

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ - UTFPR
CAMPUS TOLEDO - PR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM TECNOLOGIA EM
BIOCIÊNCIAS (PPGBIO)
Modelagem e Aplicações de Materiais em Biociências

ALEXANDRE DAL' MASO

AVALIAÇÃO DA INTERRUPÇÃO COM RETOMADA DE PRODUÇÃO EM
CAMPANHA PRODUTIVA NO EMBLSTAMENTO DE COMPRIMIDOS POR
VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

TOLEDO - PR

2021

ALEXANDRE DAL' MASO

**AVALIAÇÃO DA INTERRUPÇÃO COM RETOMADA DE PRODUÇÃO EM
CAMPANHA PRODUTIVA NO EMBLSTAMENTO DE COMPRIMIDOS POR
VALIDAÇÃO DE LIMPEZA**

**Evaluation of the interruption with production resumption in manufacturing campaign
in the blistering of tablets by cleaning validation**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Biociências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias em Biociências (PPGBio) do Campus Toledo.

Orientador: Dr. Gustavo Henrique Dalposso

TOLEDO - PR

2021



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Campus Toledo



ALEXANDRE DAL MASO

**AVALIAÇÃO DA INTERRUPÇÃO COM RETOMADA DE PRODUÇÃO EM CAMPANHA
PRODUTIVA NO EMBLSTAMENTO DE COMPRIMIDOS POR VALIDAÇÃO DE LIMPEZA**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado
como requisito para obtenção do título de Mestre
Em Biociências da Universidade Tecnológica
Federal do Paraná (UTFPR).Área de concentração:
Tecnologias Em Biociências.

Data de aprovação: 15 de Dezembro de 2021

Prof Gustavo Henrique Dalposso, Doutorado - Universidade Tecnológica
Federal do ParanáProf Liberato Brum Junior, Doutorado - Prati-Donaduzzi
Prof.a Priscila Vaz De Arruda, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 15/12/2021.

Dedico esse trabalho à minha família, aos meus filhos, Maria Eduarda Dal' Maso e Rafael Angelo Dal' Maso e especialmente à minha esposa, Maria Angélica do Nascimento Dal' Maso, por estarem sempre ao meu lado, sendo fonte das minhas inspirações e por sempre me incentivarem buscar o melhor.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, peço desculpas por não conseguir mencionar o nome de todos aqui, mas deixo os meus sinceros agradecimentos aos que, durante esse período de dedicação ao programa de mestrado, me deram o apoio, incentivo, troca de experiências, que foram essenciais para o meu desenvolvimento e alcance das conquistas.

Agradeço ao Professor Dr. Gustavo Henrique Dalposso, pela dedicação e orientações, também pelo incentivo no desenvolvimento de todas as atividades e os trabalhos realizados.

Aos meus colegas de sala, em especial ao André Berdague, Iago Martins e Heveline Martinelli, pela parceria e troca de experiência.

À Secretaria do Curso e ao Prof. Dr. Renato Einseng pela cooperação.

Agradeço à minha linda família, em especial minha esposa Maria Angélica, por sempre me apoiar, incentivar, sempre sendo meu porto seguro. Aos meus filhos Rafael e Maria Eduarda, minhas fontes de inspiração e busca pela superação dos obstáculos. À minha Mãe, Dilizia Dal' Maso, que, por mais difícil que tenha sido a minha criação e dos meus irmãos Daniel Euclides Dal' Maso e Luiz Carlos Dal' Maso (*in memoriam*), sempre nos proporcionou e nos colocou os estudos como prioridade. Ao meu Pai Euclides Alfredo Dal' Maso (*in memoriam*), que, não mediu esforços para sempre dar condições adequadas para a nossa família, ser o nosso exemplo de responsabilidade com o trabalho e honestidade.

À empresa Prati Donaduzzi, a qual me permitiu o meu desenvolvimento e crescimento profissional. Agradeço ao setor de Garantia da Qualidade, uma família de compartilhamento espetacular de conhecimento. Ao time da Validação de Limpeza que, de uma simples discussão, conseguimos elaborar um trabalho que possibilitou ótimos resultados para a empresa. À Gerência do Sistema da Qualidade, Daiane Felin, pelo apoio e ensinamentos nessa trajetória do meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Agradeço a todos, que por algum motivo contribuíram para a realização deste trabalho.

"Nosso progresso, portanto, foi uma questão predominantemente racional e intelectual, e essa evolução unilateral atingiu agora um estágio alarmante, uma situação tão paradoxal que beira a insanidade. Podemos controlar os pousos suaves de espaçonaves em planetas distante, mas somos incapazes de controlar a fumaça poluente expelida por nossos automóveis e nossas fábricas" (FRITJOF CAPRA, LIVRO O PONTO DE MUTAÇÃO).

RESUMO

DAL' MASO, Alexandre. Título: Avaliação da interrupção com retomada de produção em campanha produtiva no emblistamento de comprimidos por validação de limpeza. 67fls. Dissertação (Mestrado em Tecnologias em Biociências) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologias em Biociências (PPGBio), Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Toledo, 2021.

Na indústria farmacêutica, a produção em campanha é empregada como alternativa para a busca por uma produção robusta e com menor custo produtivo. Esta condição caracteriza-se pela produção consecutiva de determinado número de lotes. No anseio de garantir e documentar que o processo de produção em campanha seja executado sem o risco de contaminação cruzada, realiza-se o estudo da validação de limpeza, no qual, os limites residuais da substância ativa, produtos providos de degradação, agente de limpeza e microbiológicos são avaliados. Desta forma, busca-se avaliar a eficiência dos procedimentos de limpeza aplicados nos equipamentos e peças utilizadas durante a produção dos medicamentos, corroborando para o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e segurança na produção de um portfólio diversificado, uma vez que os equipamentos são compartilhados durante a produção. A estratégia adotada neste trabalho foi avaliar o impacto da interrupção de uma produção em campanha por tempo determinado, com a retomada de produção até a conclusão do número total de lotes previstos na campanha, evidenciar que o período de interrupção não promova possíveis contaminantes para os lotes envolvidos no processo. Justifica-se esta avaliação tendo em vista a necessidade de flexibilização das programações de produção de lotes em campanha, uma vez que as produções acontecem também nos finais de semana, o que leva à necessidade de interrupção dos procedimentos de limpeza, fazendo com que os equipamentos permaneçam sujos até o início da semana seguinte. Diante desta necessidade, a indústria executa paradas excessivas durante as produções, elevando os custos operacionais. O estudo foi realizado em uma linha de embalagem (emblistamento) de sólidos orais (comprimidos) em empresa farmacêutica da região oeste paranaense. Dentre os medicamentos que passam na rota produtiva de escolha, foi identificado o produto mais crítico (pior caso). Para a execução da validação de limpeza, definiu-se que seriam analisadas três campanhas produtivas, sendo cada uma delas composta por vinte lotes do produto de escolha. O tempo estabelecido de parada (interrupção de processo) dentro da campanha produtiva foi de no mínimo quarenta e oito horas, para refletir a parada em um final de semana. Ao final de cada campanha estudada, após a realização da limpeza geral do equipamento e peças foram realizadas as coletas nos pontos pré-determinados e as mesmas foram submetidas a análises laboratoriais. Dentre as análises realizadas destacam-se a detecção de resíduos da substância ativa, presença de microrganismos e a presença de produtos de degradação. Assim, verificou-se que a condição de aplicar uma parada com a retomada do processo em uma campanha produtiva, é seguro e o procedimento de limpeza do equipamento, foi eficiente na remoção dos possíveis resíduos contaminantes. Observou-se que o tempo de uma interrupção a ser utilizado nas rotinas produtivas, em campanha, foi de 50 horas, em complemento as produções em campanhas de 20 lotes, devem cumprir o tempo de produção de no máximo 9 dias após o início de produção ou até completar a quantidade de lotes previsto na campanha. Esta condição pode ser estabelecida a partir dos resultados da identificação dos resíduos dos pontos amostrados, demonstrado que os resíduos dos possíveis contaminantes no equipamento após a limpeza geral foram inferiores aos limites dos critérios de aceitação admitidos para o estudo, que valida a eficácia e segurança da limpeza geral realizada no equipamento. Logo, o emprego desta configuração de produção em campanha com interrupção

por tempo determinado, atende aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação, proporcionando maior flexibilização nas programações de produção.

Palavras-chave: validação de limpeza; produção em campanha; boas práticas de fabricação; indústria farmacêutica; contaminação cruzada.

ABSTRACT

DAL' MASO, Alexandre. Title: Evaluation of the interruption with production resumption in manufacturing campaign in the blistering of tablets by cleaning validation. 67fls. Dissertation (Master of Science in Biosciences) - Postgraduate Program in Technology in Biosciences (PPGBio), Federal Technological University of Paraná (UTFPR). Toledo, 2021.

In the pharmaceutical industry, manufacturing campaign is used as an alternative in the search for robust production with lower production costs. This condition is characterized by the consecutive production of a certain number of batches. In order to guarantee and document that the manufacturing campaign process is carried out without the risk of cross-contamination, a cleaning validation study is carried out, in which the residual limits of the active substance, products provided with degradation, cleaning agent and microbiological are evaluated. In this way, we aim to evaluate the efficiency of cleaning procedures applied to equipment and parts used during the production of medicines, corroborating compliance with Good Manufacturing Practices and safety in the production of a diversified portfolio, once the equipment is shared during production.

