

Métodos de Obtenção de Água para Injetáveis

*Este trabalho foi patrocinado pela ABRASP e executado pela Medinsight –
Empresa do Grupo Resulta®.*

Sumário

1	Introdução	3
2	Principais Métodos e Sistemas de Purificação da Água para Uso Farmacêutico.....	4
3	Revisão da Literatura.....	7
3.1	Resultados	8
3.1.1	Recomendações da Anvisa	8
3.1.1.1	Controle de Qualidade de Sistemas de Produção de Água para Injetáveis e Normas de Qualidade da água.....	10
3.1.2	Recomendações da Organização Mundial de Saúde e da agência Food and Drug Administration.....	15
3.1.3	Farmacopeias	16
3.1.4	Outras evidências avaliadas	22
3.1.5	Sustentabilidade dos Métodos.....	23
4	Discussão	25
5	Referências bibliográficas	30

1 Introdução

Aspectos gerais sobre a água para uso farmacêutico

A água tem importância fundamental para indústria farmacêutica, pois além de participar dos processos de limpeza de materiais e superfícies, pode ser utilizada como veículo em formulações, o que exige maior atenção e conhecimento. O processo para obtenção de águas destinadas ao setor farmacêutico está baseado na eliminação de impurezas físico-químicas e microbiológicas até níveis pré-estabelecidos conforme normas específicas de cada país como, por exemplo, Farmacopeia Brasileira. Dependendo do tipo de água que se pretende obter, os processos serão mais ou menos complexos¹.

Devido a essa importância, a água deve ser analisada em sua composição, pois é um solvente universal e pode carregar consigo algumas substâncias que comprometem não somente a qualidade dos medicamentos, mas também a vida útil dos sistemas de tratamento de água.

A estrutura química da água é peculiar, uma vez que se constitui de um momento dipolo e grande facilidade em formar ligações de hidrogênio. Essas propriedades fazem da água um excelente meio para solubilizar, absorver, adsorver ou suspender diversos compostos, inclusive para carrear contaminantes e substâncias indesejáveis, que vão alterar a pureza e eficácia de um produto farmacêutico².

Os requisitos de qualidade da água dependerão de sua finalidade e emprego, e a escolha do sistema de purificação destina atender ao grau de pureza estabelecido. É preciso que esse controle seja feito rotineiramente, com rigidez e de acordo com a legislação vigente e com os compêndios oficiais, e que exista um processo responsável pelo fornecimento da água eficaz e eficiente para atender a demanda e essas especificações³.

A escolha do melhor método para obtenção de água purificada deve levar em consideração os seguintes itens: volume e tipo de água produzido, facilidade e gastos com manutenção, material de consumo, energia, parada para trocas, manutenção e limpeza⁴.

Destilação

A destilação é um processo antigo de purificação onde a água é aquecida até ferver e evaporar. Este vapor é então condensado e coletado. O equipamento para realizar a destilação (o destilador) é relativamente barato, mas consome uma quantidade muito grande de energia, em torno de 1KW de eletricidade por litro de água produzida².

Dependendo do uso do destilador, a água destilada pode ter uma resistividade de cerca de 1MΩ-cm e sairá estéril, quando recém processada. Entretanto, ela pode sofrer modificações dependendo da maneira de armazená-la. Além disto, impurezas como CO₂, sílica, amônia e uma variedade de compostos orgânicos são “carregados” para o destilado².

O método de destilação pode produzir água purificada em grande, media e pequena escala. O processo de destilação produz água purificada que precisa ser armazenada para ser usada posteriormente. Se o continente de armazenamento não for inerte, íons ou plastificantes se desprearão do mesmo e recontaminarão a água, e conforme dito anteriormente, bactérias crescerão livremente na água parada. Para manter a esterilidade, usam-se frascos especiais e a água coletada é então autoclavada. Naturalmente, estes frascos uma vez abertos permitem a exposição da água às bactérias⁵.

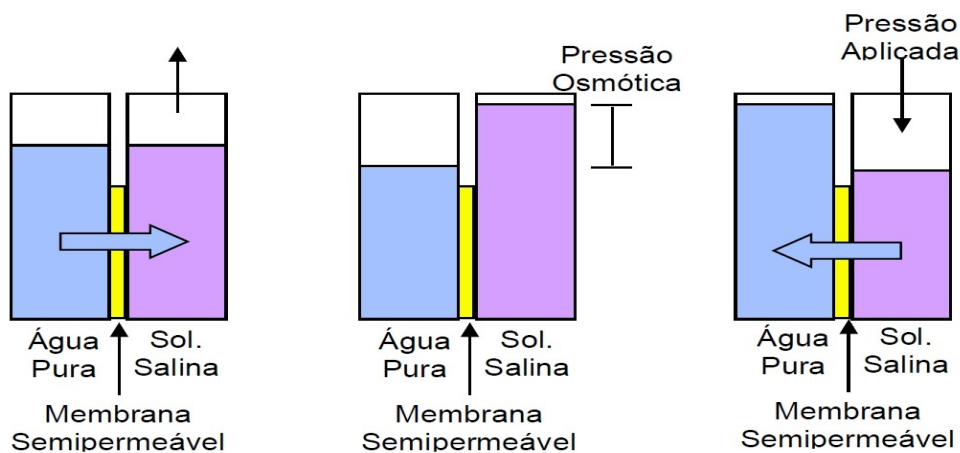
Osmose reversa

A osmose é um método que consiste na passagem de uma solução diluída que será separada de outra solução concentrada por meio de uma membrana semipermeável. A água, movida pela força, gera a pressão osmótica, decorrente da diferença da concentração de contaminantes, que atravessam a membrana no sentido da solução concentrada⁵.

O fluxo de água continua, até que a solução concentrada fique diluída e a pressão contrária (back-pressure) impeça que mais algum fluxo atravesse a membrana. Nesse ponto ocorre o equilíbrio osmótico⁵.

Se uma pressão maior que a pressão osmótica for aplicada ao lado do concentrado da membrana, a direção normal do fluxo osmótico é revertida, fazendo com que a água pura passe pela membrana a partir da solução concentrada sendo, então, separada de seus contaminantes e caracterizando o princípio básico da osmose reversa (OR), conforme mostrado na **Figura 1**.

Figura 1. Processo de Osmose Reversa



O aparelho de osmose reversa, quando utilizado no processo de água purificada, deve ser validado de forma a garantir que a qualidade da água produzida seja equivalente à preparada por destilação⁵. Cumpre ressaltar que muitos equipamentos disponíveis comercialmente não são devidamente projetados para tal uso.

