparação de um medicamento estéril, devendo neste caso atender, limites quanto à presença de endotoxinas¹. Portanto, dentre os muitos controles requeridos o microbiológico é uma das maiores preocupações da indústria farmacêutica, dada a natureza crítica da qualificação do sistema de tratamento, armazenamento e distribuição da água, este é um capítulo específico e fundamental das Boas Práticas de Fabricação².

A água de alimentação do sistema deve sempre atender aos requisitos para água de consumo humano, no caso do Brasil, previstos na Portaria MS nº 518, de 23/05/2004³.

A água potável conforme sua origem e sazonalidade, pode conter mais ou menos material orgânico particulado (colóides, substâncias orgânicas, vivas, mortas e/ou inertes), íons, gases e sílica, por isso requerer tratamentos específicos e sofisticados antes de estar apta ao uso farmacêutico.

Nas etapas de processamento para obtenção de preparações medicamentosas de uso oral, como granulação, revestimento de comprimidos, formulação prévia à liofilização, lavagem e enxágües finais de equipamentos, contêineres e outros, deve-se empregar sempre água purificada. Na diluição de medicamento estéril deve-se empregar água para injeção, para a qual são estabelecidos dentre outros, limites para a presença de endotoxinas. A água de hemodiálise que também é considerada água de uso farmacêutico, deve obedecer, além dos limites para endotoxinas, também limites em relação aos microrganismos viáveis.

Para converter a água de alimentação de uma planta farmacêutica em água purificada, empregam-se diversos estágios de pré-tratamento, considerando-se que não existe nenhum método de purificação que remova todos os tipos de contaminantes até os níveis requeridos para água de uso farmacêutico, na prática recorre-se à combinação de vários métodos para obter a água de qualidade necessária.

A remoção dos colóides, pode ser conseguida com filtros de leito de areia e com material floculante como o

sulfato de alumínio, contudo o controle do alumínio residual deve ser muito rígido, principalmente no processo de obtenção de água de hemodiálise e de água para injeção. Os filtros de carvão ativado, removem resíduos de desinfetantes que podem estar presentes nas águas da rede de abastecimento, bem como outros contaminantes orgânicos. Os abrandadores são resinas de troca iônica que removem o cálcio e o magnésio, responsáveis pela dureza da água, substituindo-os por sódio e geralmente são usados em sistemas com osmose reversa para evitar o acúmulo de precipitados nestas membranas. Na osmose reversa se empregam membranas semi-permeáveis e delgadas, com poros de até 0,5 nm. Podem ser usados ainda, os leitos deionizadores de resina, incluindo os leitos mistos ou duplos, que funcionam pela troca iônica entre a resina do leito e os componentes inorgânicos dissolvidos na água que entra no leito. Além disso, os sistemas de tratamento para obtenção da água de uso farmacêutico também empregam filtros de membranas porosas de classificação absoluta, dispostos estrategicamente nos pontos de uso.

Para os sistemas de armazenamento em reservatórios nas áreas de produção, empregam-se filtros de ventilação de classificação absoluta, os ultrafiltros, que são membranas com poros de até 5 nm, capazes de reter material em solução com massa molecular de até 10.000 Dalton, colóides, bactérias e algum material pirogênico. Estes filtros são empregados como filtros intermediários para remoção de pirogênio e material particulado, evitando a impregnação deste material nas membranas de osmose reversa.

O controle microbiológico no sistema de produção de água de uso farmacêutico leva em conta que as bactérias mostram aptidão extraordinária para se readaptarem em ambientes com níveis de nutrientes muito reduzidos ao organizarem-se nos biofilmes, onde o arranjo espacial e a superfície de aderência proporcionam as condições para que mantenham-se, mesmo num meio pobre nutritivamente. O biofilme que também funciona como uma capa protetora dificulta o efeito de biocidas e outras substâncias nocivas para as células, o que pode explicar a baixa eficiência de muitos tipos de tratamentos aplicados aos sistemas de produção de água. No conjunto do sistema industrial de tratamento de água farmacêutica temos vá-

rias estruturas que fornecem as superfícies necessárias para aderência e crescimento bacteriano. Diferentes espécies de bactérias podem se desenvolver nos biofilmes criando um ambiente de cooperação entre elas, e que favorece cada uma, pois armadas de diferentes enzimas conseguem utilizar o suprimento de nutrientes que sozinha não conseguiria aproveitar.

Em relação aos requisitos microbiológicos, tanto durante a produção como durante o armazenamento, são necessárias medidas para assegurar que o número de microrganismos viáveis esteja sob controle, a fim de que a formação de biofilmes seja controlada ao máximo. As farmacopéias trazem os requisitos mínimos de qualidade a serem atendidos e estabelecem limites de alerta e de ação. No caso dos contaminantes microbiológicos, como os testes não são absolutos, poderão estar presentes outros microrganismos além daqueles estabelecidos nas normas e outros métodos poderão detectar a presença de outros bacilos gram – negativos (*Legionella pneumophila*, *Pseudomonas* sp.) que têm se mostrado resistentes aos processos de desinfecção do sistema de tratamento de água na planta farmacêutica.