The strategy adopted in this paper was to evaluate the impact of the interruption of a manufacturing campaign for a determined time, with the resumption of production until the conclusion of the total number of batches foreseen in the campaign, to show that the interruption period does not promote possible contaminants to the batches involved in the process. This evaluation is justified in view of the need to make the manufacturing campaign schedules of batches more flexible, since the productions also take place on weekends, which leads to the need to interrupt cleaning procedures, making the equipment remain dirty until the beginning of the following week. Faced with this need, the industry performs excessive stops during production, increasing operating costs. The study was carried out in a packaging line (blistering) of oral solids (tablets) in a pharmaceutical company in the western region of Paraná. Among the drugs that pass through the production route of choice, the most critical product (worst case) was identified. In order to carry out the cleaning validation, it was defined that three manufacturing campaigns would be analyzed, each one composed of twenty batches of the product of choice. The established downtime (process interruption) within the manufacturing campaign was at least forty-eight hours, to reflect the downtime on a weekend. At the end of each studied campaign, after carrying out the general cleaning of the equipment and parts, collections were carried out at predetermined points and they were submitted to laboratory analysis. Among the analyses carried out, the detection of residues of the active substance, the presence of microorganisms and the presence of degradation products stand out. Thus, it was verified that the condition of applying a shutdown with the resumption of the process in a manufacturing campaign is safe and the equipment cleaning procedure was efficient in the removal of possible contaminant residues. It was noted that the time of an interruption to be used in the manufacturing routines, in the campaign, was 50 hours, in addition to the 20-batch-manufacturing campaigns, they must comply with the production time of a maximum of 9 days after the start of production or until completing the amount of batches foreseen in the campaign. This condition can be established from the results of the identification of residues from the sampled points, showing that the residues of possible contaminants in the equipment after general cleaning were below the limits of the acceptance criteria for the study, which validates the effectiveness and safety of the general cleaning performed in the equipment. Therefore, the use of this manufacturing campaign configuration with interruption for a determined time, meets the requirements of Good Manufacturing Practices, providing greater flexibility in production schedules.

Keywords: cleaning validation; campaign manufacturing; Good Manufacturing Practices; pharmaceutical industry; cross contamination.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema do processo de Validação de Limpeza utilizado na indústria farmacêutica.	25
Figura 2 - Representação de um exemplo da condução de produção de lotes em campanhas.	33
Figura 3 - Representação da proposta para condução da produção de lotes em campanhas com interrupção durante o processo produtivo.	34
Figura 4 - Modelo do equipamento (emblistadeira de comprimidos) utilizada no processo de emblistamento dos lotes utilizados no estudo.	36
Figura 5 - Esquema do equipamento (emblistadeira de comprimidos) utilizada no processo de emblistamento dos lotes em a granel.	37
Figura 6 - Esquema das principais etapas do processo de limpeza geral do equipamento emblistadeira.	38
Figura 7 - Esquema dos pontos de amostragem para realização das coletas para as análises analíticas.	41
Figura 8 - Sentido de amostragem do swab estéril.	42
Figura 9 - Método de Amostragem com placa Rodac.	43
Figura 10 - Procedimento de coleta de ativo com <i>swab</i>	44
Figura 11 - Tempo de interrupção da campanha produtiva.	50
Figura 12 - Tempo médio de troca entre os lotes produzidos dentro de cada campanha produtiva.	50
Figura 13 - Tempo total de produção dos 20 lotes de cada campanha.	51
Figura 14 - Esquema dos pontos de amostragem para realização das coletas para as análises analíticas e indicação do tempo de coleta.	52
Figura 15 - Esquema dos pontos de amostragem para realização das coletas para as análises laboratoriais e indicação do tempo de coleta.	54
Figura 16 – Cromatogramas das análises analíticas por HPLC das amostras referente a 1ª Campanha produtiva.	57
Figura 17 – Cromatogramas das análises analíticas por HPLC das amostras referente a 2ª Campanha produtiva.	58
Figura 18 – Cromatogramas das análises analíticas por HPLC das amostras referente a 3ª Campanha produtiva.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios e pontuação para determinação do Fator de Toxicidade (<i>fT</i>).	39
Tabela 2 - Critérios e pontuação para determinação do Fator de Dificuldade de Limpeza (<i>fD</i>).	39
Tabela 3 - Critérios e pontuação para determinação do Fator de Solubilidade (<i>fS</i>).	40
Tabela 4 - Critérios e limites de aceitação para inspeção visual, ativo, contaminantes microbiológicos e produto de degradação.....	46
Tabela 5 - Exemplo de aplicação do cálculo do índice do WCI, aplicado aos produtos que fazem parte da linha produtiva, que utilizam os equipamentos de emblistamento de comprimidos. .	48
Tabela 6 - Demonstração dos tempos encontrados durante a produção das três campanhas produtivas do estudo.	49
Tabela 7 - Resultados da determinação da inspeção visual após a realização da limpeza geral de cada campanha produtiva.	53
Tabela 8 - Resultados das análises dos contaminantes microbiológicos das campanhas produtivas.	55
Tabela 9 – Resultados analítico da detecção da concentração de resíduos da substância ativa.	56
Tabela 10 - Resultados analíticos da detecção dos limites 4-isobutilacetofeno dos lotes produtivos.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASE	Área Superficial do Equipamento
BD	Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DL50	Dose letal expressa em mg/kg
EB	Emblistadeira
EMA	European Medicines Agency
<i>fD</i>	Fator de Dificuldade de Limpeza
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> - (Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos)
<i>fO</i>	Fator de Ocupação
<i>fS</i>	Fator de Solubilidade
<i>fT</i>	Fator de Toxicidade
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> (Boas Práticas de Fabricação)
GQ	Garantia da Qualidade
GRQ	Gerenciamento de Risco da Qualidade
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i> (Conselho Internacional de Harmonização)
ISO	Organização Internacional de Normalização (<i>International Organization for Standardization</i>)
IN	Instrução Normativa
ICR	Codificação para o medicamento alvo, utilizando da Validação de Limpeza, como o pior caso.
LAA	Limite na Amostra Analisada
LAS	Limite por Área Superficial
LPS	Limite no Produto Subsequente
MAXCONC	Limite superior para a concentração máxima
NOEL	Nível de efeito não observado
PDE	Exposição Diária Permitida

POP	Procedimento Operacional Padrão
PPM	Parte por milhão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UFC	Unidade Formadora de Colônia
USA	Estados Unidos da América
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
WCI	<i>Worst Case Index</i> - (Índice do Pior Caso)

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
™	<i>Trade Mark</i> (Marca Comercial)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo Geral	20
2.2	Objetivos Específicos	20
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
3.1	Contaminação Cruzada	21
3.2	Princípio da Validação de Limpeza	24
3.3	Determinação do Pior Caso – Índice WCI (<i>Worst Case Index</i>)	26
3.4	Produção de Medicamentos em Campanha	27
3.5	Cálculos dos limites de aceitação para o desenvolvimento das metodologias analíticas	28
3.5.1	Limite no Produto Subsequente (LPS)	28
3.5.2	Limite por Área Superficial (LAS)	29
3.5.3	Limite na Amostra Analisada (LAA)	29
3.5.4	Critério de aceitação baseados nos dados toxicológicos	30
3.5.5	Critério de aceitação baseado em limites gerais	30
3.5.6	Cálculo por Exposição Diária Permitida (PDE)	31
3.5.7	Critério de aceitação a 10 ppm.....	32
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	Local do experimento	33
4.2	Desenho do estudo	33
4.3	Equipamentos alvo do estudo	35
4.4	Mecanismo de limpeza avaliado	37
4.5	Determinação do produto alvo do estudo	38
4.6	Métodos de Amostragem	40
4.6.1	Pontos de amostragem	40
4.6.2	Inspeção Visual.....	41
4.6.3	Técnicas de Amostragem	42
4.6.3.1	<i>Amostragem por Swab Estéril</i>	42
4.6.3.2	<i>Amostragem por Placa RODACTM</i>	43
4.6.3.3	<i>Amostragem por swab - ativo</i>	43
4.7	Metodologias Analíticas	44

4.8	CrITÉrios de AceitaÇão	46
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
5.1	DeterminaÇão do Índice do WCI (<i>Worst Case Index</i>)	47
5.2	ProduÇão em Campanha	49
5.3	DeterminaÇão da InspeÇão Visual	51
5.4	DeterminaÇão dos resÍduos microbiológicos	53
5.5	DeterminaÇão dos resÍduos da substância ativa	56
5.6	Produto de DegradaÇão	59
6	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS.....	63

1 INTRODUÇÃO

A contaminação cruzada é uma das preocupações dentro da indústria farmacêutica, assim como nas indústrias de produção de insumos químicos, onde estes insumos e matérias primas são manipulados visando a produção de medicamentos de interesse. Também podemos mencionar outras áreas como parque fabril de alimentos e cosméticos, os quais tem como objetivo e premissas minimizar o risco de contaminações cruzadas. Com a preocupação de levar para a população, produtos ou substâncias seguras, com suas características inalteradas, evitando possíveis reações indesejáveis ao serem consumidas, um dos mecanismos conhecidos para comprovar que o risco de contaminação cruzada está sob controle na indústria farmacêutica, é a Validação de Limpeza.

A Validação de Limpeza é a evidência documentada, que um procedimento de limpeza utilizado em um determinado equipamento, é eficaz e reprodutível quanto a remoção dos resíduos resultantes da produção de lotes de medicamentos, resíduos de agentes de limpeza e promove a redução da carga microbiana à níveis cientificamente aceitáveis que assegurem a não contaminação de futuros lotes produzidos nestes equipamentos, bem como avalia a ocorrência de formação de substâncias tóxicas durante o processo produtivo. A validação de limpeza deve ser realizada para confirmar a eficácia de qualquer procedimento de limpeza para todos os equipamentos com contato direto com os produtos, conforme a Resolução RDC 301 da Anvisa (ANVISA, 2019).