De acordo com o guia da Anvisa, o uso de osmose reversa para fins farmacêuticos não é o mais recomendado, uma vez que o uso pode gerar o desenvolvimento de microrganismos ou até mesmo a criação de biofilmes em minutos. Tal afirmação deve ser interpretada como sendo **errônea**, uma vez que é impossível o desenvolvimento de biofilmes em tão curto intervalo de tempo. O biofilme pode levar de algumas horas até várias semanas para se desenvolver,

dependendo das condições do ambiente. Sabendo que a água de alimentação utilizada nos dispositivos deve ser tratada, ou seja, inclui um processo prévio de purificação, e dificulta ainda mais a formação de biofilmes.

O guia ainda cita que esse *desenvolvimento em minutos* se deve a utilização de membrana no método de osmose reversa. Porém, avanços significativos em relação a esta questão ocorreram com o advento de novas membranas. Os processos de separação por membranas (PSM) se desenvolveram muito no último século, especialmente para com a seletividade, especificidade e baixo consumo de energia, buscando similaridade com membranas biológicas. Sem dúvida, se mostra como uma nova e eficiente ferramenta nas etapas de purificação, separação e tratamento dos processos industriais⁶.

Atualmente, membranas modernas vêm sendo fabricadas, possuindo alta capacidade de rejeitar em torno de 99,7% de íons (cátions e ânions). Uma vez que um dos maiores problemas no uso destas membranas na OR é o surgimento de bioincrustações em suas superfícies, que pode resultar em perdas irreversíveis da produtividade, os fabricantes desses equipamentos sabendo desta condição, desenvolveram membranas modernas, como é o exemplo das do tipo grau USP, full-fit (que evitam zonas “mortas” capazes de acumularem água parada) e sanitizáveis a quente, que operam a altas pressões e permitem a passagem somente da água purificada em baixas temperaturas⁷. Além desses fatos, por razões microbiológicas, os sistemas usam duplo-passo (“dupla barreira”), onde até mesmo íons monovalentes (de menor tamanho), são praticamente eliminados da água.

Na osmose reversa do tipo duplo-passo (OR-DP) a água é produzida pelo 1º grupo de membranas, que alimenta um 2º grupo, duplicando o processo de purificação. O rejeito do 2º grupo é retornado inteiramente para alimentar o equipamento, obtendo uma recuperação de 100% nesta etapa e reduzindo a condutividade final.

Assim, é possível obter rejeições de até 99,9% no duplo-passo, produzindo água com altíssimos níveis de pureza, atendendo aos mais exigentes padrões⁷. Este percentual se equivale aos valores também obtidos pela destilação, o que garante a equivalência entre os dois métodos.

3 Revisão da Literatura

O objetivo principal deste relatório foi analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia dos principais métodos de purificação de água para injetáveis no Brasil. Deste modo, estabeleceu-se a pergunta científica cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do parecer.

Setor	Indústrias Farmacêuticas
Método	Osmose Reversa
Padrão de referência	Destilação
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia e Segurança no método de purificação da Água para Injetáveis
Estudos	Análises de qualidade, análises físico-químicas

Portanto, a **pergunta principal** do estudo foi: O método de osmose reversa é tão seguro e eficaz na purificação da água para injetáveis comparado ao método de destilação? Também se buscou analisar se existia diferença entre tal método de purificação em comparação com padrão de referência. Para o presente relatório, foi elaborada uma revisão de estudos de análise de qualidade do método, análise de qualidade da água e análise físico-química.

Para a revisão da literatura, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados de métodos físico-químicos e bibliotecas de Ciências, por monografias de métodos de purificação da água para uso farmacêutico de um modo geral e estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do método na purificação da água para injetáveis até 13/09/2013.

A estratégia de busca nas bases de dados utilizou os termos “*water for injection*”, “*água para injetáveis*”, “*reverse osmosis*”, “*osmose reversa*”, “*distillation*” e “*destilação*”.

Dois revisores realizaram a busca, selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, realizando a leitura do artigo completo, caso este fosse pertinente ao tema de interesse. Após análise de títulos e resumos, 92 publicações foram selecionadas para análise de texto completo e, ao final, 8 publicações abordando a eficácia e a segurança dos métodos de destilação e osmose reversa na produção de água para injetáveis foram incluídas na revisão da literatura. Além disso, 3 outras publicações foram incluídas abordando outras questões relevantes aos métodos em destaque.

3.1 Resultados

3.1.1 Recomendações da Anvisa

A Anvisa publicou um guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de AUF à luz dos relatórios técnicos elaborados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como forma de orientar e reger toda a formulação e preparo das empresas e indústrias envolvidas neste processo. Além disso, os requisitos de qualidade da água para uso farmacêutico são estabelecidos em normas técnicas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e também na Farmacopeia Brasileira. O regulamento técnico vigente que descreve os princípios de BPF é a RDC nº. 17, de 01/04/2010 e a Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, estabelecida pela RDC nº. 49, de 23/11/2010. O guia ressalta que apesar de esses documentos serem publicados pela referido órgão, seu conteúdo é fundamentado em recomendações internacionais, fazendo com que estejam em linha com as tendências mundiais⁸.

Tem-se como requisitos mínimos necessários para os sistemas de produção de água para uso farmacêutico, os seguintes tópicos:

- Materiais de construção dos sistemas de purificação de água.
- Tecnologias de produção de água purificada (AP).
- Tecnologia de produção de água para injetáveis (API).
- Distribuição e armazenamento de água para uso farmacêutico (purificada e injetável).

- Qualificação dos sistemas de AP e API.
- Revisão dos sistemas de AP e API.

Os materiais que compõem o aparato de preparo da água para uso farmacêutico devem atender a alguns requisitos básicos no que tange as tubulações, válvulas e armações, além dos lacres e diafragmas. Estes requisitos incluem:

- Compatibilidade com a temperatura e as substâncias químicas entre todos os materiais utilizados pelo sistema ou dentro dele.
- Prevenção de vazamento dos materiais que entram em contato com a AUF, dentro da faixa de temperatura de trabalho.
- Resistência à corrosão da água purificada e da água para injetáveis, que são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. Ainda, deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificações. Quando a passivação for realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso.
- Acabamento interno liso, utilizando superfícies internas que ajudem a evitar aspereza e fissuras no sistema de água.
- Soldagem facilitada dos materiais selecionados para o sistema, de forma controlada.
- Desenho de flanges ou juntas devem ser desenvolvidos para atender a critérios higiênicos ou sanitários. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos sejam usados e que estejam encaixados e ajustados corretamente.
- Documentação de todas as informações referentes aos componentes do sistema.
- Materiais adequados devem ser utilizados, a fim de serem considerados como elementos sanitários do sistema.

