



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

BRUNA LEPESQUEUR OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA EM ROTA
PRODUTIVA DE SÓLIDOS:
AVALIAÇÃO DO PRIMEIRO PIOR CASO**

BRASÍLIA, 2018

BRUNA LEPESQUEUR OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA EM ROTA
PRODUTIVA DE SÓLIDOS:
AVALIAÇÃO DO PRIMEIRO PIOR CASO**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Dra. Camila Alves Areda

BRASÍLIA, 2018



Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

LL595d Lapesqueur Oliveira, Bruna
 DESENVOLVIMENTO DE ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA EM
ROTA PRODUTIVA DE SÓLIDOS: AVALIAÇÃO DO PRIMEIRO PIOR CASO /
Bruna Lapesqueur Oliveira; orientador Camila Alves Arede. -
Brasília, 2018.
 45 p.

 Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2018.

 1. Validação de limpeza. 2. Rota produtiva. 3.
Nimesulida. 4. Pior caso. I. Alves Arede, Camila, orient.
II. Título.



BRUNA LEPESQUEUR OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA EM ROTA
PRODUTIVA DE SÓLIDOS:
AVALIAÇÃO DO PRIMEIRO PIOR CASO**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Camila Alves Arede
(FCE, UnB)

Adriano Ofian Cassano
(ANVISA)

Isabella Moreira Falcão
(União Química)

BRASÍLIA, 2018

*Aos meus pais, Sebastião e Tânia, que não
pouparam esforços para que esse sonho
fosse realizado.*

AGRADECIMENTOS

Sou grata primeiramente a Deus, por ter guiado o meu caminho para que eu pudesse concluir da melhor forma possível essa etapa da minha vida, e ter me abençoado com tantas realizações. À minha família, por todo apoio, torcida e compreensão durante todos esses anos, principalmente aos meus pais Tânia Menezes Lepesqueur e Sebastião Caetano de Oliveira, por todo sacrifício, abdicção, e pelo amor, que foi o que me sustentou diante das dificuldades. Obrigada por todos os ensinamentos transmitidos, por sempre priorizarem minha educação, e principalmente, por serem meus maiores exemplos de perseverança, caráter e respeito para com as pessoas.

À minha irmã Millena por todo apoio, por dividir comigo os momentos de felicidade e aflição, por sempre torcer pelo meu sucesso, me incentivar a dar o meu melhor, e ser um dos meus portos seguros.

A minhas avós Marta e Carlinda, por sempre me carregarem em suas orações, e por sempre me receberem aos meus retornos pra casa com um abraço afetuoso e um biscoito caseiro, amenizando a saudade e a vida solitária em Brasília.

Ao meu amigo de vida e irmão de alma, André Alves, o qual sempre foi a minha âncora em meio as tempestades, que me reergueu em dias que eu não tinha ânimo para continuar, e sempre me mostrou que eu poderia superar qualquer obstáculo que a vida me colocava. À Lorena, por além de todas as sábias palavras que me motivaram durante a minha caminhada acadêmica, ter sido presença essencial na minha vida para a execução dessa pesquisa.

Aos demais amigos Valéria, Amanda Barcelos, Amanda Silveira, Larissa, Karen, Laura, Luisa, Raquel e Malena, por sempre estarem de coração aberto compartilhando as minhas angústias, e por terem me dado tanto apoio e amor por todos esses anos. À Paula Duarte e Mirela Grandi, que ao final dessa caminhada que impõe tanta pressão, tornaram a minha vida mais leve. Ao Matheus Versiani, que fez grande parte da minha vida acadêmica e me incentivou a chegar até aqui.

À Dawanne, que em momentos que me via perdida e sem foco, me trouxe de volta aos meus objetivos, sempre me incentivando e me mostrando que eu poderia ser melhor. À Ana Flávia Reis e Juliana Hocsis que foram parte essencial da minha graduação, o clube do pastel foi um divisor de águas na minha vida acadêmica.

À Ana Carolina Felipe, por mesmo em tão pouco tempo de amizade ter sido um alicerce para que eu pudesse concluir esse trabalho da melhor forma possível, sempre me mantendo confiante de que tudo daria certo.

A minha amiga Fernanda, que além de ter sido peça fundamental para que eu tivesse inspiração na execução dessa pesquisa, foi durante essa reta final, minha maior incentivadora, sempre me apoiando com suas palavras de carinho e sabedoria, me acalmando em dias de desespero, fazendo que no final tudo se tornasse mais leve e eu mantivesse o meu alto astral para finalizar com alegria e amor, essa etapa tão importante da minha vida. A ela a minha eterna gratidão!

À minha orientadora Camila Areda, por ter embarcado comigo nesse desafio mesmo com pouco tempo para executá-lo, que foi uma grande mentora desde o início da minha graduação até o último momento, que me deu total liberdade de desenvolver um trabalho que tivesse o meu perfil, contribuindo muito para meu crescimento profissional e pessoal.

Por fim, escrevendo esses agradecimentos, mesmo diante de tantos momentos em que a universidade nos testa psicologicamente, a felicidade transborda no meu coração ao concluir que tive a sorte de ter anjos que cruzaram o meu caminho, e contribuíram para que eu chegasse até aqui.

|

*“Todas as vitórias ocultam uma
abdicação”*

Simone de Beauvoir

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxo do estudo de validação de limpeza.....	18
-----------------	--	----

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Comparativo entre a Amostragem Realizada por meio de <i>Swab</i> e Amostragem Realizada por Rinsagem	20
Tabela 1 – Constante do Cálculo Baseada na Vida de Administração	23
Tabela 2 – Critério de Pontuação por Solubilidade dos Princípios Ativos Utilizados em Formas Farmacêuticas Sólidas na Unidade Fabril Analisada (2018).....	32
Tabela 3 – Critério de Pontuação Baseado em Toxicidade dos Princípios Ativos Utilizados em Formas Farmacêuticas Sólidas na Unidade Fabril Analisada (2018) .	32
Tabela 4 – Critério de Pontuação de Dificuldade de Limpeza dos Princípios Ativos Utilizados em Formas Farmacêuticas Sólidas na Unidade Fabril Analisada (2018) .	33
Tabela 5 – Critério de Pontuação por Mínima Dose Terapêutica Diária	33
Tabela 6 – Pontuação do Ativo Primeiro Pior Caso	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Resíduo de Ativo – Escúpula de Pesagem	35
Gráfico 2 – Resíduo de Detergente – Escúpula de Pesagem	35
Gráfico 3 – Resíduo de Ativo – Leito Fluidizado.....	36
Gráfico 4 – Resíduo de Detergente – Leito Fluidizado	36
Gráfico 5 – Resíduo de Ativo – Compressora Fette	37
Gráfico 6 – Resíduo de Detergente – Compressora Fette	37
Gráfico 7 – Resíduo de Ativo – Emblistadeira Noack.....	38
Gráfico 8 – Resíduo de Detergente – Emblistadeira Noack	38

LISTA DE SIGLAS

BPF	Boas Práticas de Fabricação
FDA	Food and Drug Administration
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
L/A	Limite de Alerta
LD50	Dose do Material que Resulta em Mortalidade de 50% em Teste com Animal
LSE/A	Limite Superior de Especificação
MTDc	Dose terapêutica mínima do contaminante
MTDD	Mínima Dose Terapêutica Diária
NOEL	Nível de Efeito Não Observado
PDA	Parenteral Drug Association
PPM	Partes por Milhão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

RESUMO

OLIVEIRA, Bruna Lepesqueur. **Desenvolvimento de Estudo de Validação de Limpeza em Rota Produtiva de Sólidos:** avaliação do primeiro pior caso. 2018. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

A validação de limpeza é um estudo realizado em equipamentos produtivos que garante a eficácia dos procedimentos de limpeza, reduzindo os limites de resíduos a limites aceitáveis. Assim, evitam-se que ocorram contaminações cruzadas que possam vir a ser prejudiciais para um paciente. É de extrema importância em uma unidade de fabricação, pois é um estudo imprescindível diante das unidades reguladoras. Nesta pesquisa, apresenta-se uma metodologia para validação de limpeza de formas farmacêuticas sólidas. O produto escolhido para avaliação da estratégia foi o primeiro pior caso da rota de sólidos de uma unidade fabril em Brasília, sendo ele a nimesulida, um medicamento anti-inflamatório não esteroidal apresentado na forma de comprimidos de 100mg. Como método analítico, para quantificação dos resíduos, utilizou-se um método farmacopeico por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) cujo limite de detecção da nimesulida foi de 0,00002361 µg/mL e o de quantificação foi de 0,00007115 µg/mL. A validação de limpeza foi avaliada pela técnica de amostragem de *swab* e rinsagem. Os limites residuais foram definidos baseados por unidade superficial de área dos equipamentos e do produto subsequente. Devido aos limites encontrados estarem demasiadamente abaixo dos limites pré-estabelecidos, os procedimentos de limpeza adquiriram seu status de validado.

Palavras-chave: Validação de Limpeza. Rota Produtiva. Nimesulida. Pior Caso.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Bruna Lapesqueur. **Development of Cleaning Validation Study in Solid Dosage Productive Route:** Evaluation of first worst case. 2018. 40f. Course Conclusion Paper (Graduation in Pharmacy) – University of Brasília, Brasília, 2018.

Cleaning validation is a study made in productive equipment that assure de efficacy of cleaning procedures, diminishing the residual limit to an acceptable limit. Thus, avoiding cross-contamination that may be harmful to the patient. It is of extremely importance in a manufacturing sector, since it is a critical study required for regulatory agencies. In this research, we present a methodology of a cleaning validation for solid dosage form. The product chosen for strategy evaluation was the first worst case of the solid route of a manufacturing site in Brasilia, the medicine is Nimesulide, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, presented in the form of 100 mg tablets. For residue qualification, was used a High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), as analytical method according to pharmacopoeia. The limit of detection of nimesulide was 0.00002361 µg/mL and quantification was 0.00007115 µg/mL. The cleaning validation was evaluated both swab and rinsing sampling technique. The residual limits were defined based on the surface area unit of the equipment and the subsequent product. Since the results found were well below the pre-set limits, the cleaning procedures were considered validated.