No contexto de uma empresa com processos produtivos multipropósitos, ou seja, com a produção de diferentes produtos utilizando as mesmas estruturas e equipamentos, faz-se necessário um planejamento adequado, para que os procedimentos de limpeza, estejam claramente descritos e representem todos os passos de limpeza de todos os equipamentos contemplados nas rotas produtivas e desta forma, possa atender os requisitos de qualidade, evitando possíveis contaminações cruzadas, evitando eventos que elevem os custos da indústria, tais como, descarte de lotes industriais contaminados e retrabalho operacional.

Estudiosos como LeBlanc (2000), com a preocupação dos riscos das contaminações cruzadas, reforçam a importância da aplicação da Validação de Limpeza nas indústrias farmacêuticas, uma vez que, esta atividade traz os benefícios como proteção à integridade do produto, a disposição da reutilização dos equipamentos nos

processos, bem como a necessidade em se cumprir com as exigências das autoridades reguladoras. Diante destes cenários, pode-se enfatizar, que produzir com segurança, vai muito além da necessidade de cumprir com as normativas regulatórias e atender os critérios de qualidade, está condicionado a se evitar problemas sanitários, eliminando o risco da presença de contaminantes até o consumidor final, que podem promover interferentes prejudiciais à saúde.

Para uma validação de limpeza ser executada, Hall (2003) descreve cinco elementos essenciais a serem considerados: 1) limpeza específica para aplicação de cada peça de um equipamento utilizado para produzir um determinado produto; 2) procedimento que determine o nível de limpeza desejado; 3) métodos de ensaios analíticos com uma sensibilidade adequada para o teste de determinação de níveis aceitáveis de resíduos; 4) limite residual realístico e detectável para cada equipamento; 5) protocolo, revisado e aprovado por pessoas devidamente formadas em áreas científicas e tecnológicas.

A indústria farmacêutica procura realizar as programações de produção de forma a otimizar as sequências de produção, com ganho produtivo e operacional, assim, ter um portfólio de produtos adequado para atender as necessidades dos clientes, bem como reduzir seus custos intrínsecos aos processos, mantendo-se competitiva no mercado. Uma forma de ganhar produtividade e aumentar a eficiência produtiva, é a produção de lotes em campanha, com o princípio de produzir de forma consecutiva, um determinado número de lotes do mesmo produto, realizando entre estes lotes apenas a limpeza parcial que consiste na retirada dos materiais e sobras do lote da sala produtiva e apenas ao final da campanha a execução da limpeza geral. A configuração da produção de lotes em campanha contribui para a redução do tempo necessário de parada entre a produção de um lote e outro (do mesmo medicamento), redução no tempo de regulagem dos equipamentos, fatores estes que contribuem para redução dos altos custos atribuídos aos processos produtivos farmacêuticos

Além da produção em campanha, as indústrias podem e têm como padrão a produção lote a lote, onde a realização da limpeza geral do equipamento e estruturas ocorrem ao término da produção de cada um dos lotes, não a limitando.

Diante das duas condições de produção (campanha ou produção lote a lote), a validação de limpeza é empregada em ambas, para evidenciar a robustez do procedimento de limpeza, conforme previsto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N°301 (ANVISA, 2019).

Para que um estudo de validação de limpeza seja iniciado e possa confirmar a eficácia e robustez da limpeza realizada, seja a limpeza parcial ou geral, deve-se definir dentre os produtos que utilizam determinada rota produtiva qual é o pior caso (produto crítico), além de existir um procedimento operacional padrão aprovado que defina as sequências das etapas da limpeza, bem como os materiais a serem utilizados e suas quantidades, descrito de forma clara e objetiva sem causar prejuízo a qualquer entendimento e execução operacional, proporcionando a reprodutibilidade do mesmo.

A abordagem deste trabalho baseou-se no estudo de Caso II apresentado por LeBlanc (2007) onde o mesmo define que, mesmo que exista uma “limpeza menor” (limpeza parcial) entre os lotes, a validação de limpeza é concluída somente ao final de um determinado número de lote (produção em campanha) ou após um certo tempo decorrido da produção de todos os lotes constituintes da campanha.

Tendo em vista que, a prática da produção em campanha adotada pelas Indústrias Farmacêuticas apresentam benefícios, mas também possíveis riscos ao processo e qualidade do produto, tais como: o acúmulo de resíduos no equipamento devido a execução apenas da limpeza parcial entre os lotes, conseqüentemente possível interferência na eficiência da limpeza, bem como no desempenho do próprio equipamento, ainda, como um possível agravante tem-se o tempo máximo da produção em campanha, que também pode acarretar em dificuldade de limpeza e a geração de produtos de degradação, devido à exposição ao calor ou à luz, este trabalho tem como objetivo avaliar a condição de interrupção da produção de lotes em campanha por no mínimo 48 horas, simulando a ocorrência nas rotinas de finais de semana da empresa. Demonstrando que, mesmo com a interrupção do processo, o emprego da produção em campanha e o tempo de processo acumulado (tempo decorrido do início da produção do primeiro lote da campanha até o último) o processo de limpeza estabelecido ainda é eficiente quanto a remoção dos resíduos promissores de contaminação cruzada, como as substâncias ativas de lotes anteriores, contaminantes microbiológicos e possível geração de substâncias de degradação durante o processo. Para a execução do trabalho a rota produtiva de escolha foi uma emblistadeira de comprimidos, onde serão produzidas três campanhas produtivas, cada uma constituída de 20 lotes do produto crítico da rota (produto com maior índice de WCI).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o tempo de interrupção da produção entre lotes industriais, durante a campanha de 20 lotes do medicamento ICR, na rota produtiva do equipamento de emblistamento, em uma indústria farmacêutica do oeste do Paraná.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se o tempo de interrupção do processo de campanha por no mínimo 48 horas, tempo estimado que contempla um final de semana (Sábado e Domingo), com a retomada da produção até o término da quantidade de lotes que compõem uma campanha produtiva, interfere na necessidade da realização da limpeza geral do equipamento utilizado no processo;
- Avaliar os tempos dos eventos das paradas entre cada lote, dentro de cada campanha produtiva, para determinar o tempo para troca de lotes, dentro da campanha de 20 lotes industriais, na sala produtiva;
- Avaliar a eficiência de proporcionar a retirada de possíveis contaminantes microbianos, físico-químico e sujidade visíveis através de procedimento operacional padrão de limpeza da emblistadeira;
- Avaliar através de análises microbiológicas, análises físico-químicas se os lotes avaliados estão dentro dos critérios e limites de aceitação, determinado pelas metodologias analíticas empregadas no estudo;
- Contribuir para o desenvolvimento de tecnologia na produção em campanha de medicamento, demonstrando a aplicação segura e eficaz nos procedimentos utilizados nas limpezas dos equipamentos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Contaminação Cruzada

Um dos maiores desafios que as indústrias farmacêuticas enfrentam é a contaminação cruzada. Todos os produtos farmacêuticos e ativos ou insumos que compõem uma formulação podem ser contaminados e essa contaminação pode ocorrer por agentes de limpeza, solventes, produtos degradados, microrganismos ou outros materiais. Para evitar todos esses tipos de contaminação, os processos de limpeza foram criados e devem ser robustos e validados, garantindo assim a segurança do medicamento produzido (MORETTO; CALIXTO, 2013).

Na indústria, o setor da Garantia da Qualidade (GQ) tem como responsabilidade estar envolvido em todos os processos de validações. Para atender esse requisito, a equipe de Validação de Limpeza, é designada a ficar sob a responsabilidade da GQ, que deve cobrir todos os assuntos e aspectos que influenciam individualmente ou coletivamente a qualidade do produto. Assim, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na Resolução da Diretoria Colegiada a RDC Nº 17 (ANVISA, 2010), estabelece que a validação é a ação de provar, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados. As primeiras exigências para a realização dos estudos de Validação de Limpeza nas indústrias farmacêuticas nacionais em virtude de assegurar a produção de medicamentos, ocorreu com 2011 com a publicação da RDC 134/2001, momento que iniciaram os esclarecimentos sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) (ANVISA, 2001).

A Resolução RDC Nº 301, publicada em 2019, revogou a RDC Nº 17/2010, trazendo uma maior amplitude de informações quanto às Boas Práticas de Fabricação (BPF). Segundo esta resolução, a BPF é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto. Ainda segundo esta legislação, os estudos de validação devem reforçar as Boas Práticas de Fabricação e serem conduzidos de acordo com procedimentos definidos, onde os resultados e conclusões devem ser registrados. Para a prevenção da contaminação cruzada

deve contemplar atenção ao desenho do processo e implementação de quaisquer medidas técnicas ou organizacionais pertinentes, incluindo processos de limpeza eficazes e reprodutíveis, com vistas a controlar o risco de contaminação cruzada. Também traz o conceito e a importância de um processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ), que inclua avaliação toxicológica e de potência das substâncias ativas, deve ser utilizado para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados.

No âmbito internacional, a preocupação com possibilidade das contaminações cruzadas, foi descrita desde 1963, quando o órgão americano *Food and Drug Administration* (FDA), determinou que os equipamentos deverão ser mantidos de forma limpa e ordenada (FDA, 2014). Como forma de evitar a contaminação por resíduos de produtos diferentes em um mesmo equipamento, em 1978 o FDA publicou que a limpeza e manutenção de equipamentos, devem seguir os seguintes padrões:

a) Os equipamentos e utensílios devem ser limpos, mantidos e higienizados em intervalos apropriados para evitar mau funcionamento ou contaminação que alteraria a segurança, identidade, força, qualidade ou pureza do medicamento além dos requisitos oficiais ou outros requisitos estabelecidos;

b) Procedimentos escritos devem ser estabelecidos e seguidos para a limpeza e manutenção do equipamento, incluindo utensílios utilizados na fabricação, processamento, embalagem ou retenção de um medicamento.