Alguns materiais considerados como próprios ou ideais para um sistema de purificação de água são o aço inox 316L (baixo teor de carbono) e o fluoreto de polivilideno (PVDF).

O cloreto de polivinila (PVC) não é um material considerado sanitário, uma vez que é altamente susceptível à formação de biofilme, não resiste a determinados métodos de sanitização e pode contaminar a água com agentes químicos residuais.

Não está indicada a utilização do PVC em partes dos sistemas que possuem contato com água com alto grau de pureza (AP e API). O PVC pode ser utilizado apenas em equipamentos com a finalidade de obtenção de água com menor grau de pureza, tais como os deionizadores e os abrandadores.

Reservatórios utilizados para armazenar a água devem ser apropriados e construídos com material inerte, a fim de evitar a contaminação de seu conteúdo. O material de construção deve possuir características e rugosidade apropriadas a fim de dificultar a aderência de resíduos, o desenvolvimento de biofilme e a corrosão pelos agentes sanitizantes. O aço inoxidável 316L eletropolido, com baixa rugosidade, é a escolha mais adequada diante dessas exigências.

Eventualmente, sistemas de produção de água para uso farmacêutico podem ser construídos com polímeros plásticos, tais como o fluoreto de polivinilideno (PVDF), que quando bem projetado, atende às BPF atuais.

A utilização de aço inox 304 não é recomendável, uma vez que não possui resistência adequada. O aço inox 316L, por sua vez, possui molibdênio e baixo teor de carbono em sua composição, o que aumenta consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação da água⁸.

3.1.1.1 Controle de Qualidade de Sistemas de Produção de Água para Injetáveis e Normas de Qualidade da água.

O controle de contaminação da água para uso farmacêutico é de extrema importância, uma vez que a água tem grande susceptibilidade para agregar compostos diversos e de sofrer recontaminação, mesmo após a etapa de purificação.

O controle de qualidade microbiológico, independente do sistema utilizado para purificação da água, deve ser prioridade, uma vez que alguns tipos de microrganismos podem se proliferar nos componentes dos sistemas de tratamento e de distribuição da água para uso farmacêutico. Portanto, é importante minimizar a contaminação microbiológica por meio de tecnologias e ações apropriadas, que incluem processos de validações e controles adequados, visando uma maior confiabilidade do processo.

No caso das águas para injetáveis (API), o controle de qualidade é realizado a fim de identificar contaminantes químicos, microrganismos e endotoxinas bacterianas, bem como o processo de obtenção deve ser validado. Todos os sistemas de água para uso farmacêutico devem ser considerados críticos, devido ao impacto direto na qualidade e segurança de medicamentos.

Para construir um sistema de produção de água para injetáveis devem ser consideradas tecnologias adequadas que serão envolvidas no processo, além da qualidade da água, a especificação exigida quanto à qualidade da mesma, 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. Contudo para obter uma água pura, é necessário se pensar em todos os aspectos sendo um deles a renovação da água utilizada no processo. A água purificada que foi produzida é armazenada em tanques para o uso, e após certo tempo, se faz necessário descarregar esse tanque da água para higienização, fazendo com que a água armazenada seja descartada. Diante disto, as indústrias devem sempre evitar o desperdício de água, devendo considerar materiais adequados para o não desperdício.

Diversas tecnologias podem ser empregadas na produção da água purificada. Geralmente, sistemas mantidos em temperatura ambiente, tais como destilação, deionização, osmose reversa e ultrafiltração são especialmente susceptíveis a contaminação microbiológica, particularmente quando o equipamento permanece estático durante algum tempo, devido à baixa ou a nenhuma demanda de utilização da água.

Os filtros de barreira podem conter repositórios de microrganismos e, portanto ser uma fonte crítica para a formação de biofilme e de endotoxinas. Para evitar que ocorra o surgimento de microrganismos é preconizado o uso de filtros de barreira (por exemplo, 0,2 μm ; 0,45 μm e 1,0 μm). Tais filtros podem ocultar a contaminação, aumentando o risco de formação de eventuais biofilmes e conseqüentemente elevando o risco de contaminação microbiológica e biológica da AP.

Para produção de AP, uma das técnicas mais utilizadas na etapa final é a de osmose reversa, pois ela é capaz de reduzir consideravelmente o risco de contaminação microbiana da água, além de ser de fácil operação e manutenção. A ultrafiltração e a destilação também podem ser utilizadas para este propósito.

Os sistemas de armazenamento e distribuição devem ser considerados como uma parte crítica de todo o sistema. Desta forma, os equipamentos utilizados no tratamento de água devem funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência.

Devem ser adotados mecanismos de controle microbiano e sanitização dos sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica.

Todos os sistemas de águas para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto na qualidade e segurança de medicamentos, portanto devem ser qualificados adequadamente. As qualificações devem seguir procedimentos previamente escritos e aprovados.

Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação. Devem ser consideradas no processo de validação, as possíveis variações sazonais que venham a afetar a qualidade da água para uso farmacêutico. As técnicas empregadas de sanitização ou esterilização devem ser consideradas durante o planejamento do projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação.

O primeiro princípio a ser considerado na qualificação de desempenho do sistema de água é que o sistema gera subsídios técnicos para a correta implantação dos procedimentos operacionais, em especial os de sanitização, limpeza, manutenção e amostragem.

Uma abordagem de três fases deve ser usada para satisfazer o objetivo de comprovar a confiabilidade e robustez do sistema em operação. Geralmente essas fases são denominadas Fase 1, Fase 2 e Fase 3.

A Fase 1 é a utilização da água pela indústria farmacêutica. Ela deve ser realizada sempre que um sistema está iniciando as atividades produtivas ou quando sofre mudanças que impactem no processo. Na execução desta fase, devem ser realizadas amostragens diárias ou monitoramento contínuo da água de alimentação para verificar a sua qualidade. A seguinte abordagem deve ser adotada:

- Realizar testes químicos e microbiológicos de acordo com um programa previamente definido.
- Amostrar ou monitorar a água de alimentação diariamente para verificar a sua qualidade.
- Amostrar ou monitorar continuamente a qualidade da água após cada etapa do processo de purificação.
- Amostrar ou monitorar continuamente cada ponto de uso e outros pontos de amostragem definidos.
- Desenvolver especificações de operação apropriadas.
- Desenvolver e finalizar os procedimentos de operação, limpeza, sanitização e manutenção.
- Demonstrar a produção e distribuição da água na qualidade e quantidade requerida.
- Utilizar e aprimorar os procedimentos de operação, manutenção, sanitização e solução de problemas.
- Verificar provisoriamente os níveis de alerta.