Keywords: Cleaning Validation. Productive Route. Nimesulide. Worst Case

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	FLUXO DO ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA	14
2.2	LIMPEZA EM CAMPANHA E COMPLETA.....	18
2.3	TIPOS DE LIMPEZA.....	18
2.4	AMOSTRAGEM POR SWAB E RINSAGEM	19
2.5	DETERMINAÇÃO DE LIMITES DE RESÍDUOS.....	21
2.5.1	Limite Microbiológico	21
2.5.2	Limite de Ativo	21
2.5.3	Limite de Detergente	24
2.6	PRODUTO DE DEGRADAÇÃO.....	26
2.7	SITUAÇÕES QUE PODEM RESULTAR EM UMA REVALIDAÇÃO.....	26
2.8	MONITORAMENTO.....	27
3	JUSTIFICATIVA	28
4	OBJETIVOS (OBJETIVO GERAL E OBJETIVOS ESPECÍFICOS)	30
4.1	GERAL.....	30
4.2	ESPECÍFICOS.....	30
5	MATERIAIS E MÉTODOS	31
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é responsável pela produção de medicamentos e de outros produtos ligados à saúde humana e representa um setor industrial importante mundialmente, tanto do ponto de vista econômico quanto do social, em virtude da característica dos produtos que disponibiliza para a sociedade (MESQUITA; SANTORO, 2004). Porém uma produção de tão grande escala e que pode causar tanto impacto na saúde humana deve ser devidamente fiscalizada pelos órgãos responsáveis e, também, deve sempre seguir boas práticas de fabricação. Nesse sentido, estes direcionam a produção dos medicamentos de forma que qualidade e segurança sejam asseguradas (MORETTO; CALIXTO, 2016).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010). As BPF, diariamente aplicadas no âmbito da indústria farmacêutica, visam a que o produto chegue ao paciente com a qualidade e a eficácia garantidas. Para isso, diversos estudos são realizados, como os estudos de qualificação, que englobam qualificação de sistemas computadorizados, sistemas de água e de ar, qualificação de equipamentos, assim como as validações de processos, *holding time*, revisão periódica de produtos e, dentre eles, o estudo de validação de limpeza (ANVISA, 2010).

Dessa maneira, destaca-se, para este estudo, a importância da validação de limpeza nos processos produtivos industriais, uma vez que são essenciais para evitar a ocorrência de contaminação cruzada entre lotes de ativos diferentes, resíduos de detergente e contaminação microbiológica. A conscientização sobre os problemas que poderiam ser acarretados por uma contaminação cruzada se iniciou com o *recall* de um medicamento em 1988, devido à contaminação do produto com baixos níveis de substâncias relacionadas provenientes de pesticidas agrícolas. Assim, acredita-se que a contaminação tenha ocorrido pela falta de controle na utilização de tambores de solventes recuperados utilizados em ambos os processos (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 1993).

Posteriormente, em 1992, o *Food and Drug Administration* (FDA) instituiu um alerta de importação para um fabricante farmacêutico que produzia produtos

esteroides potentes e produtos não esteroidais compartilhando os mesmos equipamentos. Então isso foi considerado como um risco aos consumidores daqueles produtos, pois o potencial de contaminação cruzada é alto e, por se tratar de produtos esteroides, poderia resultar em graves danos à saúde dos pacientes. Nesse sentido, apesar da empresa já ter iniciado um estudo de validação de limpeza, ele foi considerado inadequado, pois avaliava somente a presença do ativo produzido no lote anterior, no entanto, nos testes realizados, havia presença dos produtos de degradação provenientes do produto precedente (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 1993).

Apreende-se, ainda, que, de acordo com Alencar et al. (2004), a validação de procedimentos de limpeza na indústria farmacêutica é uma exigência das agências reguladoras para que seja mantido o funcionamento das unidades de fabricação de medicamentos, que é regulada no Brasil por meio da Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Devido a esses fatores, por um lado, hoje, o estudo de validação de limpeza é imprescindível para que uma indústria possa conduzir os seus processos produtivos. Por outro lado, muito pouco tem sido publicado na literatura aberta sobre os métodos adotados para validação de procedimentos de limpeza na indústria farmacêutica, o que remonta o caráter inovador do presente estudo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A validação de limpeza dos equipamentos produtivos consiste em uma evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação. Desse modo, levam-se em consideração fatores como tamanho do lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade, área de contato do equipamento com o produto, dentre outros (ANVISA, 201-). Seu objetivo é evitar a ocorrência de contaminações cruzadas, que é a contaminação que pode surgir durante o processo produtivo, entre diferentes matérias primas, produto intermediário, produto a granel ou produto acabado (ANVISA, 2010).

2.1 FLUXO DO ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Para um estudo de validação de limpeza, segundo a ANVISA (2006), inicialmente, devem ser analisados os procedimentos de limpeza que são seguidos para garantir que sejam realmente aplicáveis à prática e para que a validação desses procedimentos comprove a sua eficácia. Nesse contexto, os procedimentos já devem estar aprovados e os operadores que estiverem executando as limpezas durante o estudo devem estar devidamente treinados. Além disso, os pontos críticos dos equipamentos são pré-estabelecidos considerando critérios como a dificuldade de limpeza, que é determinada por alguns fatores (o *design* ou experiência dos operadores, por exemplo). Isto se dá visto que está diretamente relacionado à dificuldade de limpeza, uma vez que pode propiciar acúmulo de resíduos contribuindo para uma maior possibilidade de contaminações cruzadas e crescimento biológico (ANVISA, 2015).

Os procedimentos devem, também, detalhar o tempo de aplicação dos agentes de limpeza, a sua quantidade e como deve ser realizada a limpeza, como por quanto tempo o local deve ser esfregado ou em qual sentido, nos casos das limpezas que são realizadas manualmente (GOMES, 2012). Esta descrição é fundamental para que os procedimentos de limpeza tenham sempre uma alta reprodutibilidade entre diferentes operadores. O procedimento deve detalhar, ainda, como é realizada a preparação dos agentes de limpeza que são utilizados e a

concentração de uso. Considera-se, assim, que os agentes de limpeza e utensílios utilizados durante o estudo de validação deverão permanecer os mesmos, ocasionando em uma revalidação caso sejam alterados (ANVISA, 2006).

No procedimento, deve-se destacar qual o máximo de tempo que o equipamento pode permanecer sujo (*dirty equipment holding time*) antes da execução da limpeza, pois, quanto maior o tempo que o produto permanece em contato com o equipamento, maior será a sua dificuldade de limpeza posteriormente (ANVISA, 2006; U. S. FOOD & DRUGS ADMINISTRATION, 1993). Nesse sentido, reitera-se que alguns critérios influenciam no aumento dessa dificuldade de limpeza, como os processos em que se utilizam excipientes ou ativos com consistência de cera, e é necessário variações de temperatura durante sua manipulação. (MORETTO; CALIXTO, 2016).

Quanto ao tempo, não existe na literatura algo que determine o tempo ideal, cada empresa realiza o estudo conforme as suas necessidades, desde que, ao final do estudo, os limites de resíduo encontrados estejam abaixo dos limites calculados. Após a definição do tempo no estudo de validação, a execução da limpeza deve sempre ser conduzida dentro desse prazo, a fim de assegurar que, mesmo em um pior caso, o procedimento seja eficaz (ANVISA, 2006). Caso seja extrapolado o tempo de sujo, algumas medidas são necessárias para que o equipamento seja liberado para uso.

Dessa maneira, deve ser realizada a limpeza pré-estabelecida e deve-se realizar uma amostragem idêntica à que ocorreu durante o estudo de validação de limpeza, encaminhando as amostras para testes laboratoriais. Caso os limites estejam dentro do que é aceitável, o equipamento poderá ser utilizado. Complementarmente, outra alternativa diante dessa situação, conforme defende Moretto e Calixto (2016), é a realização do mesmo procedimento de limpeza com parâmetros mais extensos, como realizá-la em duplicidade ou aumentar o tempo de limpeza.

Os equipamentos devem passar, também, sob o estudo de validação de tempo de limpo (*Clean equipment holding time*), segundo a Cleaning Validation Technologies (2017), garantindo que o equipamento possa permanecer limpo por determinado tempo sem que haja contaminação microbológica que afete a qualidade do produto a ser manipulado posteriormente. Além disso, deve-se considerar que é possível que ocorra a proliferação de microrganismos onde

permanecem resíduos da água de enxague após a realização da limpeza, sendo que é devido a isso, também, que o álcool pode ser utilizado ao final do procedimento de limpeza. Apreende-se, portanto, que a evaporação do álcool diminui o tempo de secagem do equipamento, evitando o acúmulo de água (MORETTO; CALIXTO, 2016).

Todas essas condições devem estar devidamente detalhadas no procedimento de limpeza de cada equipamento, para garantir que todas as etapas sejam fielmente seguidas, resultando em um produto final confiável e eficaz. Dessa maneira, em seguida, é realizada uma análise de risco para determinar o produto pior caso que se estabelece a partir da maior criticidade de uma linha de produção (ANVISA, 2006), pois, de acordo com o ICH Q7 (2000), se vários ativos são produzidos em um mesmo equipamento e este possui um único procedimento de limpeza, pode-se selecionar apenas um destes ativos para a realização da validação de limpeza.

Nesse sentido, é importante frisar que tal produto é formado pelo ativo pior caso que foi manipulado e por um produto subsequente. O produto subsequente é aquele que, ao ser contaminado, levaria ao paciente a maior dose do contaminante, tratando-se do produto que apresentar o menor valor para a razão: Menor Tamanho de Lote/Maior Dose (ANVISA, 2006).

A empresa também pode adotar o critério de um subsequente imaginário, sendo que, neste, se utiliza um critério demasiadamente crítico, visto que o menor tamanho de lote e a maior dose não precisam ser referentes ao mesmo produto. Devido ao subsequente imaginário ser um critério extremamente cuidadoso, ainda segundo a ANVISA (2006), ele proporciona um menor impacto, caso haja a inclusão de novos produtos ou tamanhos de lote naquela rota de fabricação, reduzindo a necessidade de uma revalidação. Além disso, a escolha do produto pior caso é baseada em critérios como o de solubilidade em água, maior dificuldade de limpeza segundo a experiência dos operadores, maior toxicidade e menor dose terapêutica (GHOSH; DEY, 2010).