Para mais, os procedimentos devem incluir, mas não se limitam necessariamente as seguintes etapas:

1) Cessão de responsabilidade pela limpeza e manutenção de equipamentos;

2) Cronogramas de manutenção e limpeza, incluindo, quando apropriado, cronogramas de higienização;

3) Uma descrição com detalhes suficientes dos métodos, equipamentos e materiais utilizados na limpeza e operações de manutenção e os métodos de desmontagem e remontagem de equipamentos, conforme necessário garantir limpeza e manutenção adequadas;

4) Remoção ou obliteração da identificação anterior do lote;

5) Proteção de equipamentos limpos contra contaminação antes do uso;

6) Inspeção do equipamento para limpeza imediatamente antes do uso.

Em 1988 (FDA apud OLIVEIRA, 2018), com o recolhimento de um medicamento, no Estados Unidos da América (USA), promoveu a conscientização dos problemas que uma contaminação cruzada pode acarretar. Naquela época, relata-se que houve a contaminação cruzada em níveis baixos de produtos intermediários e de degradação provenientes da produção de pesticidas para agricultura. Após as investigações, foi levantada a possibilidade que a contaminação ocorreu por falta de lavagem adequada dos tambores de solvente utilizados no processo de ambos. Anos depois, em 1992, o FDA instituiu um alerta de importação para um fabricante de produtos farmacêuticos a granel estrangeiros que fabricava produtos esteroides potentes, bem como produtos não esteroides usando equipamentos comuns. Desta forma, o órgão americano considerou o potencial de contaminação cruzada significativo e que representava um sério risco para a saúde pública. A empresa havia iniciado recentemente um programa de validação de limpeza, no momento da inspeção foi considerada inadequada pelo FDA, sendo uma das razões, o fato da empresa ter somente a avaliação da presença do ativo produzido no lote anterior, e nos testes realizados, foi detectado a presença dos produtos de degradação do produto anterior.

Demonstrando o impacto de uma contaminação cruzada, Tubino e Simoni (2007), reportaram os episódios sobre contaminação cruzada ocorrido tanto na produção como na qualidade de produtos farmacêuticos, como o caso do medicamento Celobar®, que é utilizado como contraste na época em exames radiológicos. Esse caso levou ao óbito cerca de 20 pacientes em Goiânia, que foram intoxicados por carbonato de bário ($BaCO_3$), composto utilizado para a síntese do contraste que não deveria estar no final da reação por ser tóxico.

Tavares (2018) descreve que a produção de medicamentos envolve, além de processos físicos, processos químicos complexos, podendo assim levar a produção de uma infinidade de subprodutos, inclusive tóxicos.

Durante os processos, são utilizados vários reagentes e solventes, essas substâncias devem ser eliminadas e não devem ser detectadas no produto final, sendo então impossíveis de permanecer em equipamentos ou utensílios, contaminando outros lotes de produtos do mesmo medicamento ou de outros que possam vir a ser produzidos em seguida.

3.2 Princípio da Validação de Limpeza

Em 2000, LeBlanc, descreveu que, se a Validação de Limpeza em processo de produção de medicamentos for executada de forma adequada, esta não afeta a segurança ou eficácia do próximo medicamento fabricado no mesmo equipamento limpo. A validação é geralmente definida como evidência documentada com alto grau de garantia de que um processo atende de forma consistente seus atributos de qualidade predeterminados. Aplicado a um processo de limpeza, isso significa avaliar uma limpeza, via aplicação de um procedimento, em equipamentos especificados após a fabricação de certos medicamentos ou de matérias primas.

Segundo Haider e Asif (2010), a validação da limpeza garante a implementação de um procedimento eficiente de limpeza, que exclui a "contaminação cruzada" entre produtos diferentes ou lotes diferentes do mesmo produto. Outra definição do conceito de validação de limpeza, controlada por meio de um plano mestre separado, é uma ferramenta que fornece evidências documentadas de que um procedimento de limpeza é eficaz na redução, para limites máximos permitidos predefinidos, de todos os tipos de contaminação de um item de equipamento ou área de fabricação após o processamento. Os meios de avaliar a eficácia da limpeza envolverão a amostragem de superfícies limpas e higienizadas e a verificação da ausência de resíduos do produto, resíduos de limpeza e contaminação bacteriana.

Segundo Tavares (2018), a validação de limpeza garante que os resíduos remanescentes do lote produtivo tenham sido retirados, a níveis aceitáveis, durante o processo de limpeza. Observa-se, através de monitoramento analítico, a remoção dos produtos residuais, produtos de degradação, conservantes, excipientes e/ou agentes de limpeza de modo a obedecer às especificações e limites de cada um desses. O Conselho Internacional de Harmonização (ICH - *International Council for Harmonisation*, 2016), descreve no guia de boas práticas de produção, que, se vários insumos farmacêuticos ativos são produzidos em um mesmo equipamento e neste equipamento é aplicado o mesmo procedimento de limpeza, poderá ser adotado um dos produtos ativos para ser executado a validação de limpeza.

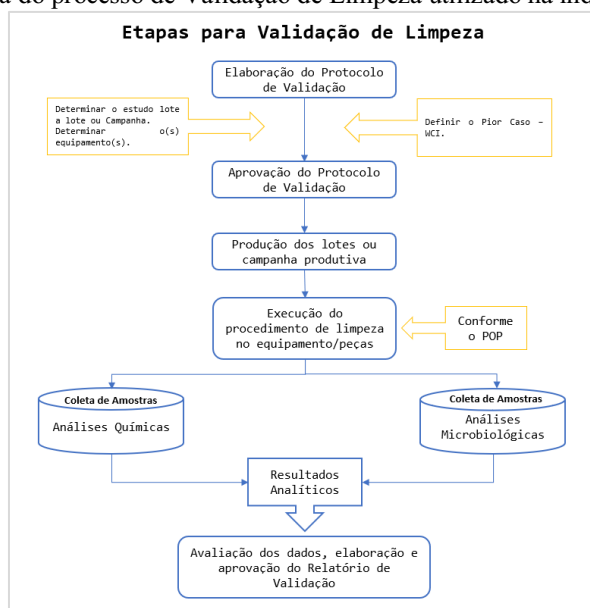
Alencar et al., (2006) descrevem que uma das características principais da validação de limpeza é que ela envolve tanto o produto finalizado quanto o próximo produto a ser fabricado no equipamento já limpo. Logo, a sequência com que se fabricam

os produtos nestas unidades, influencia a validação de limpeza da unidade multipropósito. Trata-se de um processo complexo, moroso, que envolve investimentos e resultados a longo prazo.

A condução de validação de um procedimento de limpeza de um equipamento, deve ser documentada, assegurando que todos os elementos para descrever os mecanismos utilizados durante o processo de eliminação dos resíduos, sejam físicos, químicos ou microbiológicos tenham sido empregados. Dentro de um programa de validação deve ser desenvolvido e determinado os critérios que deverão ser adotados para evidenciar documentalmente uma validação eficiente e que atenda as diretrizes regulatórias vigentes. Hall (2003) descreve cinco elementos que são essenciais para validar um procedimento de limpeza: limpeza específica para aplicação de cada peça de um equipamento, utilizado para produzir um determinado produto; procedimento que determine o nível de limpeza desejado; método de ensaio analíticos com uma sensibilidade adequada para o teste de determinação de níveis de aceitáveis residuais; limite residual realístico e detectável para cada equipamento; protocolo revisado e aprovado por pessoas devidamente formadas em áreas científicas e tecnológicas.

O processo e fluxo de uma validação de limpeza está apresentado na Figura 1, os passos representados, garantem a condução adequada para validar um procedimento de limpeza.

Figura 1 - Esquema do processo de Validação de Limpeza utilizado na indústria farmacêutica.



Fonte: Autoria própria (2020), baseado em HAIDER (2002 e 2010) e LEBLANC (2000).

3.3 Determinação do Pior Caso – Índice WCI (*Worst Case Index*)

Ocorrendo amplo crescimento no desenvolvimento e produção de diferentes produtos e medicamento nas indústrias, mantendo a condição produtiva de utilização das mesmas áreas produtivas, as empresas definem em seus protocolos de Validação de Limpeza, a determinação do “Pior Caso”, no qual será determinado como um único produto alvo do estudo, seja representativo da situação mais crítica de uso do equipamento.

Neste contexto, é comumente utilizado uma escala de pontos, empregado na avaliação de fatores que mensuram atributos dos medicamentos que são produzidos na linha produtiva e a condição de limpeza no equipamento. A avaliação destes fatores, irão proporcionar o índice WCI (*Worst Case Index*), o valor obtido neste índice, determina qual o medicamento, dentro de um grupo de produtos fabricados em unidade fabril multipropósito, será utilizado como o pior caso. Dentre os fatores considerados importantes para escolha do pior caso na validação de limpeza, podem se destacar: fS - Solubilidade do fármaco em água expresso em ppm; fT - Toxicidade do fármaco representado pela dose letal (DL50); fD - Fator representando o grau de dificuldade de limpeza dos equipamentos; e fO - Fator de ocupação de um determinado medicamento na linha de produção (ALENCAR; CLEMENTINO; NETO, 2006).

Segundo Andrade (2012), se um equipamento considerado como “Pior Caso” for devidamente validado na limpeza, quaisquer outros que se encontrem no mesmo grupo, estarão validados por defeito visto a sua limpeza ser mais fácil e com menos complicações do que o equipamento utilizado.