Na Fase 2, por um período adicional de duas semanas , deve ser realizado o monitoramento intensivo durante a implementação de todos os procedimentos aprimorados após a finalização satisfatória da Fase 1. O plano de amostragem deve ser o mesmo da Fase 1.

Geralmente, se espera que a Fase 2 também finalize sem desvios significativos no processo produção, armazenamento e distribuição da água. A abordagem deve:

- Demonstrar a operação consistente dentro das especificações estabelecidas.
- Demonstrar produção e distribuição consistentes de acordo com os procedimentos operacionais padrão.

Na Fase 3, os procedimentos operacionais já devem estar revisados, ajustados e implementados. Os objetivos dessa etapa da qualificação são:

- Demonstrar desempenho confiável durante um período longo de produção.
- Assegurar que as variações sazonais sejam avaliadas.

Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotadas ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina.

Os sistemas e os resultados obtidos no monitoramento da qualidade da água devem ser revisados em intervalos regulares adequados.

Os objetivos principais da revisão periódica do sistema de água são a análise de tendência dos dados de controle de qualidade, desvios, ações corretivas, resultados fora de especificação, entre outros, para justamente concluir se existe alguma tendência, seja ela positiva ou negativa e, quando cabível, estabelecer um plano de mudança.

A conclusão do relatório deve ser clara quanto à necessidade de ações corretivas e da necessidade de uma nova requalificação de instalação, operação ou desempenho (Fases 1, 2 e 3)⁸.

3.1.2 Recomendações da Organização Mundial de Saúde e da agência Food and Drug Administration

A Organização Mundial de Saúde dispõe de alguns guias referentes à produção de água para uso farmacêutico, atualizados no ano de 2012 e publicados na Serie de Relatórios Técnicos n° 970.

As orientações contidas neste guia têm como objetivo fornecer informações sobre as especificações disponíveis para a água para uso farmacêutico (AUF), orientação sobre qual a qualidade da água a ser usada para aplicações específicas, tais como a fabricação de ingredientes farmacêuticos ativos e formas de dosagem, e fornecer orientações sobre BPF em relação à concepção, instalação e operação de sistemas de água farmacêutica⁹.

Segundo o Guia de inspeções de água de grande pureza disponibilizado pela U.S Food and Drug Administration – FDA, a principal consideração é saber a finalidade do produto que será fabricado para que assim seja escolhido o método ideal, sendo que para API, os métodos aceitos pelo FDA são Osmose Reversa (OR) e destilação.

O guia fala brevemente sobre o sistema de validação e os aspectos que devem ser considerados, sendo eles os mesmos parâmetros abordados pelo guia da Anvisa, citados no tópico acima.

De acordo com o FDA os métodos de destilação e osmose reversa são os únicos aceitáveis listados na USP para a produção de água para injetáveis, pois a qualidade da água de alimentação de entrada pode variar durante a vida do sistema, dependendo de variações sazonais e de outros fatores externos^{7,10}.

Um sistema de água deve ser projetado para operar dentro desses extremos previstos. Obviamente, a única maneira de conhecer os extremos é monitorar periodicamente água de alimentação.

3.1.3 Farmacopeias

Farmacopeia Brasileira²

A Farmacopeia Brasileira considera três principais tipos de água para uso farmacêutico, apresentando suas respectivas monografias: água purificada (AP), água para injetáveis (API) e água ultrapurificada (AUP). Ainda, ressaltam-se dois outros tipos, a água potável e água reagente, utilizadas em instalações farmacêuticas, principalmente em procedimentos gerais relacionados à limpeza. Estes dois tipos serão descritos brevemente, uma vez que são precursores de outros tipos de preparações.

Água Potável

É o ponto inicial para qualquer processo de purificação de água para fins farmacêuticos, sendo obtida através do tratamento da água retirada de mananciais, sempre atendendo às especificações da legislação brasileira com base nos parâmetros físicos, químicos, radioativos e microbiológicos, obedecendo a um padrão de potabilidade.

Água reagente

Produzida por um ou mais processos como destilação simples, deionização, filtração, descloração, devendo estar adequada às características específicas de sua aplicação. Os principais parâmetros de caracterização são: condutividade de 1,0 a 5,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (resistividade $> 0,2 \text{ M}\Omega\text{-cm}$) e carbono orgânico total (COT) $< 0,2 \text{ mg}/\text{L}$.

Água Purificada

Produzida a partir da água potável ou reagente, não contém qualquer outra substância adicionada, sendo obtida por uma combinação de sistemas de purificação que considera múltiplas destilações, troca iônica, osmose reversa, eletrodeionização, ultrafiltração, além de

outros processos capazes de atender com alta eficiência, considerando limites especificados para os diversos contaminantes.

Seu uso é amplo na produção de soluções não parenterais e em formulações magistrais que não apresentem nenhuma recomendação de pureza superior ou necessidade de ser apirogênica. Pode também ser utilizada na lavagem de materiais farmacêuticos, no preparo de reagentes, tampões e meios de cultura, em diluições, em análises clínicas, bem como em aplicações genéricas especialmente em análises qualitativas e quantitativas menos exigentes.

Ressalta-se a necessidade de monitoramento de contagem do total de organismos aeróbicos viáveis, tanto na produção como na estocagem, uma vez que não possui nenhum tipo de inibidor de crescimento adicionado.

Suas características básicas incluem: condutividade de 0,1 a 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25,0 °C (resistividade > 1,0 M Ω -cm) e Carbono Orgânico Total (COT) < 0,50 mg/L e como teste de segurança biológica, realizar contagem total de microrganismo mesofilos < 100 UFC/mL, a não ser que especificado de forma diferente. Todos os sistemas de obtenção, armazenamento e distribuição devem ser devidamente validados e monitorados quanto aos parâmetros de condutividade e contagem microbiana.