Para validar o procedimento de limpeza de um equipamento, é realizada a escolha de um produto considerado pior caso baseada em critérios já citados anteriormente, como a solubilidade. Compostos solúveis em água são raros em validação de limpeza, um vez que o critério de escolha para o pior caso, geralmente, é a insolubilidade em água (ANVISA, 2006). Isso justifica, também, a utilização de

outros agentes de limpeza, como detergentes, que são cadeias hidrocarbônicas longas que com um grupo catiônico, aniônico, anfotérico ou simplesmente um grupo polar na extremidade. Esse grupo possui característica hidrofílica, enquanto o restante da cadeia é hidrofóbica, fazendo com que a água seja repelida, possibilitando a interação com agentes insolúveis e, assim, permitindo a remoção de compostos que somente a água não seria capaz de remover (OSORIO; OLIVEIRA, 2001).

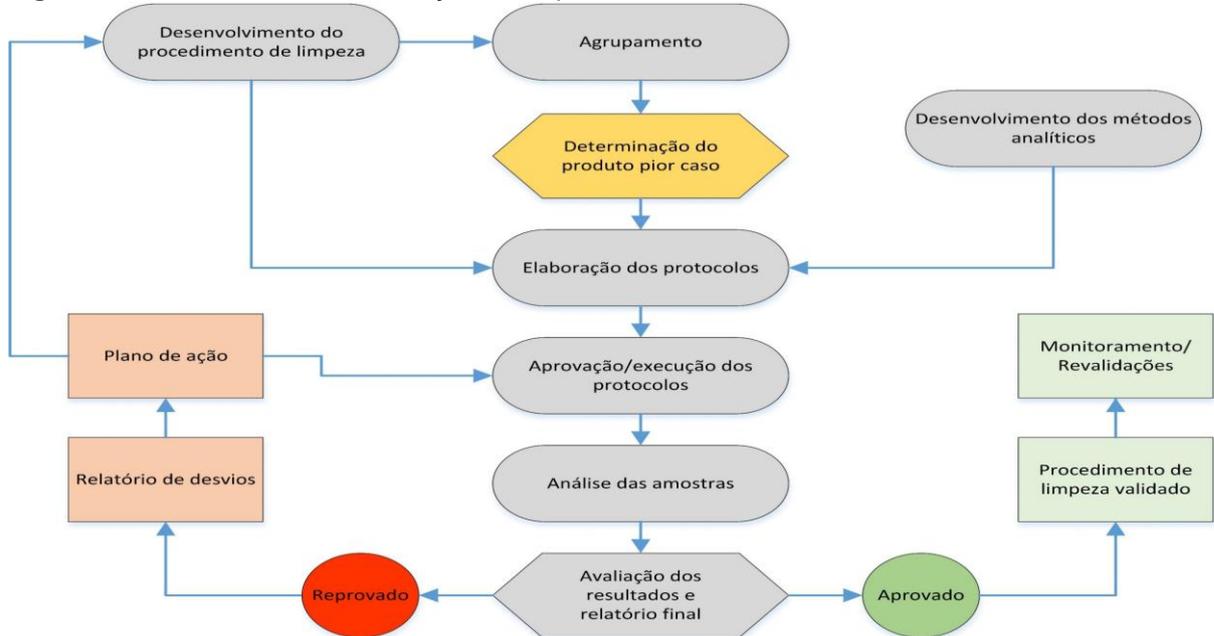
Outro critério utilizado é a dificuldade de limpeza, que é uma informação coletada com os operadores responsáveis por realizar a limpeza dos equipamentos, sendo que, pode ser utilizado um formulário em que os produtos podem ser classificados com categorias pré-estabelecidas (fácil, médio e difícil). No entanto a ANVISA (201-) infere que, por se tratarem de opiniões que são subjetivas, não é um critério justificado cientificamente.

Nesse contexto, a toxicidade do ativo também deve ser analisada, pois se trata da capacidade do agente em provocar efeitos nocivos ao organismo. Essa informação é baseada no LD₅₀ de cada ativo, um teste realizado em animais que comprova qual a menor dose necessária para que 50% da população venha a óbito. Assim, um agente será tanto mais tóxico, quanto menor for sua LD₅₀, (RUPPENTHAL, 2013), e, conseqüentemente, esse ativo se torna mais crítico, sendo maior pontuado durante a análise de risco desse critério. Isso pode acarretar um baixo limite de resíduos que podem ser encontrados naquela determinada rota, podendo levar a uma dificuldade de desenvolvimento de métodos de análise, uma vez que, muitas vezes, os limites que podem ser encontrados são mínimos e o método pode não ser capaz de quantificar (U.S. FOOD & DRUGS ADMINISTRATION, 1993).

A mínima dose terapêutica diária também é um dos critérios utilizados. O *Plano Mestre de Validação de Limpeza*, da União Química Farmacêutica Nacional, de 2017, pontua que quanto menor é a MTDD de um princípio ativo, maior a sua atividade terapêutica e, portanto, menores são os limites de resíduo que podem ser encontrados desse determinado ativo, em um produto subsequente a ele. Uma vez, estabelecido o fluxo de estudos de validação de limpeza, a seguir, será comentado sobre a limpeza em campanha e completa.

Na figura abaixo está exemplificado como ocorre o fluxo do estudo de validação de limpeza:

Figura 1: Fluxo do estudo de validação de limpeza



Fonte: (MORETTO; CALIXTO, 2016).

2.2 LIMPEZA EM CAMPANHA E COMPLETA

A fabricação de medicamentos em indústrias farmacêuticas acontece de duas formas: produção em campanha e produção de lote único. A produção em campanha significa a produção consecutiva de vários lotes do mesmo produto, sendo que, entre os lotes produzidos, ocorre apenas uma limpeza parcial, sendo a limpeza completa é realizada ao término da produção do último lote. O número de lotes e tempo máximo da campanha são determinados pela empresa durante o estudo de validação de limpeza (U.S. FOOD & DRUGS ADMINISTRATION, 1993). A produção do lote único é quando apenas um lote do produto é fabricado e, ao término do processo, é realizada uma limpeza completa (UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL, 2017).

2.3 TIPOS DE LIMPEZA

A limpeza completa pode ser realizada de forma exclusivamente manual, sendo executada pelo operador diretamente no equipamento utilizando ferramentas manuais e agentes de limpeza (PDA, 1998). Dessa maneira, Moretto e Calixto (2016) explicam que, durante o estudo de validação, a limpeza deve ser realizada por operadores diferentes, garantindo que as variações que podem ocorrer entre cada operador, como intensidade aplicada para realizar a limpeza, não interfiram no objetivo final, que é a detecção de baixos limites de resíduos.

Além disso, em alguns equipamentos, é possível realizar a limpeza semiautomática, que consiste na limpeza realizada de forma automática, mas que ainda exige algum controle manual do operador. Um exemplo desse caso são as bombas de transferências utilizadas nas indústrias farmacêuticas (PDA, 1998). Também existem casos nos quais é possível realizar a limpeza de forma totalmente automatizada: o operador apenas seleciona no equipamento algum ciclo ou inicia/finaliza o processo de limpeza. Isso faz com que a limpeza realizada seja robusta, garantindo que, com manutenções preventivas do equipamento e boas condições de instalação, o processo tenha sempre a mesma reprodutibilidade executada durante o estudo (GOMES, 2012).

2.4 AMOSTRAGEM POR SWAB E RINSAGEM

As amostragens utilizadas nos estudos de validação de limpeza, são de método direto (*swab*) e o método indireto (rinsagem). Além disso, antes da amostragem ser realizada, deve-se fazer a análise visual do equipamento, para garantir que o equipamento se encontra visualmente limpo, sendo que essa análise é incluída no estudo de validação como um critério de aceitação (U.S. FOOD & DRUGS ADMINISTRATION, 1993). O método por *swab* refere-se a uma amostragem realizada com o auxílio de um instrumento de material comumente fibroso, colocado posteriormente em um solvente que foi previamente estudado para a recuperação da substância que será analisada. A recuperação depende do tamanho e forma da cabeça do *swab* e, também, da sua flexibilidade (PDA, 1998).

Para realizar a amostragem, segundo a ANVISA (2006), o *swab* deve ser umedecido em um solvente de grau analítico e adequado para o ativo que será amostrado. A amostra deve ser coletada diretamente na superfície do equipamento com o auxílio de um gabarito que corresponde à uma área definida, por exemplo,

25cm², e o *swab* então, é armazenado em um recipiente contendo o solvente de extração (PDA, 1998). Já a amostragem que é realizada por rinsagem, de acordo com Moretto e Calixto (2016), consiste na utilização do líquido de amostragem cobrindo a superfície a ser amostrada, é o segundo método de escolha, e é utilizado em locais de difícil acesso ao *swab*, como os bicos de envasadora.

Dessa maneira, em síntese, o Quadro 1, adiante, apresenta os pontos de vantagens e desvantagens relacionados a cada tipo de amostragem.

Quadro 1 – Comparativo entre a amostragem realizada através de *swab*, e amostragem realizada por rinsagem

MÉTODO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
AMOSTRAGEM DIRETA DA SUPERFÍCIE (SWAB)	Resíduos secos e insolúveis podem ser retirados. Permite o estabelecimento do nível de contaminação por área, estabelecendo onde o procedimento precisa ser melhorado e realmente os pontos críticos correspondem às expectativas. Permite a recuperação do contaminante a partir de áreas onde a água de rinsagem teve contato deficiente.	A área a ser amostrada deve permitir livre acesso ao operador, o que é impraticável em muitos equipamentos. O solvente e o material do <i>swab</i> não deve ser fonte de contaminação adicional ou interferir na metodologia analítica. A porcentagem de recuperação do ativo por parte do <i>swab</i> deve ser estabelecida utilizando um estudo de recuperação que mimetiza exatamente o procedimento utilizado na prática. (mesmo <i>swab</i> , placa com o mesmo tipo de aço do equipamento, definição da área). Possível interferência do material de construção do <i>swab</i> deve ser avaliada durante o estudo da metodologia analítica.
AMOSTRAGEM INDIRETA DA SUPERFÍCIE (AMOSTRAS DE RINSAGEM)	Permite a amostragem de grandes áreas. Permite a amostragem de áreas de difícil acesso como bicos de envase, tubulações e pequenas peças.	Causa a diluição do contaminante, o que às vezes compromete ou impossibilita o desempenho da metodologia analítica. O contaminante pode não ser solúvel ao solvente utilizado. O contaminante pode estar ocluído ou aderido em alguma superfície, de modo que a simples rinsagem não é capaz de retirá-lo. A metodologia analítica utilizada deve ser específica para o contaminante, métodos não específicos como adoção do critério farmacopeico para a água utilizada na rinsagem não são aceitáveis. Em alguns casos, como por exemplo, com bicos de envase, as primeiras porções extraídas sempre serão as mais contaminadas. Portanto a uniformização com todo o conteúdo deve ser feita.