A determinação do pior caso, conforme explica Nassani (2005), é uma etapa crucial na definição dos limites de contaminação e eficácia do procedimento de limpeza. O estudo de determinação do pior caso deve ser baseado em parâmetros como solubilidade e toxidade do produto ativo; menor tamanho de lote que pode ser fabricado com o equipamento em questão; a dose máxima diária deste produto; o número de dosagens que podem ser feitas do próximo lote (contaminado); o produto em sua maior tabela de massa disponível, ou, no caso de ampolas ou frascos, o maior volume de enchimento disponível e, em ambos os casos, a maior dose diária; a área total com a qual o produto entra em contato; a área de um comprimido ou o volume de um preenchimento individual; e a quantidade total de contaminante residual.

Na busca por minimizar os resíduos contaminantes, os procedimentos padrão de limpeza são desafiados ao ponto de demonstrar a eficiência desejada, em atender a segurança da qualidade nos produtos comercializados. Um procedimento de limpeza adequado deve ser desenvolvido para todos os equipamentos e utensílios que vão entrar em contato com o produto durante a produção. Já em um processo de avaliação pela Validação de Limpeza, temos que obter a comprovação da eficácia dos procedimentos de limpeza. As peças dos equipamentos também devem ser consideradas, elas podem, mesmo sem entrar em contato direto com o produto, dificultar e comprometer a limpeza. As peças são consideradas críticas, pois dificultam o acesso ao local da limpeza ou áreas que não tenham contato com o produto, enfatizando então, que todo o equipamento deve estar limpo (TAVARES, 2018 apud FDA, 1993; HEALTH PRODUCTS, 2000).

3.4 Produção de Medicamentos em Campanha

A produção em campanha é uma estratégia adotada nas indústrias farmacêuticas com o objetivo de obter eficiência e otimização nas produções dos medicamentos. Uma estratégia de resultados satisfatórios, porém já reforçado pelo FDA (1993), que, o número de lotes e tempo máximo da campanha são determinados pela empresa durante o estudo de validação de limpeza.

LeBlanc (2007), publicou em seus memorandos, a existência de pelo menos três tipos diferentes de campanhas, sendo:

Caso I: uma campanha na qual existe uma limpeza totalmente validada entre cada lote na campanha;

Caso II: uma campanha na qual existe algum tipo de "limpeza menor" entre cada lote, mas somente limpeza totalmente validada no final de um determinado número de lotes ou após um certo tempo decorrido hora (ou no final de uma campanha na transição);

Caso III: uma campanha na qual não há limpeza de qualquer tipo entre cada lote, mas apenas uma limpeza totalmente validada no final de um certo número de lotes ou após um certo tempo decorrido (ou no final da campanha na transição).

A ANVISA publicou a Resolução RDC N° 301 (2019), a qual estabelece que medidas organizacionais para que dedicação de toda a instalação de produção ou o uso de uma área de produção autocontida em campanha organizada por tempo, o processo de limpeza com eficácia validada e a verificação de limpeza, após cada campanha de

produto, deve ser considerada como uma ferramenta de detecção para apoiar a eficácia da abordagem de Gerenciamento de Risco da Qualidade para produtos considerados de maior risco. Na Instrução Normativa - IN Nº 47 de 2019 a ANVISA prevê que, quando a fabricação da campanha é realizada, o impacto na facilidade da limpeza ao final da campanha deve ser considerado e a duração máxima da campanha (em tempo e número de lotes) deve ser a base para os exercícios de validação da limpeza.

3.5 Cálculos dos limites de aceitação para o desenvolvimento das metodologias analíticas

Segundo LeBlanc (2000), os critérios analíticos específicos de aceitação para os resíduos das substâncias ativas, devem ser estabelecidos pelo fabricante. É importante na definição de critérios de aceitação, que os limites sejam cientificamente justificados. A seguir, os métodos para estabelecer limites de resíduos químicos, são amplamente utilizados nas indústrias farmacêuticas para determinar o níveis aceitáveis de resíduos, nas validações de limpeza.

3.5.1 Limite no Produto Subsequente (LPS)

Para calcular o limite da substância ativa de cada produto subsequente a ser fabricado, as informações necessárias são: a dose mínima diária (dose terapêutica mínima) da substância que está sendo limpa (Pior Caso) e a dose máxima diária do próximo produto subsequente a ser fabricado (produto B), este é dado pela Equação 1:

$$LPS = \frac{(0,001) \times \text{Dose mínima diária do ativo no produto A } (\mu\text{g}/\text{dia})}{\text{Dose máxima diária do produto B } (\text{mg}/\text{dia}) \text{ ou } (\text{mL}/\text{dia})} \quad (1)$$

A dose mínima diária de ativo no produto A é obtida multiplicando a concentração de ativo no produto A (ex. 2000 µg/mL) pela quantidade por dose (ex. 5 mL/dose) e pelo menor número de doses diária (ex. 3 doses/dia). A dose máxima diária do produto B (subsequente) é calculada multiplicando a dose diária (ex. 5mL/dose) pelo número máximo de doses por dia (ex. 4 doses/dia). O valor encontrado para LPS deve ser comparado ao valor padrão de 10 ppm, devendo ser utilizado como limite o menor destes

valores. Caso o valor calculado seja superior a 10 ppm, utilizar 10 ppm como limite no produto subsequente e seguir com os outros cálculos normalmente.

3.5.2 Limite por Área Superficial (LAS)

É o limite de resíduos em termos de nível de contaminação da substância ativa pela soma da área superficial dos equipamentos utilizados para a produção do caso crítico. Esse limite (em $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) depende do valor do LPS, do tamanho do lote do produto subsequente (TLPS), da soma das áreas superficiais dos equipamentos (ASE, em cm^2) e é dado pela Equação 2:

$$LAS = \frac{LPS \times TLPS \times 1000}{ASE} \quad (2)$$

Em que, LPS = Limite no Produto Subsequente; TLPS = Tamanho do menor lote do produto subsequente, em Kg ou L; ASE = Soma das áreas superficiais dos equipamentos; 1000 = Fator de conversão para expressar em ppm (limite do próximo lote) e para converter Kg em g, ou L em mL (para TLPS).

3.5.3 Limite na Amostra Analisada (LAA)

Os limites LPS e LAS não são medidos diretamente pelo procedimento analítico. Este procedimento normalmente avalia o agente ativo amostrado por *swab*, seguido da extração por um solvente estabelecido na metodologia analítica específica. Na amostragem por *swab* assume-se que uma área fixa de superfície do equipamento é amostrada, sendo o *swab* posteriormente imerso em uma quantidade fixa de solvente. O limite de LAA, é dado pela Equação 3:

$$LAA = \frac{LAS \times \text{área amostrada}}{\text{Total de solvente}} \quad (3)$$

Em que, LAS = Limite por Área Superficial; Total de solvente = estabelecido 10 mL como padrão; Área amostrada = estabelecido 100 cm^2 como padrão.

Estes cálculos são realizados para todos os medicamentos subsequentes aos casos críticos das linhas produtivas ou dos equipamentos individuais. O menor valor encontrado dentre os subsequentes, será o critério de aceitação calculado.

3.5.4 Critério de aceitação baseados nos dados toxicológicos

Para as linhas produtivas ou equipamentos, cujos medicamentos produzidos não apresentem doses terapêuticas definidas, os cálculos para obtenção dos limites aceitáveis são baseados em dados toxicológicos conforme os cálculos, demonstrado pela Equação 4:

$$NOEL = \frac{DL50 \times 70}{2000} \quad (4)$$

Em que, NOEL = nível de efeito não observado, expresso em mg; DL50 = dose letal expressa em mg/kg; 2000 = constante empírica; 70 = peso médio de um adulto.

O NOEL será utilizado para substituir os termos “0,001 x Dose mínima terapêutica do contaminante”, no cálculo do LPS.

3.5.5 Critério de aceitação baseado em limites gerais

Caso não existam dados de dose terapêutica nem dados toxicológicos para o produto, o critério de aceitação utilizado é baseado no método do Limite Geral que é ajustado como um limite superior para a concentração máxima (MAXCONC) de uma substância presente em um grupo subsequente. A concentração da substância investigada que pode ser aceita no produto subsequente, de acordo com os cálculos relacionados, é dada pelas Equações 5, 6 e 7:

$$M1 = MACO = MAXCONC \text{ (g/g)} \times MBS \text{ (g)} \quad (5)$$

$$M2 \text{ (g/cm}^2\text{)} = \frac{M1}{\Sigma \text{Área superficial dos equipamentos (cm}^2\text{)}} \quad (6)$$

$$M3 = \frac{M2 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times \text{área amostrada} (\text{cm}^2)}{\text{Solvente} (\text{mL})} \quad (7)$$

Em que, M1 = Limite no Produto Subsequente; MACO = Máxima Concentração no Produto Subsequente; MAXCONC = 10 ppm (limite geralmente aplicado na Indústria Farmacêutica); MBS = Menor tamanho de lote do produto subsequente, em g; M2 = Limite por Área Superficial, em $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; M3 = Limite na Área Amostrada, em mcg/mL; Solvente = Volume do solvente em que o *swab* foi imerso (10 mL), (para detergente utilizar o volume de amostragem em mL).

3.5.6 Cálculo por Exposição Diária Permitida (PDE)

A RDC N°301 (ANVISA, 2019), descreve que novos processos devem ser implementados para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos farmacêuticos. Um novo processo é a avaliação toxicológica dos insumos farmacêuticos ativos produzidos (TOLEDO, 2019).

Os limites de exposição com base na saúde para a prevenção da contaminação cruzada de diferentes medicamentos, o termo exposição diária permitida (PDE - Permitted Daily Exposure) foi definido pela Agência Europeia de Medicamentos (*EMA – European Medicines Agency*, 2104).