Água Ultrapurificada

Possui baixa concentração iônica, baixa carga microbiana e baixo nível de COT. Esse tipo de água é requerido em aplicações mais exigentes, principalmente em laboratórios de ensaios, em diluição de substâncias de referência, no controle de qualidade e na limpeza final de equipamentos e utensílios utilizados em processos que entrem em contato direto com a amostra que necessite de água com esse nível de pureza. É essencial para métodos de análise que exigem mínima interferência e máxima precisão e exatidão. Outros exemplos de aplicação da água ultrapurificada incluem as 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, espectrometria de massa, procedimentos enzimáticos, cromatografia a gás, CLAE (determinação de resíduos em ppm ou ppb), métodos em biologia molecular e com cultivo celular. Deve ser utilizada no momento em que é produzida, ou no mesmo dia da coleta.

Suas características básicas incluem: condutividade de 0,055 a 0,1 a $\mu\text{S}/\text{cm}$ a $25,0\text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$ (resistividade $> 18,0\text{ M}\Omega\text{-cm}$), COT $< 0,05\text{ mg/L}$ (alguns casos $< 0,03\text{ mg/L}$), endotoxinas $< 0,03\text{ UI de endotoxina/mL}$ e contagem total de bactérias $< 1\text{ UFC}/100\text{ mL}$.

Água para Injetáveis

Seu principal emprego se faz principalmente, como excipiente na preparação de produtos farmacêuticos parenterais de pequeno ou grande volume, na fabricação de princípios ativos de uso parenteral, produtos estéreis, demais produtos que requeiram o controle de endotoxinas e não são submetidos à etapa posterior de remoção, bem como na limpeza e preparação de processos, equipamentos e componentes que entram em contato com as formas parenterais na produção de fármacos. Essa modalidade engloba, também, a água esterilizada para injeção, utilizada na administração parenteral e a água estéril para injeção, sendo embalada em frasco hermético e esterilizada por tratamento de calor.

O processo de purificação de primeira escolha é a destilação, em equipamento cujas paredes internas sejam fabricadas em metal apropriado, como o aço inox 316L, vidro neutro ou quartzo. Alternativamente, a API, também, pode ser obtida por processo equivalente ou superior à destilação para a remoção de contaminantes químicos e micro-organismos, desde validado e monitorado quanto aos parâmetros estabelecidos. A água de alimentação deve ser no mínimo, potável e, em geral, necessitará ser pré-tratada para alimentar os equipamentos. O processo é assim especificado em razão da robustez que tais equipamentos apresentam quanto à operação e ao desempenho.

O sistema de obtenção, distribuição e armazenamento da água deve ser validado e apropriado, visando impedir a contaminação microbiana e a formação de endotoxinas bacterianas. Deve atender aos requisitos estabelecidos na monografia específica. O controle será mais rigoroso quando a aplicação for para injetáveis, que não permite a ocorrência de contaminação microbiana, nem de endotoxinas. A adição de um ou mais agentes antimicrobianos à água purificada estéril origina a água bacteriostática estéril, que é empregada como diluente de algumas preparações parenterais, embaladas em doses individuais.

Outra variedade de água é utilizada em hemodiálise, sendo tratada para obter a máxima redução de contaminantes químicos e microbiológicos. Possui regulamento próprio, com especificações de qualidade e periodicidade específicas para o controle, porém, não são abrangidas na referida farmacopeia.

A água para injetáveis deve atender aos ensaios físico-químicos preconizados para a água purificada, além dos testes de contagem total de microrganismos mesófilos < 10 UFC/ 100 mL, particulados e de endotoxinas bacterianas, cujo valor máximo é de 0,25 UI de endotoxina/mL.

USP – Farmacopeia Americana¹¹

A United States Pharmacopeia está em linha com a Farmacopeia Brasileira no que tange os métodos recomendados para produção da água para injetáveis. A mesma descreve que o método de produção deve ser a destilação ou outro processo equivalente ou superior a destilação na remoção de impurezas químicas bem como microrganismos e seus componentes.

Ressalta ainda que os tipos de água utilizados nos diversos usos e aplicações no âmbito farmacêutico, têm que estar devidamente purificados para o fim que se destina, sendo a água purificada a ideal para ser utilizada em diretamente ou no preparo de tipos específicos nos variados componentes de formas farmacêuticas oficiais.

Ainda, a USP enfatiza que o controle e validação são essenciais para o processo de purificação da água para injetáveis, **independentemente do método de obtenção da mesma**.

O plano de validação deve ser projetado para estabelecer a adequação do sistema e permitir uma profunda compreensão do mecanismo de purificação, além da gama de condições operacionais, pré-tratamento necessário, e as formas mais prováveis de falha. Também é necessário para demonstrar a eficácia do sistema de controle e estabelecer a documentação e requisitos de qualificação para a manutenção da validação do sistema. Como também mencionado no guia da Anvisa, ensaios conduzidos numa instalação piloto podem ser valiosos para a definição dos parâmetros de operação e da qualidade de água esperado e na identificação de modos de falha. No entanto, a qualificação de operação da unidade específica apenas pode ser realizada como parte da validação do sistema operacional instalado. No projeto de um sistema de água para injeção, o processo final deve ter alta capacidade de redução de endotoxina bacteriana e deve ser validado.

Esta farmacopeia também traz descrições das diferentes unidades de operação de purificação da água, bem como os aspectos importantes de validação de cada uma delas, com enfoque na disposição, instalação, operação, manutenção e parâmetros de monitoramento que facilitam esta validação dos sistemas de água. Entre eles estão a pré-filtração, o carbono ativado, aditivos, sequestradores orgânicos, amaciadores de água, deionização, osmose reversa, ultrafiltração, filtração por carga modificada, destilação, luz ultravioleta, sistemas de estocagem e de distribuição.

Especificamente com relação à osmose reversa, o conjunto descreve como unidades utilizando membranas semipermeáveis. Os "poros" de membranas de OR são como espaços intersegmentares entre as moléculas de polímero. Eles são suficientemente grandes para a permeação das moléculas de água, mas ao mesmo tempo pequenos para permitir a passagem de íons químicos hidratados.

No entanto, diversos fatores, incluindo pH, temperatura e pressão diferencial através da membrana afetam a seletividade desta permeação. Havendo controle adequado, as membranas de OR podem conseguir melhoria da qualidade química, microbiana e também com relação às endotoxinas.

Os fluxos de processos consistem de abastecimento de água, a água do produto (permeada) e descarte (rejeitada).