Fonte: ANVISA (2006).

2.5 DETERMINAÇÃO DE LIMITES DE RESÍDUOS

Um dos principais objetivos dos estudos de validação de limpeza na fabricação de medicamentos ou insumos farmacêuticos é a remoção de resíduos do produto que acabou de ser produzido, para que estes não sejam transferidos ao produto posteriormente fabricado (produto subsequente) (PDA, 1998). Dessa forma, o ponto de partida para qualquer determinação de limite de aceitação é a quantidade de resíduo do produto pior caso que poderá estar presente no próximo produto a ser fabricado no mesmo equipamento, sem causar riscos acima do considerado aceitável (ANVISA, 201-).

2.5.1 Limite Microbiológico

Entre as limpezas parciais realizadas diante a campanha, pode ser realizada uma amostragem microbiológica entre cada lote para garantir que não ocorreu contaminação microbiológica entre eles. Essa amostragem também é realizada ao término do último lote da campanha, assim como nos lotes únicos que são produzidos. Os limites microbiológicos pré-estabelecidos para amostra de *swab* é de 2UFC/cm² e para amostragem de rinsagem é de 100UFC/mL (PDA, 1998).

2.5.2 Limite de Ativo

Os limites que são estabelecidos para resíduos de ativo são baseados em dois critérios:

- 1) **O critério de 10ppm:** onde não deve ser encontrado mais que 10ppm de resíduo do produto pior caso no produto posteriormente fabricado na mesma rota. A formula de 10ppm consiste em (UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL, 2017; ANVISA, 2006):

$$LR_{10ppm} = \frac{10\mu g / g \times MLS}{A}$$

Onde:

LR10ppm – Limite de resíduo (em $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de princípio ativo pelo critério de 10ppm;

10 $\mu\text{g}/\text{g}$ – É igual a 10ppm, limite máximo;

MLS – Menor tamanho de Lote Subsequente ao pior caso (em gramas ou mL);

A – Somatório das maiores áreas, em cm^2 , de todos os equipamentos da rota de fabricação em estudo.

2) Critério de 0,1% da Dose: não mais que 0,1% da Mínima Dose Terapêutica Diária (MTDD) do pior caso pode ser carregada para a Dose Máxima Diária do próximo produto a ser fabricado em relação à área do(s) equipamento(s) em comum. A fórmula do critério de 0,1% é composta por três cálculos que se complementam, como descritos abaixo (UNIÃO FARMACÊUTICA NACIONAL, 2017; ANVISA, 2006):

Cálculo do Limite no Produto Subsequente (L1): É estabelecido pelo cálculo abaixo, que relaciona a dose mínima diária do produto pior caso e a dose máxima diária do produto subsequente.

$$L1((\mu\text{g} \text{ ou } \text{ppm})) = \left(\frac{FS \times MTDD \times 1000}{DSMD} \right)$$

Onde:

L1 – Limite máximo do produto pior caso no Produto Subsequente;

FS – Fator de segurança; (constante para cada via de administração)

MTDD – Mínima Dose Terapêutica Diária (em mg) do produto pior caso;

1000 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ou 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ – Fator de correção para resultado em μg ;

DSMD – Dose máxima por dia do produto subsequente (em mg)

Tabela 1 – Constante do Cálculo Baseada na Vida de Administração

FATOR DE SEGURANÇA	APLICAÇÃO
0,01	Produtos tópicos
0,001	Produtos orais
0,0001	Produtos parenterais e de elevada atividade

Fonte: União Química Farmacêutica Nacional (2017).

Cálculo do Limite na Área Superficial (L2): Determina ao limite de resíduos que pode ser encontrado na superfície do equipamento após a realização do procedimento de limpeza. É obtido através da seguinte equação:

$$L2(\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \left(\frac{L1 \times MLS}{A(TOTAL)} \right)$$

Onde:

L2 – Cálculo do Limite na Área Superficial;

MLS – Menor Tamanho de lote do produto subsequente em g e/ou mL;

A – Área total, em cm², de todos os equipamentos envolvidos na rota de fabricação em estudo.

Cálculo do Limite na Amostra Analisada (L3): É o último cálculo realizado. Está relacionado com a área da superfície amostrada e a quantidade (volume) de solvente para recuperação do resíduo, para que os resultados sejam na unidade de µg/mL, que é o padrão estabelecido pelas normas que regem o estudo de validação de limpeza.

$$L3(\mu\text{g}/\text{mL ou ppm}) = \left(\frac{L2 \times \text{Área.da.Superfície.amostrada}(\text{cm}^2)}{\text{Volume.do.solvente.utilizado}(\text{mL})} \right)$$

Após a análise das amostras o resultado encontrado deve ser corrigido pelo Fator de Recuperação, que deverá ser baseado no método analítico que foi desenvolvido considerando o critério estabelecido pela ANVISA (2006), de no mínimo 75%.

Dentre os critérios acima, é considerado aquele que resultar no menor limite de resíduos que poderão ser encontrados na determinada rota de estudo (UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL, 2017).

2.5.3 Limite de Detergente

Caso a dose terapêutica mínima do contaminante (MTDc) não seja conhecida, como no caso dos detergentes, poderá ser utilizado o nível de efeito não observado (NOEL), sendo o mesmo calculado pela fórmula abaixo (GOMES, 2012; ANVISA, 2006):

$$NOEL = \frac{LD_{50} \times 70}{2000}$$

Onde:

NOEL – Nível de Efeito Não Observado;

LD₅₀ – Dose letal para 50% da população amostrada. Os valores de LD₅₀ devem estar baseados na mesma via de administração da dose terapêutica;

LR_{Dose} – Limite de resíduo de agente de limpeza (em µg/cm²) pelo critério da Toxicidade;

70 – Peso Médio de um Adulto;

2000 – Constante empírica.

Reitera-se, aqui, que, para os limites de detergente, também podem ser utilizados os critérios de 10ppm. Dessa maneira, após os limites serem definidos, os métodos analíticos de validação de limpeza são desenvolvidos, baseados em parâmetros como especificidade/seletividade, linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), repetibilidade, exatidão e precisão (MORETTO; CALIXTO, 2016), conforme podem ser verificados abaixo:

- A especificidade e seletividade definem a capacidade do método de detectar a substância a ser analisada, mesmo diante de outros componentes (OSÓRIO; OLIVEIRA, 2001);

- A linearidade é a capacidade que o método tem em fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em análise, dentro de uma determinada faixa de aplicação pré-estabelecida (RIBANI et al., 2004);
- O limite de detecção trata-se da quantidade mínima do analito que o método é capaz de detectar, mas não necessariamente de quantificar;
- O limite de quantificação representa a menor concentração do analito, que pode ser determinada em uma amostra dentro dos limites de exatidão e precisão do método;
- A repetibilidade é a concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e a mesma instrumentação (PEREZ, 2010);
- A exatidão representa a proximidade dos resultados obtidos no método em estudo, em relação a um dado valor de referência aceito como verdadeiro, e relaciona-se com o erro absoluto de uma medida (RIBANI et al., 2004); e
- A precisão de um método analítico é o parâmetro que representa a dispersão de resultados entre ensaios independentes repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões sob condições definidas (RIBANI et al., 2004).

Além disso, algumas técnicas de análise são utilizadas, como a análise da amostra por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), sendo que os ensaios realizados por HPLC são, geralmente, automatizados, incluindo os cálculos e impressões, exigindo uma intervenção mínima do analista, garantindo que os ensaios mantenham sempre a reprodutibilidade. Possui vantagem de ser altamente específico, de realizar análise de amostras oriundas de solventes de extração orgânicos e de ser altamente quantitativo. No entanto deve ser verificado que se trata de um equipamento de alto custo e que possui um maior tempo de resposta (MORETTO; CALIXTO, 2016).

Outro segmento do método de análise é o fator de recuperação, que determina a porcentagem máxima de resíduos que o método de amostragem consegue retirar da superfície do equipamento. O fator de recuperação, segundo o

Cleaning Validation Technologies (2012), é utilizado para corrigir em relatórios os valores de resíduos encontrados durante o estudo.

O teste é realizado durante o desenvolvimento do método e o valor utilizado como fator de recuperação deverá ser o que apresentar menor valor unitário encontrado para fator de recuperação realizado por dois analistas diferentes (seis determinações por analista), e não a média dos valores. Uma quantidade representativa e conhecida da substância pior caso deve ser colocada em contato com a superfície para execução do estudo de recuperação (ANVISA, 2015). Nesse sentido, considerando superfícies com materiais diferentes, deve-se realizar o estudo de fator de recuperação para cada uma delas presentes nos equipamentos, tendo em mente que o aceitável pelo Guia da Qualidade, de 2006, é de, no mínimo, 75%.

2.6 PRODUTO DE DEGRADAÇÃO

Os produtos de degradação, de acordo com Brito et al. (2003), são impurezas resultantes de alterações químicas que surgem durante a fabricação ou armazenamento do medicamento. Desse modo, se o princípio ativo degrada durante o processo, a quantificação dos seus limites de resíduos pode não ser possível, devendo, então, realizar a análise do produto de degradação. Sendo assim, é de extrema importância que a pesquisa de produtos de degradação seja realizada, pois essas substâncias podem surgir durante a limpeza e podem representar riscos devido a sua toxicidade (MORETTO; CALIXTO, 2016).

2.7 SITUAÇÕES QUE PODEM RESULTAR EM UMA REVALIDAÇÃO

Algumas situações podem ocasionar uma revalidação dos procedimentos de limpeza, gerenciados, por meio dos controles de mudanças que são realizados nas empresas, nas quais a equipe de validação analisa o impacto que determinada mudança terá para o seu estudo. Assim, nos casos apontados abaixo, deverá ser realizada uma revalidação (GOMES, 2012):

- Alteração do procedimento de limpeza;

- Alteração do método analítico;
- Alteração/inclusão de equipamentos na área;
- Alteração do agente de limpeza (ex.: detergente) e sanitização;
- Inclusão ou remoção de produtos críticos (ex.: alteração do pior caso);
- Alteração do processo de fabricação (ex.: alteração da rota de produção);
- Alteração do tamanho do lote que influencie nos limites de aceitação determinados e validados;
- Alteração da formulação (alteração da concentração ou troca do agente contaminante - ativo);
- Lançamento de produtos que influenciem na seleção do produto “pior caso”;
- Alteração da área superficial de equipamentos que influenciem nos limites de aceitação determinados e validados; e
- A revalidação também pode ser necessária caso a revisão periódica aponte alguma não conformidade ou dificuldade de manutenção do status validado.