A partir de 1996 os testes químicos para verificação da qualidade da água de uso farmacêutico, principalmente para a água de processo sofreram modificações substanciais por iniciativa da Farmacopéia Americana⁶ (USP). Os testes qualitativos de então, foram substituídos por testes baseados na medição do carbono orgânico total (TOC), não tardou para que fossem harmonizados no âmbito da International Conference on Harmonization (ICH) e adotados pelas principais farmacopéias como requisitos obrigatórios para controle da produção da água de uso farmacêutico. Na prática da indústria farmacêutica, os instrumentos de medição da condutividade e do (TOC) estão em linha com o sistema de tratamento e propiciam acompanhamento em tempo real das condições da água que está sendo produzida. A indústria farmacêutica no Brasil também adota estes controles, obedecendo como

mencionado anteriormente, às especificações da farmacopéia americana.

O processo deve ser validado e regido pelo Manual de Qualidade da Água que será parte dos procedimentos de Boas Práticas de Fabricação da empresa² com separação de procedimentos de manutenção rotineira e não rotineira, ações investigativas e corretivas. Os limites de alerta (para detectar tendências adversas) e de ação devem ser definidos e escritos para monitoração microbiológica do sistema, ressaltando que os testes microbiológicos de rotina não devem limitar-se aos contaminantes farmacopéicos apenas, visto que estes testes não são absolutos e, outros microrganismos além daqueles, estabelecidos nas normas, poderão estar presentes, por isso, é importante contar com métodos que possam detectar outros bacilos gram negativos como *Legionella pneumophili*, *Pseudomonas* sp., os quais têm se mostrado resistentes a vários processos de desinfecção. Em relação aos requisitos microbiológicos, tanto durante a produção como durante o armazenamento, são necessárias medidas para assegurar que o número de microrganismos viáveis esteja sob controle, ainda que seja impossível eliminá-los. O limite de ação preconizado pela Farmacopéia Européia⁴ (EP) é de 10 UFC por 100 mL, por filtração em membrana, usando pelo menos 200 mL da água (para injeção).

A água para injeção produzida na planta farmacêutica, a partir dos sistemas descritos, pode ser comercializada em ampolas de volume variável, e então é tornada estéril. Nesta forma de apresentação, a água para injeção pode dispensar o ensaio de condutividade e TOC que são fundamentais para controle na fase de produção. O ensaio de endotoxinas é obrigatório quando destinada a uso parenteral^{1,4,5,6}.

A Tabela 1 compara as especificações de água para injeção da Farmacopéia Européia 4^a. ed.⁴ e da Farmacopéia Americana 26^a ed.⁶ e mostra o conjunto de ensaios requeridos em cada caso.

Tabela 1. Comparação entre ensaios para água envasada, segundo Farmacopéia Americana (USP) 26ª edição e Farmacopéia Européia (Eur. Ph) 4ª edição

Ensaio para água de injeção envasada	Especificação USP 26.	Especificação Eur. Ph. 4 ed.
endotoxinas bacterianas	menos que 0,25 UI/mL	menos que 0,25 UI/mL
esterilidade	passa o teste	passa o teste
acidez/alcalinidade	não preconiza	passa o teste
pH	de 5 a 7	não preconiza
condutividade	não preconiza	frasco até 10 mL = 25 uS/cm frasco acima 10 mL = 5 uS/cm
resíduo de evaporação	não preconiza	máx 0,001%
cloretos	0,5 mg/L	0,5 mg/L
sulfatos	passa o teste	passa o teste
amônia		máx. 0,2 ppm
frascos volume menor 50 mL	0,6 mg/L	
frascos volume maior 50 mL	0,3 mg/L	
calcio	passa o teste	passa o teste
alumínio	não preconiza	não preconiza
dióxido de carbono	passa o teste	não preconiza
substâncias oxidáveis	passa o teste	passa o teste

Na Tabela 1, observa-se que as especificações não são idênticas nos principais códigos farmacêuticos conforme recomenda a Conferência Internacional de Harmonização (ICH). Nos laboratórios oficiais podemos adotar qualquer uma delas, desde que o código adotado seja referenciado, pois a Farmacopéia Brasileira 4ª edição⁵ ainda não apresenta monografia para água de injeção.

O ensaio de quantificação para alumínio não é exigido em nenhum destes dois códigos, porque a água de injeção é empregada em volume e frequência em geral muito pequenos se comparado com os volumes e frequência de uso da água de hemodiálise.

Na prática do laboratório oficial os ensaios de esterilidade e endotoxinas são sempre prioritários em relação aos ensaios físico-químicos, visto que raramente, o laboratório recebe amostras em quantidade suficiente para realizar todos os ensaios das farmacopéias, por isso a necessidade de priorizá-los dentro do critério de avaliação da condição de segurança do produto e o risco que podem representar ao usuário.

REFERÊNCIAS

1. Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) – Note for Guidance on Quality of Water for

Pharmaceutical Use in **EMA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)**, Londres, 5 p., 2002.

2. Brasil. Leis, decretos, etc – Resolução - RDC - MS nº 210 da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 04 de agosto de 2003. **Diário Oficial da União**. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, conforme Anexo I. Brasília, DF, 14 ago 2003. Seção 1, p. 24–50.
3. Brasil. Leis, decretos, etc. Portaria MS nº 518 da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 25 de março de 2004. **Diário Oficial da União**. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade de água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. Brasília, DF, 26 mar 2004. Seção 1, p.266–70.
4. **European Pharmacopoeia**. 4th edition, Supplement, 2 Genève, 2002.
5. **Farmacopéia Brasileira**. 4a. Ed. São Paulo: Atheneu, 1996, parte I, p. IV – 4.
6. **United States Pharmacopeia** – 26th edition, Rockville:the National Formulary, 2002, 2645p.