Métodos de controle que envolvem o pré-tratamento adequado do fluxo de água afluyente, seleção de materiais de membrana adequados, testes de integridade, design de membrana e tolerância ao calor, higienização periódica e monitoramento de pressões diferenciais, além da condutividade, níveis microbianos e COT. O desenvolvimento de membranas de OR que podem tolerar temperaturas de água de desinfecção, bem como operar de forma eficiente e contínua a temperaturas elevadas, acrescentou muito ao seu controle microbiano e para a prevenção de incrustação. A OR pode ser usada sozinha ou em combinação com métodos de destilação, bem como a ultrafiltração para melhorias operacionais e de qualidade.

JP16 - Farmacopéia Japonesa ¹²

De acordo com a Farmacopeia Japonesa as preparações de água para injetáveis podem ser preparadas com o método de destilação, osmose reversa (OR), ultrafiltração (UF) que remove substâncias de peso molecular acima de 6.000, ou o uso conjunto dos métodos de osmose reversa e ultrafiltração deve ser mantida de forma consistente, no mesmo nível que a preparada por destilação, mediante a validação por meio de operação de longo prazo do processo e elaborada através da rotina, uma vez que a água para injetáveis não deve conter componentes que inibem o crescimento microbiano, e com isso o controle microbiano deve ser rigoroso e necessário para os microrganismos e endotoxinas. O padrão para endotoxinas requer um nível abaixo que 0,25 EU/mL.

Métodos de controle e validação preconizados estão em linha com os da USP.

Ph. Eur - Farmacopeia Europeia e Farmacopeia Internacional^{13,14}

As Farmacopeias Europeia e Internacional citam como método principal para produção de água para injetáveis o processo de destilação. Além disso, citam os aparelhos utilizados para este fim devem possuir algumas especificações como, por exemplo, peças que entram em contato com o líquido devem ser de vidro neutro, quartzo ou metal apropriado e equipado com um dispositivo eficaz para evitar o movimento de gotas. A primeira porção do destilado obtido quando o aparelho começa a funcionar é descartado. O destilado é coletado e armazenado em condições destinadas a impedir o crescimento de microrganismos e evitar qualquer contaminação.

3.1.4 Outras evidências avaliadas

Algumas publicações abordam a importância do controle do sistema de produção de águas purificadas. Uma delas ressalta a importância desse controle tendo em vista que a água purificada é a matéria-prima utilizada em cerca de 90 % dos produtos fabricados na indústria farmacêutica, podendo conter algumas substâncias que interfiram no produto final, como, perda de produtos, efeitos indesejáveis e provocar prejuízo à empresa¹⁵.

De acordo com o artigo de Oliveira e Pelegrini, cuja finalidade foi avaliar a eficácia do uso do método de osmose reversa na indústria farmacêutica, ficou demonstrado que tal método atendeu às especificações dos compêndios oficiais, concluindo que o sistema de purificação por osmose reversa foi eficiente para a produção de água purificada¹⁵.

Um dos possíveis problemas do método de osmose reversa é o possível aparecimento de biofilmes, porém a qualidade da água depende muito da avaliação constante do sistema de purificação na qual envolve procedimentos como monitoramentos, manutenção, limpeza, calibrações e entre outros¹.

Segundo o artigo publicado pela Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação (SBCC) em relação ao desafio de oferecer água adequada para uso farmacêutico, após a implantação do método utilizado é necessário realizar um processo adequado de validação e qualificação, sendo a última dividida em 3 etapas chamados protocolos: Qualificação da Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de Desempenho (QD)¹⁶.

De acordo com a RDC 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas praticas de fabricação de medicamentos, todo método de purificação de água deve adotar de instrumentos para medida de alguns parâmetros do sistema, por exemplo: fluxo, pressão, temperatura, condutividade, pH e carbono orgânico total. Portanto, todo método que se enquadre nessas normas estará validado¹⁷.

Ainda segundo a RDC 17, para a seleção de equipamentos para sistemas de AP e API deve se levar em consideração a qualidade da água de alimentação, bem como a tecnologia que será escolhida para as etapas subsequentes do processo, a extensão e complexidade do sistema de distribuição e requerimentos compendiais apropriados¹⁸.

3.1.5 Sustentabilidade dos Métodos

Segundo a Resolução da diretoria colegiada, RDC nº 17 de 16 de abril de 2010 da Anvisa, a escolha do melhor método para obtenção de água para uso farmacêutico deve levar em consideração diversos itens sendo alguns deles a especificação da qualidade da água, o rendimento ou eficiência do sistema de purificação, a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais e a confiabilidade e a robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento¹⁷.

A água utilizada nas indústrias tem uma peculiaridade que é ser, ao mesmo tempo, insumo e produto. Entretanto, o maior problema, sob o ponto de vista econômico e ecológico, não está no reuso ou não da água, mas no desperdício que ocorre nas instalações industriais⁴.

Sabendo que a água é um solvente universal e que o desperdício dela poderá gerar um grande impacto ambiental, bem como a escassez da mesma, a escolha do método para a purificação deverá ser pensada de modo a ser sustentável.

Comparando os dois métodos, osmose reversa e destilação, verificou-se que o método mais ecologicamente correto é o de osmose reversa, por apresentar baixo consumo de energia elétrica e baixo consumo de água entre outros parâmetros, conforme **Tabela 2**.

Tabela 2. Comparativo de capacidade e consumo entre OR-DP e Destilação

CUSTOS COMPARATIVOS DE DESTILAÇÃO E OR-DP				
Capacidade Água Purificada (WFI ou PW)			Consumo Elétrico	
Modelo	L/dia	Lph	KWH/L	R\$/ KWH/L produzido (3)
Destilação (1)	144000	6000	3,5	R\$ 2,45
OR-DP(2)	96000	4000	0,00541	R\$ 0,003
Nota (1) ¹⁹ Estimativa de consumo do método de destilação em uma indústria farmacêutica				
Nota (2) ²⁰ Estimativa de consumo do método de osmose reversa de duplo passo da industria IDENOR INGENIERIA				
Nota (3) Tomou-se o valor do KWH industrial da Região SE a R\$0,70 (PIS e COFINS incluídos, sem o ICMS)				

Considerando apenas o consumo de energia elétrica, é possível constatar que o método de osmose reversa consome menos energia comparado ao método de destilação.

Utilizando os custos em kWh industrial da região Sudeste com PIS e COFINS incluídos e sem ICMS, o custo referente a 1 kWh é de R\$ 0,70²¹.

Sabendo que 1 KW/h é igual a 1000 Wh, teremos os resultados em reais do valor gasto em energia em cada processo (Fórmula utilizada: Wh x hora analisada / 1000).