2.8 MONITORAMENTO

O monitoramento de rotina, segundo Moretto e Calixto (2016), é utilizado para garantir a manutenção do *status* validado, sendo que, para o monitoramento de rotina, deverão ser seguidas as seguintes diretrizes:

- Verificação visual após cada processo de limpeza completa;
- Coleta de amostras para análise de resíduos, antes da liberação do equipamento para fabricação do produto subsequente, sempre que o tempo de sujo validado for excedido; e
- Estudo de monitoramento de validação de limpeza, conduzido conforme protocolo específico¹.

¹ Os protocolos de monitoramento de validação de limpeza devem incluir as seguintes informações: objetivo, tipo de estudo, alcance, siglas e termos utilizados, responsabilidades, descrição geral da proposta, descrição dos equipamentos, descrição das rotas de fabricação, avaliação dos pré-requisitos para validação de limpeza, critérios para escolha do equipamento crítico “pior caso”, determinação dos limites de aceitação, plano de amostragem, critérios de aceitação para o estudo

O estudo de validação de limpeza é fundamental para o funcionamento de uma indústria de fabricação de medicamentos, portanto é essencial que o racional aplicado siga os critérios que são exigidos perante as agências reguladoras, conforme foi desenvolvido no trabalho

3 JUSTIFICATIVA

Notou-se a viabilidade de elaborar o projeto de pesquisa ao analisar a pouca ênfase que é dada, durante a graduação, em geral, para a atuação do farmacêutico industrial. O farmacêutico possui diversas áreas de atuação e, tratando-se do farmacêutico industrial, ainda se ramificam em um extenso leque de opções que são de extrema importância e que se complementam. Dentre as diversas áreas existentes, está a validação de limpeza, a qual foi o objeto de estudo desse trabalho e é fundamental para que uma empresa possua autorização de funcionamento perante os órgãos reguladores.

Existiu, também, motivação pessoal da autora, que ao ter oportunidade de atuar na área, pode perceber a magnitude do ambiente industrial e o quão é importante ter uma análise crítica das situações, pois o final do ciclo de produção pode impactar vidas. O foco do projeto foi, então, apresentar a validação de limpeza de forma clara e sucinta, possibilitando incentivar os que desconhecem o assunto a explorar mais o tema.

4 OBJETIVOS (OBJETIVO GERAL E OBJETIVOS ESPECÍFICOS)

De maneira que a pesquisa deve possuir os seus objetivos, tanto gerais como específicos, visando a encontrar respostas para a problemática apontada, adiante, serão descritos tais objetivos que guiaram este estudo.

4.1 GERAL

Descrever o estudo de validação de limpeza dos procedimentos de uma rota de forma farmacêutica sólida em uma indústria farmacêutica.

4.2 ESPECÍFICOS

1. Avaliar os procedimentos de limpeza aplicados em cada etapa da fabricação do produto pior caso; e
2. Quantificar os limites de resíduos de ativo, detergente e microbiológicos que foram encontrados durante o estudo de validação.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada coleta de dados da empresa, como produtos envolvidos, características de qualidade a serem inspecionadas, instrumentos e métodos utilizados, respeitando sempre as restrições impostas pela empresa-alvo do estudo no que tange às informações confidenciais. Ou seja, o objetivo desta etapa foi obter informações inerentes ao procedimento a ser validado. Ademais, durante o estudo, foram realizados testes de inspeção visual, determinação de resíduos de agentes de limpeza, determinação de resíduos de substâncias ativas e atividade microbiológica, com o auxílio das ferramentas de amostragem.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a realização do presente trabalho, inicialmente, foi determinado o produto pior caso do setor de sólidos de uma unidade de fabricação em Brasília, baseado em uma análise de risco seguindo os critérios de pontuação citados abaixo:

Tabela 2 – Critério de Pontuação por Solubilidade dos Princípios Ativos Utilizados em Formas Farmacêuticas Sólidas na Unidade Fabril Analisada (2018)

SOLUBILIDADE EM ÁGUA	SOLUBILIDADE (PARTES DE SOLVENTE, EM MILILÍTROS, POR PARTES DO SOLUTO, EM GRAMAS)	PONTUAÇÃO
Muito Solúvel	menos de 1 parte	5
Facilmente Solúvel	de 1 a 10 partes	10
Solúvel	de 10 a 30 partes	15
Ligeiramente Solúvel	de 30 a 100 partes	20
Pouco Solúvel	de 100 a 1.000 partes	25
Muito Pouco Solúvel	de 1.000 a 10.000 partes	30
Praticamente Insolúvel	mais de 10.000 partes	35
Insolúvel	-	40

Fonte: União Química Farmacêutica Nacional (2017).

Conforme apresentado abaixo, um critério que atribui maior pontuação a um ativo é a toxicidade, pois, quanto menor for a dose para ter um efeito tóxico, mais crítico ele será.

Tabela 3 – Critério de Pontuação Baseado em Toxicidade dos Princípios Ativos Utilizados em Formas Farmacêuticas Sólidas na Unidade Fabril Analisada (2018)

TOXICIDADE	DL ₅₀ (MG/KG)	PONTUAÇÃO
Baixa	DL ₅₀ ≥ 8001	5
Média	51 ≤ DL ₅₀ ≤ 8000	10
Alta	DL ₅₀ ≤ 50	20

Fonte: União Química Farmacêutica Nacional (2017).

A dificuldade de limpeza foi atribuída pelos próprios operadores por meio de um *Check List* de Verificação da Dificuldade de Limpeza (UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL, 2017) Assim, de acordo com o nível de dificuldade, pôde ser atribuída a pontuação contida na tabela a seguir:

Tabela 4 – Critério de Pontuação de Dificuldade de Limpeza dos Princípios Ativos Utilizados em Formas Farmacêuticas Sólidas na Unidade Fabril Analisada (2018)

DIFICULDADE DE LIMPEZA	PONTUAÇÃO
Fácil	5
Médio	15
Difícil	25

Fonte: União Química Farmacêutica Nacional (2017).

Quanto menor a MTDD de um princípio ativo, maior a sua atividade terapêutica e, portanto, maior a criticidade da contaminação de um produto subsequente, com resíduos desta substância. A pontuação atribuída a cada ativo com base na MTDD pode ser observada na tabela 5, abaixo:

Tabela 5 – Critério de Pontuação por Mínima Dose Terapêutica Diária

MTDD	PONTUAÇÃO
Acima de 500,01 mg	1
Entre 500,00 mg a 50,01 mg	5
Entre 50,00 mg a 5,01 mg	10
Abaixo de 5,00 mg	15

Fonte: União Química Farmacêutica Nacional (2017).

Desse modo, considerando que foi analisada a solubilidade e a toxicidade de todos os produtos que são produzidos no setor de sólidos, efetuou-se, juntamente aos manipuladores, uma análise de quais produtos apresentavam uma maior dificuldade de limpeza dos equipamentos. Finalmente, por apresentar um alto grau de dificuldade de limpeza e baixa solubilidade em água, a nimesulida 100mg comprimido foi classificada como o produto representativo da linha de sólidos para a realização deste estudo, na condição de produto pior caso. Assim, verifica-se a tabela adiante:

Tabela 6 – Pontuação do Ativo Primeiro Pior Caso Nimesulida 100mg

Crítérios	Classificação	Pontuação
Solubilidade em água	Insolúvel	40
Mínima Dose Diária Terapêutica	50mg	10
Toxicidade (DL ₅₀)	200	10
Dificuldade de Limpeza	Difícil	25
Pontuação Total		85

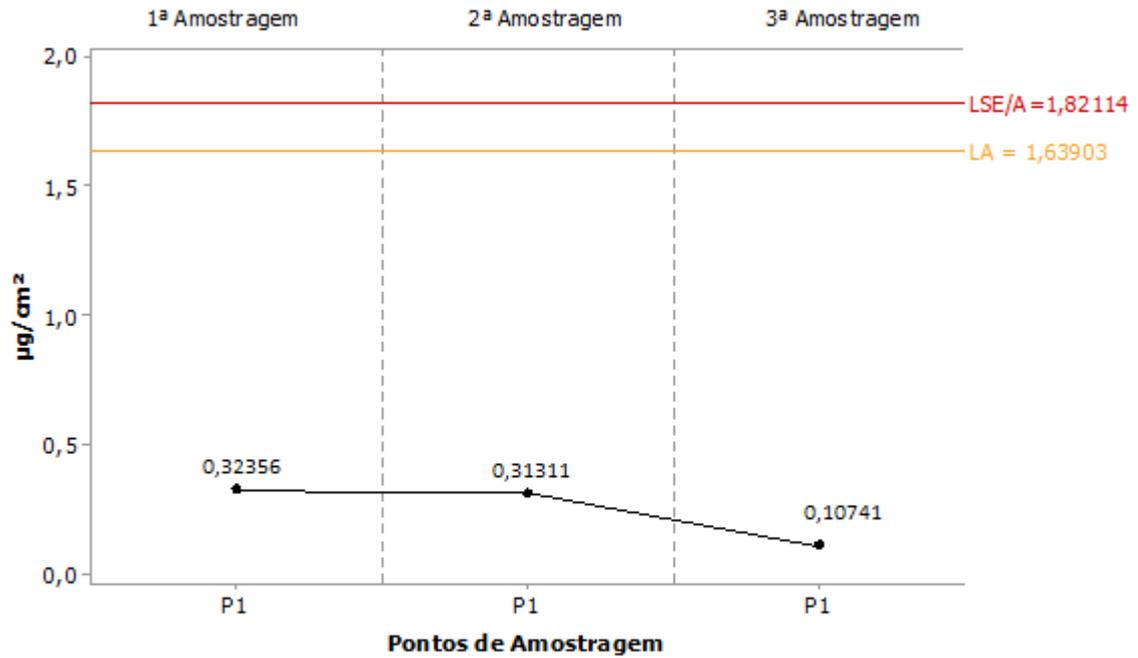
Fonte: Elaboração da autora.