TOLEDO (2019) descreve que o PDE, representa a dose específica de uma substância que improvavelmente causaria um evento adverso e um indivíduo exposto diariamente por toda a sua vida, ou seja, é a dose na qual a população pode ser exposta à substância sem haja riscos à saúde. Para conhecimento do valor de PDE, aplica o seguinte cálculo, utilizando a Equação 8:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{PESO PADRÃO}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (8)$$

Em que, PDE – Exposição diária permitida = NOAEL (Observed Adverse Effect Level) – é o nível de efeito adverso não observado (mg/kg de peso/dia), obtidos de estudos de toxicidade; PESO PADRÃO – peso padrão do humano adulto, referência usados de 50 kg; os F são os Fatores de incerteza ou ajustes, como: F1 – Extrapolação entre espécies;

F2 – Variabilidade entre indivíduos; F3 – período de exposição; F4 – Tipo de Toxicidade; F5 – Fator variável NOAEL.

Para a obtenção dos valores de PDE, deve ser realizado uma pesquisa concisa e robusta nas literaturas científica, desta as coletas de dados e resultados devem ser documentados nos relatórios de PDE. Para o estudo desse trabalho, não foram utilizados os valores de PDE, sendo que o limites utilizados são menores, assim utilizados, mantendo o níveis de maior criteriosidade. Vale ressaltar, que para todos os estudos de Validação de Limpeza, a nível nacional, em cumprimento das exigências dos órgãos fiscalizadores, são solicitados os cálculos e relatórios das avaliações de PDE.

3.5.7 Critério de aceitação a 10 ppm

Caso os limites calculados, anteriormente apresentados, sejam superiores a 10 ppm, como fator de segurança, será adotado o critério de 10 ppm, onde não deve ser encontrado mais que 10 ppm de resíduo do produto pior caso no produto posteriormente produzido no mesmo equipamento. Porém ao empregar esse critério, LeBlanc (2000), indicava um possível questionamento pelos órgão regulatórios, para desafio a base de seleção dos cálculos de limite de resíduos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local do experimento

O estudo para avaliação do tempo de interrupção por tempo determinado foi aplicado nas dependências da empresa Prati Donaduzzi. A execução da proposta ocorreu na área de produção de medicamentos da forma farmacêutica sólidos orais. O equipamento determinado para avaliação foi a emblistadeira de comprimidos, etapa para o acondicionamento do produto na sua embalagem primária, denominado como emblistamento de medicamentos.

4.2 Desenho do estudo

O estudo foi desenvolvido para buscar uma condição de melhor produtividade na produção de lotes em campanhas na rotina industrial. Desta forma, é possível determinar e padronizar, o tempo necessário para uma produção em campanha, conforme indicado na Instrução Normativa - IN N° 47/2019 (ANVISA, 2019). Na Figura 2, está a representação de como normalmente é conduzido uma campanha produtiva nas indústrias.

Figura 2 - Representação de um exemplo da condução de produção de lotes em campanhas.

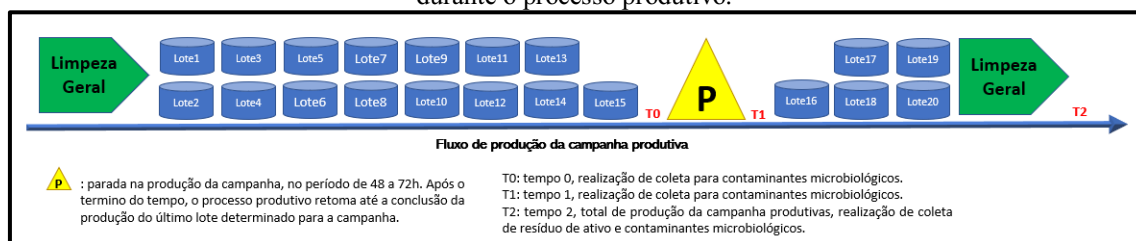


Fonte: Autoria própria (2019).

Diante de uma programação produtiva na condição de produção em campanha, após a realização da limpeza geral, inicia a produção do lote1, posteriormente a produção do lote 2, de forma consecutiva os demais lotes até que se complete a quantidade total de lotes estabelecidos para a campanha que nesta representação são vinte lotes. Para essa configuração, entre a produção dos lotes, faz-se uma organização na sala produtiva para retirada das sobras de materiais ou qualquer item relacionado ao lote produzido, após, inicia-se a produção do próximo lote.

A estratégia será avaliar um tempo de interrupção durante a produção em campanha do produto pré-determinado, o medicamento de escolha para o estudo foi o medicamento considerado o caso crítico para a linha produtiva objeto do estudo. A Figura 3 representa como o estudo foi conduzido.

Figura 3 - Representação da proposta para condução da produção de lotes em campanhas com interrupção durante o processo produtivo.



Fonte: Autoria própria (2019).

Seguindo os conceitos de validação de limpeza, foram produzidos três campanhas produtivas de vinte lotes do produto de escolha (produto crítico) conforme Figura 3, para avaliação e comparação dos resultados e cumprimento dos critérios de aceitação. A interrupção proposta para o estudo foi realizada após o 15º lote, com o tempo mínimo de 48 horas, após foi retomado a produção do 16º lote, sem a necessidade de execução de qualquer tipo de limpeza tanto no equipamento como na área física. A produção de cada campanha foi conduzida até o término da produção do 20º lote. A escolha da interrupção do processo no 15º lote justifica-se pelo fato de que a produção deste lote coincide exatamente com o final de semana, onde ocorrem as paradas produtivas na indústria, proporcionando o melhor aproveitamento do tempo produtivo durante o período de trabalho semanal, sem interrupções no mesmo.

Seguindo as programações produtivas, no equipamento utilizado para a produção das campanhas, deve ocorrer a limpeza geral, nesta limpeza deve ser cumprido a desmontagem do equipamento para realização da limpeza, conforme o procedimento de limpeza. Após ao processo de montagem do equipamento, inicia-se a produção dos lotes de forma consecutiva, por se tratar de uma campanha, após a conclusão de um lote industrial (Lote1), é realizado a limpeza parcial, que consiste em retirada de sobras e materiais do lote na sala produtiva, para então, entrar com o lote seguinte (Lote2) e iniciar a produção do mesmo. Esta condição se repete do Lote2 até o Lote15. Ao término do Lote15, representado pela letra P, conforme ilustra a Figura 3, teremos a parada no

processo. Esta parada tem a característica principal, de que o processo será paralisado por um período de 48 horas a 72 horas. Com a parada, deve ser ao término do Lote15, somente uma limpeza parcial.

Com a finalidade de contemplar os finais de semana e possíveis período de feriados e recessos com extensão de no máximo três dias, o tempo de interrupção da campanha foi avaliado dentro do período de 48 a 72 horas de parada.

Ao executar a parada no processo foram coletadas as amostras para análises de contaminantes microbiológicos, no tempo inicial da parada (P), representado por T0. Neste momento, o equipamento não teve a aplicação de limpeza, permanecendo parado sem produto. Após a espera total da parada (P) pré-estabelecida, foram realizadas coletas das amostras referentes aos contaminantes microbiológicos, no tempo final da parada, indicado por T1, cenário em que não tem a presença de lote produtivo na sala, o equipamento permaneceu na mesma condição após a limpeza parcial do Lote15. Durante a realização das coletas nos tempos T0 e T1, o equipamento não estava desmontado, sendo as amostragens realizadas conforme a indicação dos pontos de coletas da Figura 7.

Com a coleta realizada, a produção em campanha teve a continuidade com a entrada do Lote16. Ao concluir a produção do lote industrial Lote16, foi repetido a etapa da limpeza parcial, até as execuções da produção do Lote20. Cumprido com a programação, ao término do vigésimo lote, a campanha foi finalizada, após a retirada do lote da sala, foi iniciado o processo de limpeza geral do equipamento, conforme o procedimento operacional padrão. A partir da finalização da limpeza, fez-se o processo da avaliação visual no equipamento e as coletas conforme os pontos de amostragens para quantificar a presença de contaminantes microbiológicos, presença de resíduos de ativo e detecção de produtos de degradação.

A determinação do produto de degradação deve ser avaliada em todos os lotes produtivos envolvidos em cada campanha, buscando identificar a possibilidade de formação de substância químicas, desde o início da produção do primeiro lote até o tempo de interrupção e a conclusão de todos os lotes. Cada lote produzido na campanha foi avaliado ao término de sua produção, análise realizada no laboratório de controle de qualidade.

4.3 Equipamentos alvo do estudo

O equipamento emblistadeira de comprimidos, conforme a Figura 4, foi utilizado durante a produção de três campanhas produtivas de 20 lotes cada, para a execução do processo de emblistamento de comprimidos do medicamento utilizado para esse estudo.

Figura 4 - Modelo do equipamento (emblistadeira de comprimidos) utilizada no processo de emblistamento dos lotes utilizados no estudo.

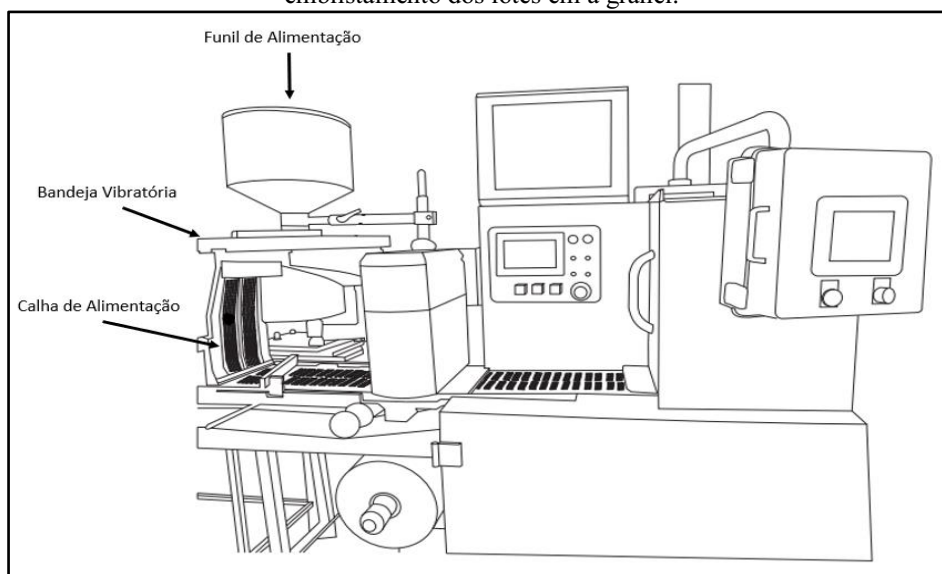


Fonte: Manual do equipamento (Machine Modelo: - Cartoblis Compact Drive Machine - ACG-pampac (9115786-001).