- O processo de Destilação consome 3,5 KWh, multiplicados por R\$ 0,70 (valor de 1KWh em SP), totalizam **R\$ 2,45** gastos de energia por Hora.
- O processo de Osmose Reversa consome 0,00541 KWh, multiplicados por R\$ 0,70 (valor de 1KWh em SP), totalizam **R\$ 0,003** gasto de energia por Hora.

Supondo que o aparelho utilizado seja ele destilador ou osmose reversa fique ligado 14 horas por dia, 24 dias ao mês e 12 meses em um ano, o mesmo seria utilizado por **4032** horas em um ano.

- Sabendo que em cada hora de uso do destilador é gasto **R\$ 2,45** durante um ano (**4032 horas/ano**) o gasto de energia total corresponderia a **R\$ 9878,40**
- Para cada hora de uso de osmose reversa é gasto **R\$ 0,03** durante um ano (**4032 horas/ano**) totalizando **R\$ 120,96**

Comparando-se os gastos com energia elétrica no período de um ano, pode-se comprovar que o uso do método de osmose reversa é mais econômico que o de destilação, através do exemplo acima apresentado.

Em relação à água de rejeito de cada método, foi possível verificar que ambos descartam uma quantidade elevada de água. Porém, o diferencial do processo de osmose reversa é a qualidade final desta água de rejeito, que é caracterizada por conter quantidades elevadas de minerais, consecutivamente alterando sua condutividade, e não se enquadrando nas normas publicadas pela Portaria 518/2004, que determina a potabilidade da água²². Esta água de rejeito pode sofrer um reuso, como por exemplo em sanitários e higienização do ambiente, por não possuir um padrão de potabilidade²³.

4 Discussão

Os resultados obtidos nesta pesquisa apontam que para obter água purificada é necessária uma validação rigorosa e contínua, independente do método escolhido.

Os métodos estudados na pesquisa foram destilação e osmose reversa, sendo que os dois apresentam seus prós e contras.

A destilação é um método pouco utilizado por indústrias farmacêuticas, devido seu alto consumo de energia e baixa estabilidade. Este método usa em torno de 3,5 KW por hora de eletricidade por litro de água e não pode permanecer por muito tempo estocada devido ao grande risco de recontaminação². Segundo o guia publicado pela Anvisa, o método de destilação é eficaz para a produção de água purificada para fins farmacêuticos, porém, o mesmo não leva em consideração o tempo elevado para o processo e o custo referente à energia consumida por este método⁸.

A escolha da destilação só é efetiva como processo de purificação da água, se for precedida de OR (pelo de simples passo) para uma primeira remoção de íons inorgânicos (com condutividades em torno de 2 $\mu\text{S}/\text{cm}$), concomitantemente com a remoção dos orgânicos voláteis (COT inferior a 20-30 ppb e endotoxinas < 0,125 EU). Não há garantias plenas de que o destilador ofereça maiores segurança em termos físico-químicos. Sabe-se que existem destiladores que volatizam orgânicos resultando em níveis de COT acima de 500 ppb.

O processo imediatamente após a condensação é estéril. Porém para garantir essa esterilidade no momento de estocagem, geralmente utilizada em indústria de produtos parenterais, é necessário deixá-la sob aquecimento constante, elevando ainda mais os gastos com este método¹⁰.

Já a osmose reversa é bastante utilizada em indústrias farmacêuticas, devido ao seu potencial não só de eliminar microrganismos, mas também pirogênios. Também é um método mais econômico e ecológico comparado com a destilação devido ao seu baixo consumo de energia e desperdício de água.

Embora o guia da Anvisa alerte para o risco de formação de biofilme associado à OR, ao considerar o pré-tratamento isento de bactérias gram-negativas formadoras de biofilme, fica totalmente inviabilizada a formação destes até mesmo no primeiro passo da OR. Por conta da

técnica de duplo-passo anteriormente descrita, é possível se obter pureza abaixo de 1,0 uS/cm (limites preconizados por farmacopeias é < 1,3 µS)², sendo então uma ótima opção, ou mesmo dizendo a melhor, para o desenvolvimento de água para injetáveis, contradizendo o que específica o guia da Anvisa.

Vale ressaltar que todo método escolhido ou utilizado para ser seguro e eficaz deve passar por testes e validações adequadas conforme preconizado pelas Farmacopeias e devidamente definidas por meio de POPs (procedimentos operacionais padrão) institucionais robustos e bem elaborados.

Segundo as Farmacopeias vigentes (Internacional, Brasileira, Americana, Europeia e Japonesa), as validações necessárias para obter água purificada são^{2,11,12,13,14,24}:

- Qualificação do Projeto – (QP)
- Qualificação da Instalação – (QI)
- Qualificação da Operação – (QO)
- Qualificação do Desempenho – (QD)

O artigo técnico sobre validação do Sistema de Água para injetáveis de Gordon Farquharson aborda estratégias para um controle de contaminação adequado, seguindo os dados das farmacopeias vigentes, ele identifica os aspectos fundamentais do sistema que deveriam ser revisados como parte da “revisão de qualificação de Projeto”, citado acima, bem como qualificações de instalação, operação e desempenho. O autor aborda que revisões rotineiras das tendências e desempenhos devem ser contínuas e qualquer ajuste necessário ao controle deverão ser implementadas de forma controlada²⁴.

A água purificada deve apresentar algumas características físicas, como ser um líquido límpido, incolor, insípido e inodoro. Devem ser realizados testes para garantir a pureza da mesma, tais como:

- Testes de acidez ou alcalinidade.
- Testes de substâncias oxidáveis.

- Condutividade da água - No máximo 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25,0°C.
- Carbono orgânico total (COT) - No máximo 0,50 mg/L.
- Amônio - No máximo 0,00002% (0,2 ppm).
- Cloretos - A solução não deve apresentar alterações na aparência por, pelo menos, 15 minutos.
- Nitratos - No máximo 0,00002% (0,2 ppm).
- Sulfatos - A solução não deve apresentar alterações na aparência por pelo menos 1 hora.

Alguns testes de segurança biológica são necessários para água para injetáveis, como:

- Contagem do número total de micro-organismos mesófilos - No máximo 10 UFC/100 mL.
- Endotoxinas bacterianas- No máximo 0,25 UI de endotoxinas por mL.

Realizando os testes e validações necessárias constantemente os métodos estarão aptos e a matéria final será de qualidade para ser utilizada.