O critério de dificuldade de limpeza recebeu pontuação máxima devido ao relato dos operadores, que, segundo eles, por se tratar de um medicamento que se adiciona corante em sua composição, a dificuldade de limpeza se torna maior que de outros produtos. Esse critério garante que o estudo seja realmente aplicável a prática. Para a escolha do produto subsequente, determinou-se o paracetamol 500mg + fosfato de codeína 7,5mg na forma de comprimido, dada a apresentação do menor quociente para relação de tamanho de lote por máxima dose terapêutica diária do subsequente.

Posteriormente, os cálculos de limite foram realizados para determinar a quantidade máxima de resíduos que poderiam ser encontrados na rota em questão, sendo adotado o cálculo que teve o menor valor encontrado (entre cálculo de 10ppm e 0,1% da dose para resíduos de ativo, e cálculo de NOEL e 10ppm para resíduos de detergente), devido à maior criticidade.

O cálculo utilizado para determinar os resíduos de ativo foi o de 0,1% da dose, que estabeleceu o limite residual de 1,82114 µg/cm². Para o resíduo de detergente, o cálculo utilizado foi o de 10ppm e o limite encontrado foi de 2,82809 µg/cm². Sendo assim, o estudo de validação foi realizado em triplicata, onde três lotes consecutivos do produto pior caso são objetos do estudo, e, para a exposição dos resultados, foi utilizado um equipamento de cada etapa da fabricação do produto, sendo eles: escúpula de pesagem, leiteo fluidizado, compressora e emblistadeira. Sendo assim, a análise das amostras chegou aos seguintes resultados, conforme Gráficos 1 ao 8:

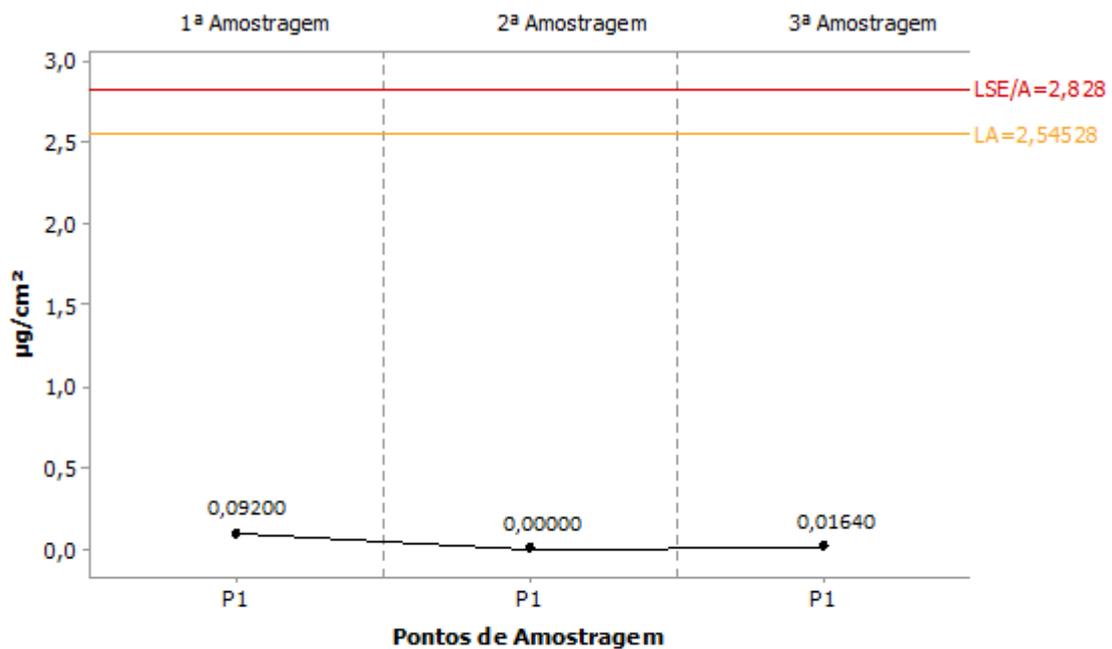
Gráfico 1 – Resíduo de Ativo – Escúpula de Pesagem



LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

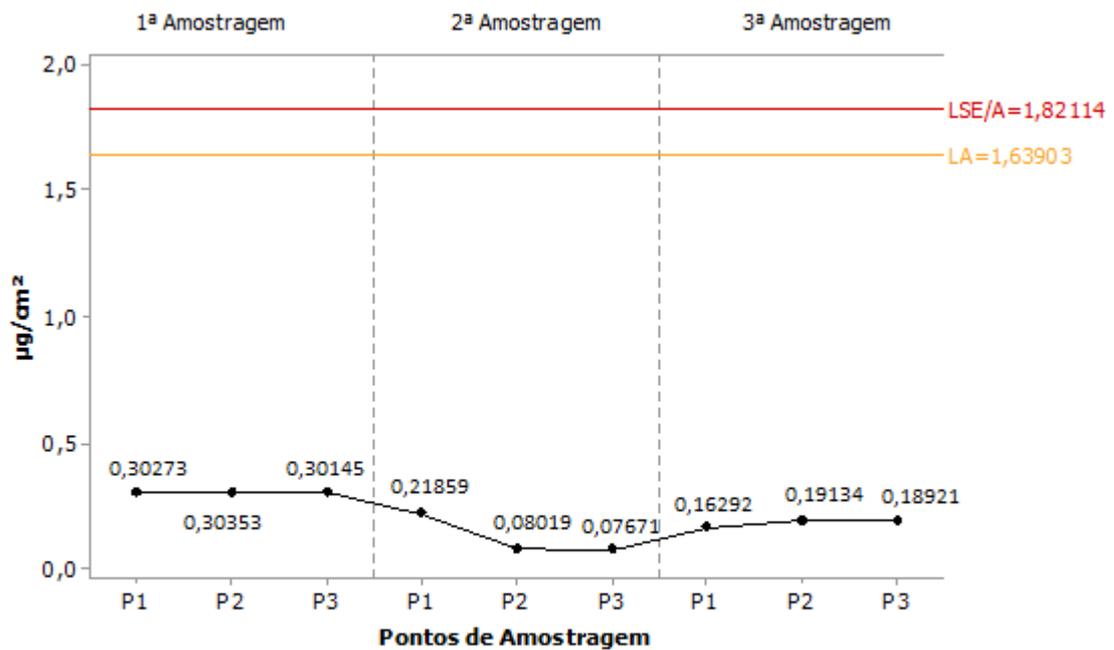
Gráfico 2 – Resíduo de Detergente – Escúpula de Pesagem



LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

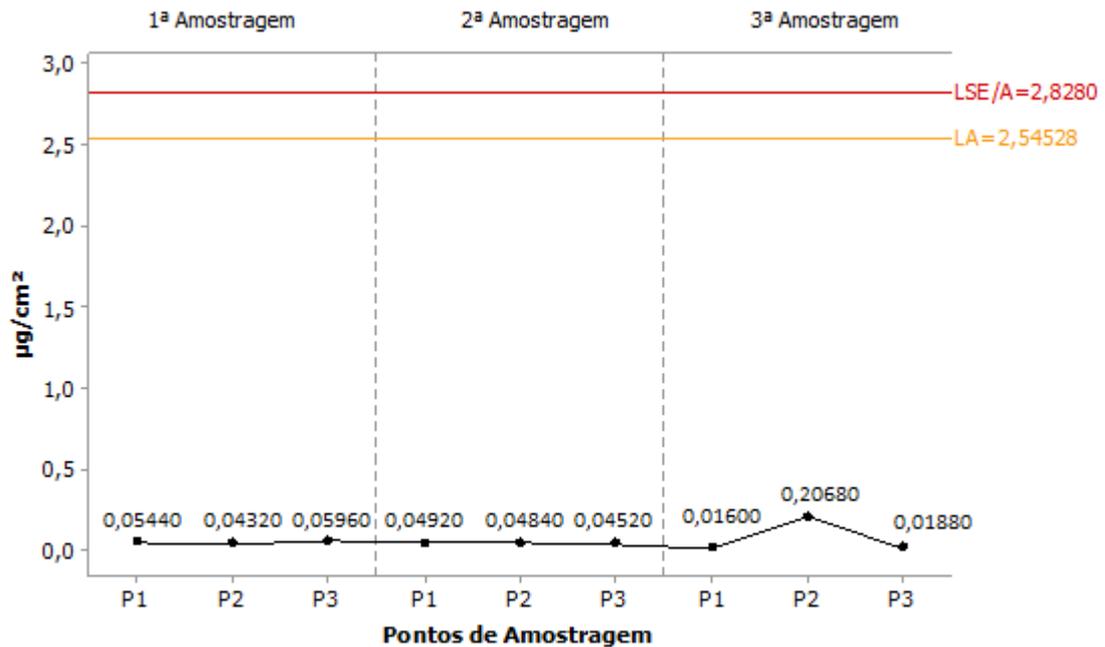
Gráfico 3 – Resíduo de Ativo – Leito Fluidizado



L LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

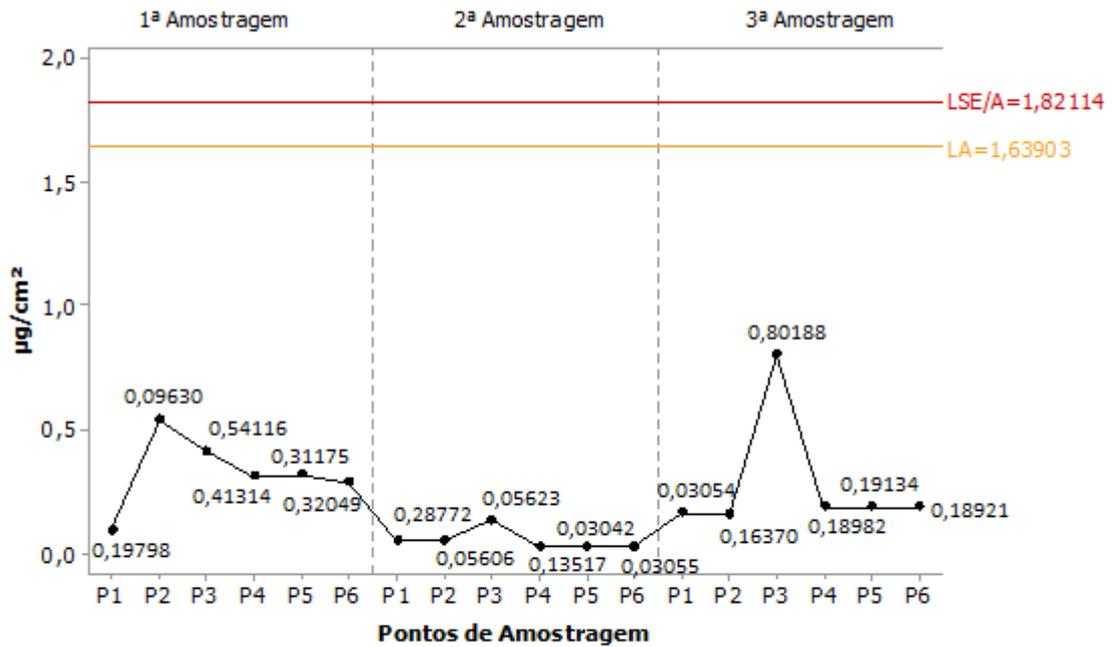
Gráfico 4 – Resíduo de Detergente – Leito Fluidizado



LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

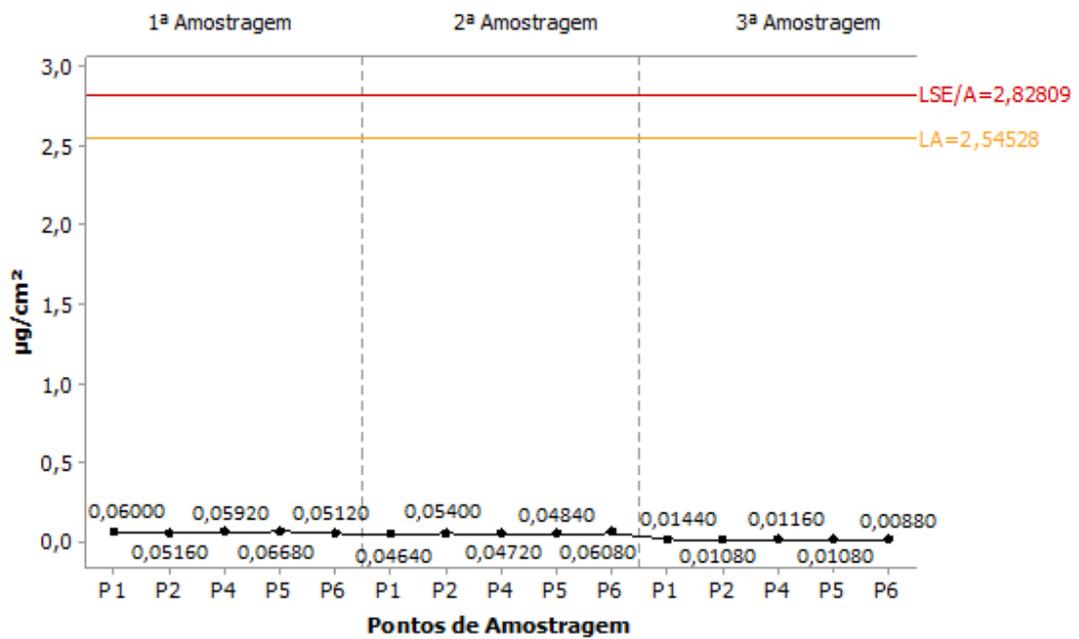
Gráfico 5 – Resíduo de Ativo – Compressora Fette



LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

Gráfico 6 – Resíduo de Detergente – Compressora Fette

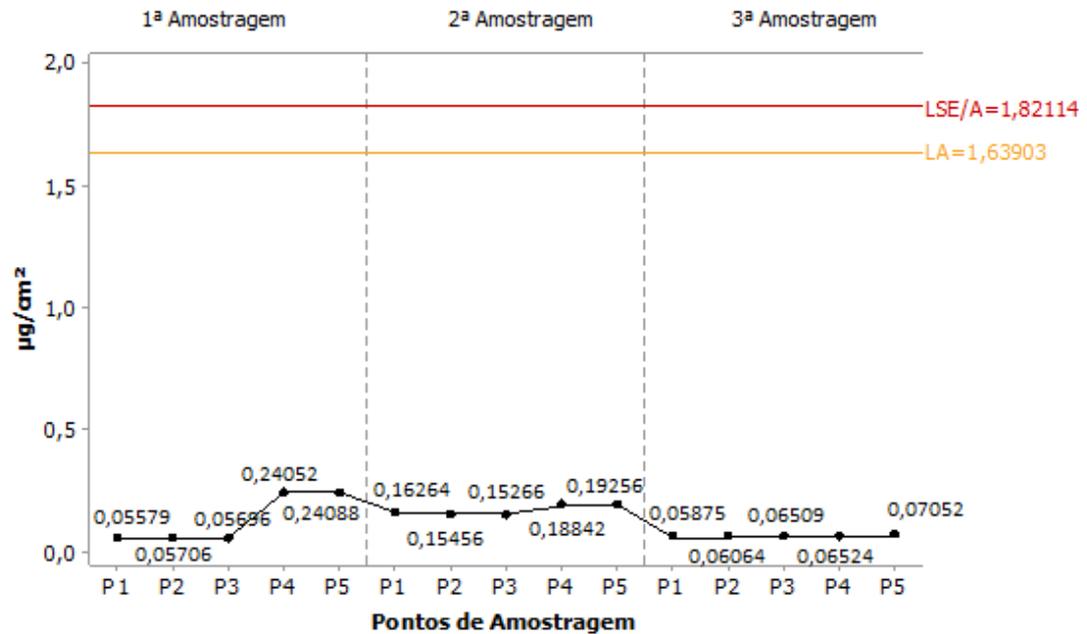


LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

Nesse caso, o ponto 3 não foi amostrado para prezar pela integridade da peça, que sofre oxidação caso entre em contato com a solução de amostragem, e também pode ocasionar em interferência nos resultados da análise.

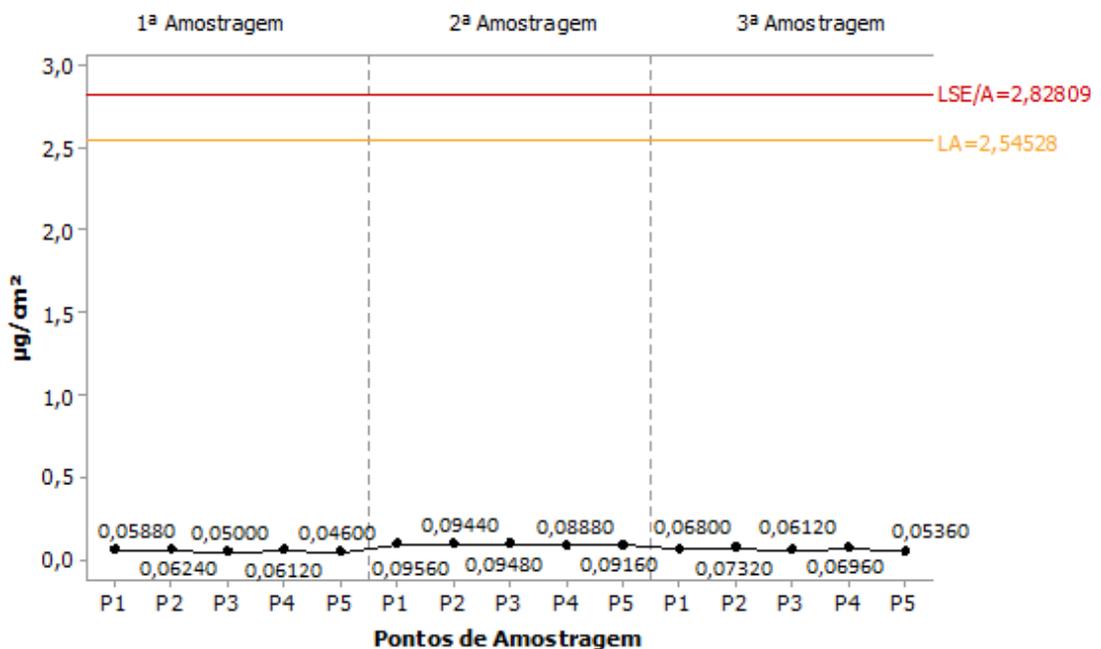
Gráfico 7 – Resíduo de Ativo – Emblistadeira Noack



LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

Gráfico 8 – Resíduo de Detergente – Emblistadeira Noack



LSE/A: Limite Superior de Especificação e Ação; LA: Limite de Alerta

Fonte: Elaboração da autora.

Esclarece-se que não foram encontrados resíduos microbiológicos na rota em questão, portanto não foi possível apresentar os resultados em gráficos, pois é necessário que haja uma variância entre os dados. Além disso, observando os gráficos, pode-se analisar que nenhum ponto amostrado dos equipamentos apresentou resultado de resíduos de ativo e de detergente acima do limite de especificação ($1,82114 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e $2,82809 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectivamente). O produto em questão também não conta com produtos de degradação, devido a isso, essa análise não foi realizada.

7 CONCLUSÃO

Em relação à validação estudada e com base nas informações contidas, que indicam a finalização e o atendimento de todos os critérios propostos, pôde-se verificar que os procedimentos de limpeza da rota do produto nimesulida 100mg são eficazes e capazes de garantir a qualidade e segurança de todos os produtos que compartilham a mesma rota. Isto é dado visto que os resultados para os testes de Resíduo de Ativo, Resíduo de Detergente e Contaminação Microbiológica, obtidos para os equipamentos descritos neste trabalho, atenderam aos critérios de aceitação pré-estabelecidos.

Ademais, considerando os objetivos do estudo, além de apresentar as ferramentas que compõem um estudo de validação de limpeza, foi possível, também, exemplificá-lo no âmbito prático por um estudo de caso em uma indústria, apresentando, assim, o que é a validação de limpeza e quais são os seus benefícios. Vale ressaltar a importância do estudo, considerando que, na ausência dele ou de qualquer irregularidade encontrada no mesmo, a unidade de fabricação fica impossibilitada de conduzir os processos produtivos perante as agências regulatórias. Sendo assim, faz-se necessário que profissionais com qualificações técnicas façam uma análise crítica, de caráter complementar, garantindo maior clareza ao estudo.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, J. R. B.; CLEMENTINO, M. R. A; ROLIM NETO, P. J. Validação de limpeza de equipamentos numa indústria de medicamentos: estratégia para escolha do pior caso. **Revista Brasileira de Farmácia**, [s. l.], v. 87, n. 1, p. 13-18, 2006.