A etapa do processo de emblistamento recebe os comprimidos devidamente identificados e armazenados a granel. Os comprimidos a granel estão prontos para receber a embalagem primária, o blister, material responsável em acondicionar os comprimidos para manter as características físico-químicas até o período de validade determinado para cada produto, também disponibilizar a quantidade de medicamento conforme o registro do produto para atender a necessidade de tratamento de cada consumidor.

Na Figura 5, o esquema demonstra as partes do equipamento que recebe o produto a granel. O produto é adicionado no funil de alimentação, logo na sequência na área identificada como bandeja vibratória, os comprimidos são movimentados de forma circular pela bandeja, organizando com que cada comprimido entre nas calhas de alimentação. Individualmente cada comprimido após passar pela calha de alimentação, são acomodados nos alvéolos da fita de pvc (policloreto de vinila cristal) para receber a fita de alumínio, por meio da aplicação da prensa e alta temperatura ocorre a selagem dos materiais, assim formando o blister contendo os comprimidos.

Figura 5 - Esquema do equipamento (emblastadeira de comprimidos) utilizada no processo de emblistamento dos lotes em a granel.



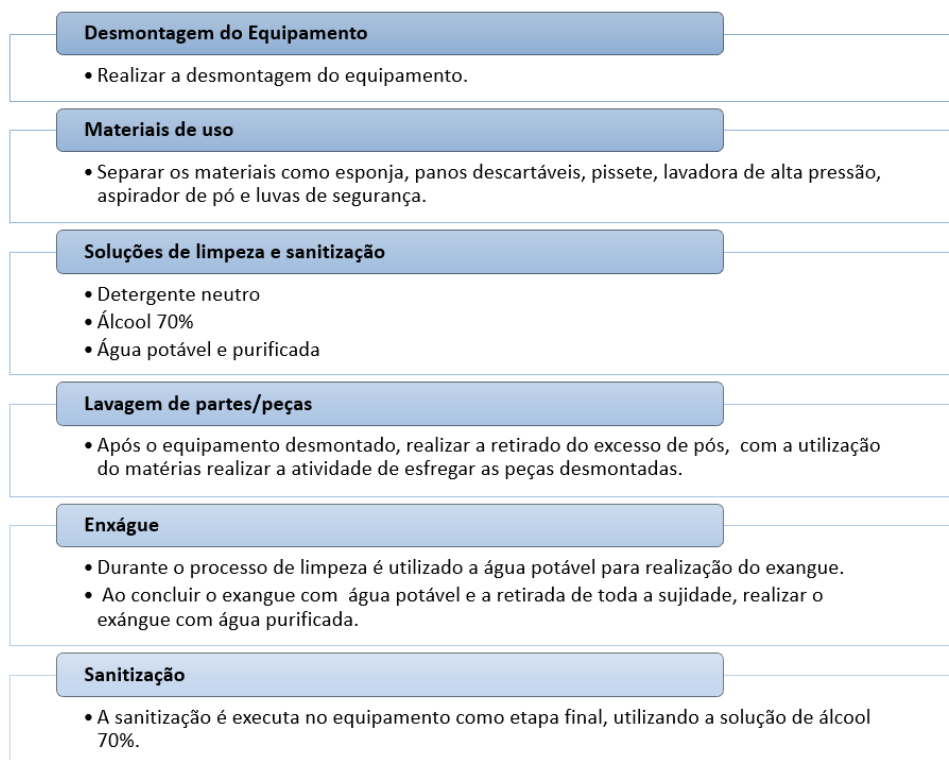
Fonte: Adaptado como base no manual do equipamento (Machine Modelo: - Cartoblis Compact Drive Machine - ACG-pampac (9115786-001).

4.4 Mecanismo de limpeza avaliado

Para avaliação da eficiência da limpeza geral, foi utilizado o procedimento operacional padrão (POP) que é aplicado após a produção de medicamentos nos equipamentos de emblistamento de comprimidos. A empresa tem por padrão e normativa que a execução das atividades deve ser cumprida conforme os documentos distribuídos e com as devidas aprovações do Sistema da Qualidade. Na Figura 6, está apresentado de modo geral, as principais etapas no processo de limpeza do equipamento emblastadeira. Os processos de limpeza devem ter a sua comprovação da eficiência, por meio de análises apresentadas na Validação de Limpeza, assim evitando possíveis contaminações cruzadas.

O esquema da Figura 6 representa as etapas do POP validado para atender a configuração da produção de lotes em campanhas conforme a Figura 2. Com a estratégia de implementar um tempo de interrupção na campanha produtiva, buscou-se avaliar a eficiência do procedimento de limpeza quando aplicado ao final das campanhas produtivas conforme a Figura 3.

Figura 6 - Esquema das principais etapas do processo de limpeza geral do equipamento emblistadeira.



Fonte: Autoria própria (2019).

4.5 Determinação do produto alvo do estudo

Como a empresa detém de uma planta produtiva multipropósito, em um mesmo equipamento são produzidos diferentes produtos. Para a definição do produto a fazer parte do estudo, calculou-se o WCI (*Worst Case Index*) de cada um dos produtos que utilizam a emblistadeira objeto do estudo e o produto de escolha (pior caso) foi aquele que apresentou o maior índice WCI.

A estratégia para escolha do pior caso para validação de limpeza adotada neste trabalho, seguiu a metodologia empregada pela indústria farmacêutica Prati Donaduzzi® (Toledo-Paraná-Brasil), onde foi executado a proposta deste estudo. Para exemplificar, serão demonstrados os passos utilizados na determinação do produto alvo do estudo. A Equação (1) representa o cálculo do WCI, que será expresso em valor numérico, quanto maior o valor, será indicado o produto considerado o pior caso, dada pela Equação 9:

$$WCI = \frac{fT \times fD}{fS} \quad (9)$$

Onde: fT : Fator de Toxicidade; fD : Fator de Dificuldade de Limpeza e fS : Fator de solubilidade.

A determinação do Fator de Toxicidade (fT), foi obtida pela comparação da toxicidade do medicamento comparada com o valor da DL50 (Dose Letal - o grau de toxicidade aguda de um produto). Os valores de DL50 são dados extraídos de literaturas e estudos científicos referentes à administração via oral do medicamento em ratos ou camundongos. Na Tabela 1, seguem os critérios para o fator de toxicidade:

Tabela 1 - Critérios e pontuação para determinação do Fator de Toxicidade (fT).

Classificação da Toxicidade	Toxicidade (DL%) (oral/ratos) mg/kg	Pontos
Alta Toxicidade	≤ 200	4
Moderada Toxicidade	200 a 1000	3
Pouca Toxicidade	1000 a 2000	2
Baixa Toxicidade	>2000	1

Fonte: ANVISA (2013); KLAASSEN (2008).

O fator de dificuldade de limpeza (fD) é fornecido pelos operadores envolvidos nos processos de limpeza dos equipamentos, expondo a experiência na execução das atividades de limpeza. Na Tabela 2, demonstra os critérios utilizados com suas respectivas pontuações:

Tabela 2 - Critérios e pontuação para determinação do Fator de Dificuldade de Limpeza (fD).

Nível de Dificuldade de Limpeza	Pontos
Muito difícil de limpar	3
Difícil de limpar	2
Fácil de limpar	1

Fonte: ANVISA (2013).

A Tabela 3, apresenta os itens para o fator de Solubilidade (fS), utilizado como critério que se baseia na capacidade de uma determinada substância ser dissolvida em um solvente conhecido ou que será utilizado no processo de limpeza. Para a avaliação deve ser realizado frente ao produto ativo, dissolvido em água, conforme literatura disponível.

Tabela 3 - Critérios e pontuação para determinação do Fator de Solubilidade (*fS*).

Nível da Solubilidade	Solubilidade (ppm) Solvente: água	Pontos
Muito Solúvel	menos de 1 parte	7
Facilmente Solúvel	de 1 a 10 partes	6
Solúvel	de 10 a 30 partes	5
Ligeiramente Solúvel	de 30 a 100 partes	4
Pouco Solúvel	de 100 a 1.000 partes	3
Muito Pouco Solúvel	de 1.000 a 10.000 partes	2
Praticamente Insolúvel ou Insolúvel	mais de 10.000 partes	1

Fonte: ANVISA (2013); USP 32 (2021).

4.6 Métodos de Amostragem

Para realizar a avaliação da eficiência do procedimento de limpeza, foram realizadas amostragens na superfície do equipamento, nas partes e peças que entraram em contato direto como o produto alvo do estudo. O processo de amostragem ocorreu em dois momentos do estudo, primeiramente durante a parada (P) da campanha, o segundo momento ocorreu após a conclusão da limpeza geral do equipamento.