Os achados científicos aqui apresentados sustentam que o sistema de produção de água purificada obtida pelo método de OR é capaz de atender, os parâmetros exigidos pelas legislações vigentes, demonstrando eficácia e segurança no processo. A própria USP menciona que com o surgimento de novos materiais para tecnologias mais antigas, como a osmose reversa e ultrafiltração, que permitem a operação intermitente ou contínua a elevadas temperaturas mostram a promessa para um uso válido na produção de água para injetáveis¹¹.

Conforme dito acima uma avaliação continua é extremamente necessário para garantir a qualidade da água, bem como garantir a qualidade dos equipamentos, todo processo tem que passar por testes e controles de qualidade para garantir eficácia e segurança no produto final.

A **Tabela 3** resume de forma comparativa as principais informações de cada um dos métodos aqui abordados.

Tabela 3. Informações comparativas gerais dos sistemas de destiladores e de osmose reversa

Especificações	Destiladores	Osmose reversa
Produção de água pura (L/h)	Aproximadamente 5500 (L/h)	Aproximadamente 4000 (L/h)
Condutividade ($\mu\text{S/cm}$)	Abaixo de 2 μS^{**}	< 1 ^{***}
Gasto de energia (Kwh)	3,5	0,00541
Eficiência para microbiológicos e endotoxinas	Não possui controle microbiológico.	Remove % alta de todos os tipos de contaminantes pelo duplo passo

*A água de rejeito da osmose reversa é não potável, podendo ser reutilizada, para higiene sem desperdício.

**para destiladores do tipo múltiplo efeito, recomenda-se uma água de alimentação com pré-tratamento com osmose reversa.

*** Osmose reversa do tipo duplo-passo.

5 Referências bibliográficas

- ¹ Macedo, JAB. Águas e Águas, 1ª ed, Juiz de Fora, Editado por Ortofarma Laboratório de Controle de Qualidade, 2000.
- ² Farmacopeia Brasileira. 5.ed. São Paulo: Agencia nacional de vigilância sanitária, 2010.
- ³ Pinto, TJA; Kaneko, T.M; Ohara, M,T. Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos, 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2003.
- ⁴ Brasil. Resolução RDC n. 67 de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Diário Oficial da União, 20 ago 2007.
- ⁵ Santos KA, Cruz EA. Sistemas de Geração e Distribuição de Água Purificada na Indústria Farmacêutica. FÁRMACOS & MEDICAMENTOS. São Paulo n. 50, p.34-41, jan./fev. de 2008.
- ⁶ Alves, TL. Estudo da formação de incrustações inorgânicas em membranas. Tese Doutorado – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro Abril/2006.
- ⁷ IPABRAS. Membranas de Osmose Reversa. Disponível em: <http://www.membranes.com/docs/sanro/SanRO-HS.pdf>. Acesso em: 27/08/2013
- ⁸ ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de qualidade para sistemas de purificação de água para uso farmacêutico. Brasil, 2013. Disponível em: <http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/07e3b0804e58a721b21cf24e8ff0a428/guia+purifica%C3%A7%C3%A3o+de+%C3%A1gua.pdf?MOD=AJPERES> .Acesso em: 27/08/2013.
- ⁹ WHO – World Health Organization. Good Manufacturing Practices: Water for pharmaceutical use. Report. Geneva, 2012. (WHO Technical Report Series, nº. 970, 2012) Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/TRS-970-pdf1.pdf . Acesso em 27/08/2013.
- ¹⁰ US Food and Drug Administration GUIDE TO INSPECTIONS OF HIGH PURITY WATER SYSTEMS, High Purity Water Systems (7/93), 2009. Disponível em: <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>. Acesso em 06/09/2013.
- ¹¹ USP – United States Pharmacopeia (Farmacopeia Norte Americana), 35ª Edição, 2012.
- ¹² JP - Japanese Pharmacopeia (Farmacopeia Japonesa). 16ª Edição, 2007.
- ¹³ EP - European Pharmacopeia (Farmacopeia Europeia). 7ª Edição, 2012.
- ¹⁴ Ph.Int. – International Pharmacopeia (Farmacopeia internacional). WHO, 4ª Edição, 2011.
- ¹⁵ Oliveira FC, Pelegrini DD. Controle de qualidade do sistema de produção de água purificada obtida por osmose reversa em indústria farmacêutica. SaSBio: Rev. Saúde e biol., Paraná, v. 6, n. 1, p. 36-42, 2011.
- ¹⁶ Sbarai C. Águas Farmacêuticas - O desafio de oferecer água adequada para os processos industriais. SBCC. São Paulo n. 46, p.10-19, mai./jun. de 2010.
- ¹⁷ Brasil. Resolução RDC n. 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, 19 abr 2010.
- ¹⁸ Martelli C. Uso sustentável dos recursos hídrico e energético do Instituto de Química: Uma economia anual de 1 milhão de litros de água potável e uma experiência disseminada. Unicamp, 2008. Disponível em <http://www.cgu.unicamp.br/gestaoambiental/premiogestaoambiental/Uso-sustentavel-recursos-hidrico-e-energetico-do-IQ.pdf>. Acesso em 05/09/2013.
- ¹⁹ Estimativa de consumo do método de destilação de uma indústria farmacêutica brasileira.
- ²⁰ Estimativa de consumo do método de osmose reversa de duplo passo da industria IDENOR INGENIERIA disponível : <http://idenoringenieria.com/productos/> acesso em : 25/10/2013
- ²¹ ANAEEEL - Consulta a valores 2013. Disponível em <http://www.aneel.gov.br/area.cfm?idArea=493>. Acesso em 13/09/2013.

²² Brasil. Portaria 518/2004. 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. Diário Oficial da União, 25 mar 2004. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/GM/GM-518.htm>. Acesso em 13/09/2013.

²³ Silva PB. Reuso da Água do Rejeito de um Tratamento de Osmose Reversa de uma Unidade de Hemodiálise Hospitalar: Estudo de Caso. Dissertação de Mestrado. Centro Paula Souza. São Paulo. Disponível em <http://www.centropaulasouza.sp.gov.br/pos-graduacao/workshop-de-pos-graduacao-e-pesquisa/anais/2010/Trabalhos/gestao-e-desenvolvimento-de-tecnologias-ambientais/Trabalhos%20Completo/SILVA,%20Patrícia%20Bezerra%20da.pdf>. Acesso em 13/09/2013.

²⁴ Farquharson GJ. Validação do Sistema de água para injetáveis, “Uma estratégia para controle de contaminação”. Revista SBCC. São Paulo n. 1, p.30-34, mar./abr. de 2001.