_____; JIMENEZ, R. C. C.; SANTOS, R.; RAMOS S. V. V.; OLIVEIRA, M. A. O.; OLIVEIRA, A. T. C.; LIMA, L. G.; ROLIM NETO, P. J. Validação de Limpeza de Equipamentos Multipropósitos para Formas Farmacêuticas Líquidas: caso da Zidovudina xarope. **Acta Farm. Bonaerense**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 35-42, 2006.

Disponível em:

<http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/1/LAJOP_25_1_1_6_5E3328YNS2.pdf>.

Acesso em 2 mar. 2018.

_____; LIMA, L. G.; RAMOS, S. V. V.; OLIVEIRA, A. T. C.; MOURA, F. N.; TERRANI, O. J. Validação de Limpeza de Equipamentos de Formas Farmacêuticas Sólidas: estudo de caso do mebendazol comprimidos. **Revista Brasileira de Farmácia**, Recife, v. 87, n. 2, p. 35-41, 2006. Disponível em:

<http://rbfarma.org.br/files/pag_35a41_VALIDACAO.pdf>. Acesso em: 2 mar. 2018.

_____; PINTO, P. M. D. V.; VITOR NETO, P. P.; OLIVEIRA, A. T. C.; MEDEIROS, F. P. M. M.; RAMOS, S. V. V.; ROLIM NETO, P. J. Estratégia para Validação do Sistema de Tratamento de Água de uma Indústria Farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 85, n. 3, p. 85-88, 2004. Disponível em:

<http://www.rbfarma.org.br/files/pag_85a88.pdf>. Acesso em: 9 mar. 2018.

_____; RAMOS, L. B. M.; OLIVEIRA, A. T. C.; DEBORAH, B. M.; MEDEIROS, F. P. M.; ROLIM NETO, P. J. Validação de Limpeza de Zidovudina: estratégia aplicada ao processo de fabricação de medicamentos anti-retrovirais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 40, n. 1, jan./mar. 2004. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322004000100003&script=sci_arttext>.

Acesso em: 28 fev. 2018.

ALMEIDA, M. F. M. **Validação de Limpeza para Indústrias de Medicamentos: critérios para escolha de “pior caso” em equipamentos não dedicados**. Monografia (Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em:

<<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/18493/2/5.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

ANVISA. **Guias Relacionados à Garantia da Qualidade**. Brasília: ANVISA, 2006.

_____. **Resolução RDC nº 17**, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. 2010. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa>. Acesso em: 8 mar. 2018.

_____. **Resolução RDC nº 53**, de 4 de dezembro de 2015. Disponível em:

<<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc53.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2018. RDC

53

_____. **Validação de Limpeza para Farmoquímicas**. Brasília: [s.n.], [201-].

Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2501339/Guia+de+valida%C3%A7%C3%A3o+de+limpeza+para+farmoqu%C3%ADmicas/573873c0-f41c-42bd-833f-d01f5767cebd>>. Acesso em: 9 mar. 2018.

BISMUTH, G.; SHOSH, N.; **Cleaning Validation: a practical approach**. Englewood: Interpharm Press, 1999. 186p.

BRITO, N. M.; AMARANTE JÚNIOR, O. P.; POSSELE, L.; RIBEIRO, M. L. Validação de Métodos Analíticos: estratégia e discussão. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, Curitiba, v. 13, p. 129-146, jan./dez. 2003.

Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/3173/2546>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

CLEANING VALIDATION TECHNOLOGIES. **Cleaning Memo for April 2017. Dirty and Clean Hold Times Protocols**. 2017. Disponível em:

<<http://www.cleaningvalidation.com/files/122613700.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2018.

_____. **Grouping for Surfaces for Swab Recovery Studies?**. Dec. 2012.

Disponível em: <<http://www.cleaningvalidation.com/files/98728780.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

_____. **Issues in Limits for Formulated Cleaning Agents**. Aug. 2005. Disponível em: <<http://www.cleaningvalidation.com/files/98730339.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2018.

CLEMENTINO, M. R. A.; ROLIM NETO, P. J.; ALENCAR, J. R. B. Carbono Orgânico Total: metodologia analítica e aplicações para indústria farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, [s.l.], v. 89, n. 1, p. 74-80, 2008. Disponível em:

<http://rbfarma.org.br/files/pag_74a80_carbono_organico.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2018.

COUTINHO, R. C.; BARBOSA, E. T.; SENA, M. M.; PÉREZ, C. N. Determinação Simultânea de Resíduos de Sulfametoxazol e Trimetoprima em Superfícies de Equipamentos de Produção. **Química Nova**, Anápolis, v. 32, n. 8, p. 2213-2217, 2009. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/profile/Marcelo_Sena2/publication/262742766_Simultaneous_determination_of_sulfamethoxazole_and_trimethoprim_residues_on_manufacturing_equipment_surfaces/links/02e7e53bb0300d8a8e000000.pdf>. Acesso em: 1º mar. 2018.

FOURMAN, G. L.; MULLEN, M. V. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. **Pharmaceutical Technology**, [s. l.], Apr., 1993.

GHOSH, A.; DEY, S. Overview of Cleaning Validation in Pharmaceutical Industry. **International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 26-30, 2010. Disponível em:

<<http://impactfactor.org/PDF/IJPQA/2/IJPQA,Vol2,Issue2,Article1.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

GOMES, M. C. S. **Validação da Eficácia dos Procedimentos de Limpeza no Equipamento de Fabrico e Embalagem, na Indústria Farmacêutica**. Dez. 2012. 115 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Biológica) – Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, Lisboa, 2010. Disponível em: <<https://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2539/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2018.

GOMES, M. L. P. C.; SOUZA, S. V. C. Validação de Método para Determinação de Resíduos de Amoxicilina Aplicado à Validação de Limpeza em Indústria Farmacêutica de Penicilânicos. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 4, p. 972-977, 2010. Disponível em: <<http://submission.quimicanova.sbgq.org.br/qn/qnol/2010/vol33n4/37-NT09508.pdf>>. Acesso em: 1º mar. 2018.

GRACIÁN, R. S. **Validación Industrial: su aplicación a la industria farmacéutica y afines**. Barcelona: Glatt Laborotecnic, 1999.

ICH EXPERT WORKING GROUP. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS OF HUMAN USE, 1., 2000, [s. l.]. **Anais...** [s. l.]: ICH, 2000. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2018.

MARTINDALE, W; REYNOLDS, J. E. F. (Ed.). **The extra Pharmacopea**. 31. ed. London: Pharmaceutical Press, 1993.

MESQUITA, M. A.; SANTORO, M. C. Análise de Modelos e Práticas de Planejamento e Controle da Produção na Indústria Farmacêutica. **Revista Produção**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 64-77, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/prod/v14n1/v14n1a07>>. Acesso em: 10 maio 2018.

MINGORANCE, J. Sistema da Validação de Limpeza (Parte I). **Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação**, [s. l.], p. 26-31, abr./maio 2005.

MORETTO, L. D. CALIXTO, J. **Guia Sindufarma para a Indústria Farmacêutica. Qualificações e Validações**. [s. l.]: [s. n.], 2016.

OSORIO, V. K. L.; OLIVEIRA, W. Polifosfatos em Detergentes em Pó Comerciais. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 5, p. 700-708, set./out. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422001000500019&script=sci_arttext>. Acesso em: 18 mar. 2018.

PDA. **Technical Report no. 29**. Points to Consider for Cleaning Validation. [s. l.], 30 Mar. 1998. Disponível em: <<http://www.pharmanet.com.br/pdf/tr29-002.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

PEREZ, M. A. F. Validação de Métodos Analíticos: como fazer? Por que ela é importante? **Instituto de Tecnologia de Alimentos**, [s. l.], v. 22, n. 3, jul./set. 2010. RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em Métodos Cromatográficos e Eletroforéticos. **Química Nova**, Campinas, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004. Disponível em: <http://quimicanova.s bq.org.br/imagebank/pdf/Vol27No5_771_16-RV03165.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2018.

RUPPENTHAL, J. E. **Toxicologia**. Santa Maria: UFSM, 2013. Disponível em: <http://estudio01.proj.ufsm.br/cadernos_seguranca/sexta_etapa/toxicologia.pdf>. Acesso em: 2 abr. 2018.

SANTOS, N. L.; RIBEIRO NETO, L. M. Importância da Validação de Limpeza na Prevenção e Controle de Contaminações Cruzadas. In: SIMPÓSIO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, 3., 2015, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2015. p. 1-4. Disponível em: <http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF018_15.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2018.

SOUZA, A. M. F.; OLIVEIRA, A. D. P.; GRANJEIRO JÚNIOR, S.; SANTANA, D. P.; SILVA, J. A. Validação de Limpeza de Equipamentos Mulpropósitos da Linha de Manipulação de Comprimidos por Granulação Úmida: caso da furosemida. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 299-306, 2012. Disponível em: <http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1795/1247>. Acesso em: 2 mar. 2018.

TOMICH, R. G. P.; TOMICH, T. R.; AMARAL, C. A. A.; JUNQUERA, R. G.; PEREIRA, A. J. G. Metodologia para Avaliação das Boas Práticas de Fabricação em Indústrias de Pão de Queijo. **Ciências Tecnológicas Alimentares**, Campinas, v. 25, n. 1, p. 115-120, jan./mar. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/cta/v25n1/a18v25n1.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2018.

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL. **Plano Mestre de Validação de Limpeza**. BR-PLVL -001/05. 13 mar. 2017.

U.S. FOOD & DRUG. **Validation of Cleaning Processes (7/93)**. [1993]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

YANG, P.; BURSON, K.; FEDER, D.; MACDONALD, F. Method Development of Swab Sampling for Cleaning Validation. **Pharmaceutical Technology**, [s.l.], Jan. 2005. Disponível em: <http://alfresco.ubm-us.net/alfresco_images/pharma/2014/08/22/2afae7af-3e78-4de2-87ae-5473ddc56898/article-141844.pdf>. Acesso em: 9 maio 2018.

ZARDO, H.; SANTOS JÚNIOR, N.; MORETTO, L. D. Validação de Limpeza Aplicada à Indústria Farmacêutica. **Pharmaceutical Technology**, São Paulo, v. 7, n. 5, p. 58-64, 2004.

Brasília/DF, 26 de Junho de 2018.

Bruna Lepsqueur Oliveira
Bruna Lepsqueur Oliveira

Camila Alves Arede

Dra. Camila Alves Arede