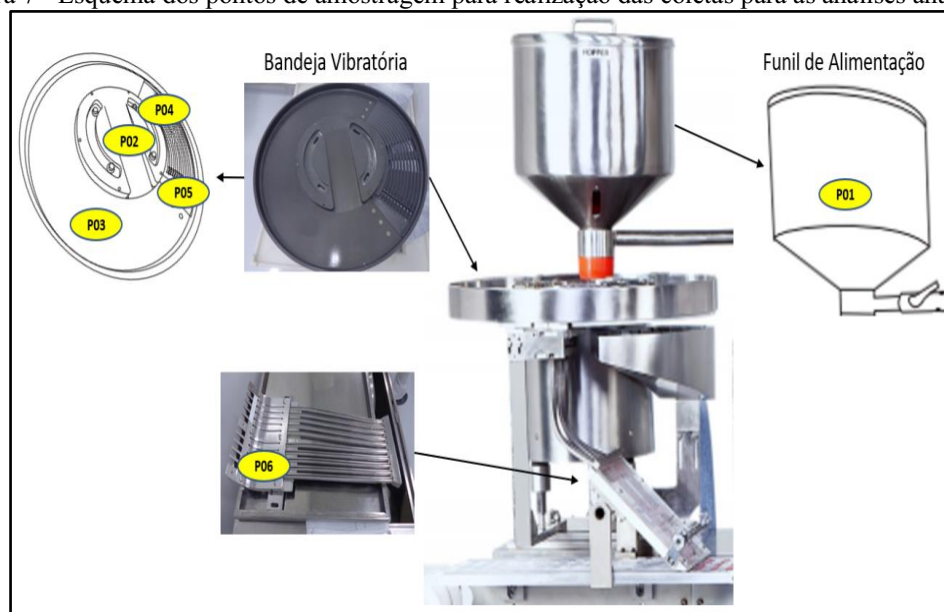
O processo de amostragem deve ser capaz de reter os possíveis contaminantes, os resíduos dos componentes, que serão analisados, caso estejam presentes nas superfícies do equipamento. É importante salientar que no local de amostragem, alguns critérios devem ser levados em consideração, tais como: a estrutura e complexidade do equipamento; o tipo de área disponível no equipamento e ter a condição de reprodutibilidade da amostragem (HAIDER, 2010).

4.6.1 Pontos de amostragem

O princípio da escolha dos pontos de amostragem, foi na avaliação da relação de contato entre partes do equipamento com os produtos que serão produzidos no equipamento emblistadeira. Importante, deve-se incluir os locais onde a limpeza seja feita com maior dificuldade ou onde se tenha o maior acúmulo de resíduo (válvulas de entrada e saída, conexões), pontos que representem a função dos equipamentos (paredes, agitadores), pontos que possam produzir contaminações nos próximos produtos (agulhas, bicos dosadores) (LEBLANC, 2000).

Para facilitar a identificação dos pontos foi adotado a abreviação, seguido da numeração para cada ponto de amostragem. Seguem as identificações, conforme a Figura 7. P01: funil de alimentação; P02: canaleta de descida dos comprimidos na bandeja vibratória; P03: centro da bandeja vibratória; P04: direcionador de comprimidos; P05: parte orientadora dos comprimidos para a calha de alimentação; P06: calha de alimentação. Para manter a padronização das amostragens, aplicada em cada campanha produtiva, foi indicado a localização exata em cada ponto durante a execução das coletas.

Figura 7 - Esquema dos pontos de amostragem para realização das coletas para as análises analíticas.



P01: funil de alimentação; P02: canaleta de descida dos comprimidos na bandeja vibratória; P03: centro da bandeja vibratória; P04: direcionador de comprimidos; P05: parte orientadora dos comprimidos para a calha de alimentação; P06: calha de alimentação.

Fonte: Autoria própria (2020).

Em cada campanha produtiva que for produzida, foram realizado as coletas dos pontos em três tempos, sendo: T0 – Tempo 0, tempo em que ocorre a interrupção da campanha; T1 – Tempo 1, momento em que ocorre a coleta antes de iniciar a retomada da produção da campanha; T2 – Tempo 2, coleta dos pontos após ao término da campanha e conclusão da limpeza geral do equipamento e peças, representado na Figura 3.

4.6.2 Inspeção Visual

A avaliação realizada por uma inspeção visual, é o mecanismo simples que pode determinar a continuidade da validação de limpeza. Uma análise de visualização direta ao equipamento, observando partes e peças do equipamento que tiveram contato com o

produto. A avaliação ocorreu observando de forma direta os pontos de amostragem em cada parte e peças que esteve em contato com produto ao final de cada campanha produtiva, verificando a presença de partículas, ou seja, presença de resíduos possíveis de serem observados ao nível de detecção aos olhos.

A inspeção visual é provavelmente o método qualitativo mais eficaz para determinar a limpeza do equipamento, devido à ampla gama de informações que podem ser obtidas de equipamentos de produção. Muitas vezes, a sujeira que permanece após a limpeza pode ser vista em concentrações relativamente baixas (IN N°47 (ANVISA,2019); NASSANI, 2005; LEBLANC,2000).

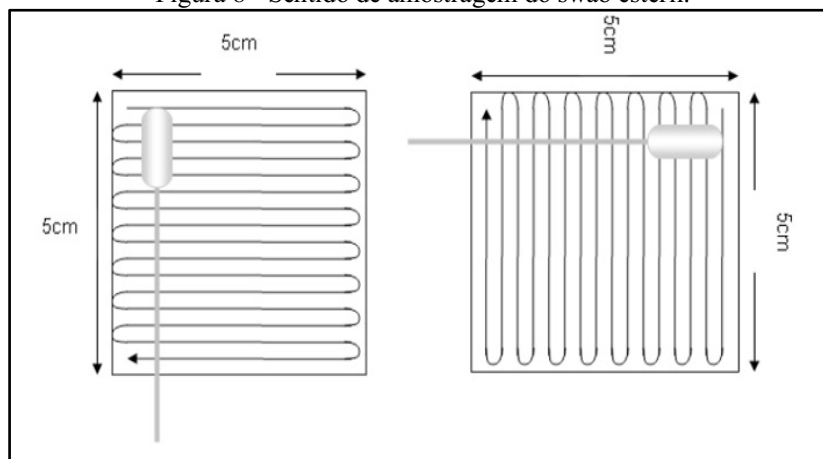
4.6.3 Técnicas de Amostragem

4.6.3.1 Amostragem por Swab Estéril

Para a determinação da presença de contaminantes microbiológicos, foi empregada a técnica de amostragem por *swab* estéril.

O processo de amostragem consistiu na utilização de um gabarito estéril de aço inox de 25 cm², para determinar a área para realização do esfregaço do *swab*. Com o *swab* em mãos, foi iniciado o esfregaço em cada ponto identificado, com movimentos de zig-zag da esquerda para a direita, de cima para baixo, na área disponível do gabarito, com ambos os lados da ponta do *swab*, conforme representado na Figura 8. Acondicionar o *swab* dentro do tubo de ensaio contendo 9 mL de solvente, tampar e identificar.

Figura 8 - Sentido de amostragem do swab estéril.



Fonte: BIDOIA (2014).

4.6.3.2 Amostragem por Placa RODAC™

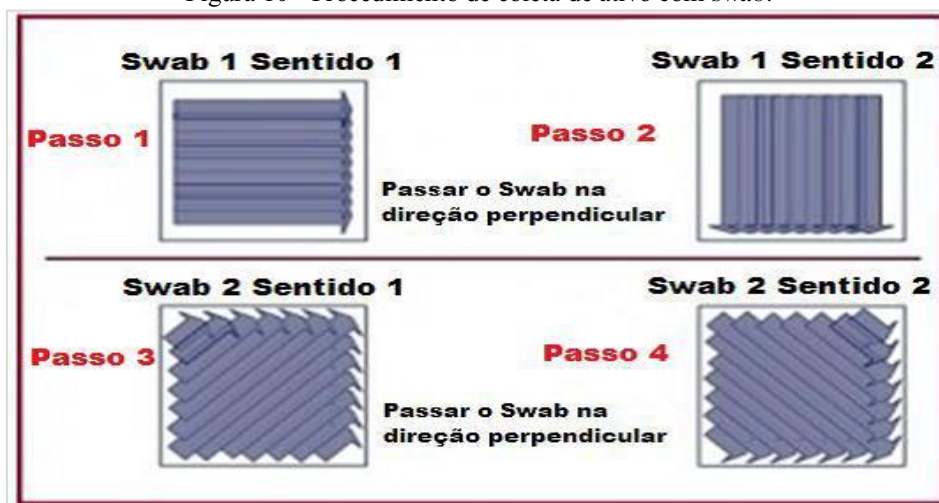
A técnica de amostragem por placa RODAC™ (*Replicate Organism Detection and Counting*) (DB, 2005), consiste no contato diretamente contra a superfície plana no ponto a ser amostrado, o que permite uma maior recuperação microbiana. A placa é preenchida com ágar em excesso, de modo a formar um menisco que pode ser pressionado no local em que se deseja monitorar. Para esse processo na determinação de bactérias, utilizou-se duas placas contendo Ágar Caso. Na determinação de bolores e leveduras utilizou-se uma placa contendo Ágar Caso e outra com Ágar *Sabouraud*. Aplicou-se cada placa nos pontos de coleta, tendo o cuidado para, não deve ser posicionada sobre o ponto já amostrado para Bactérias, e sim posicionada ao lado do ponto amostrado, conforme representado na Figura 9.



Fonte: BD (2005).

4.6.3.3 Amostragem por swab - ativo

Para determinar os possíveis resíduos do ativo (produto em estudo), realizar a amostragem pela técnica de amostragem por *swab* por esfregaço. Com gabarito de 100 cm², com os swabs umedecidos em solução de ácido acético, realizar os esfregaços nos pontos de coleta. Utilizando essa técnica, realize os esfregaços em quatro etapas, conforme a Figura 10, seguindo os movimentos dentro da área delimitada, será possível coletar possíveis sujidades no equipamento. Após a coleta acondicionar os *swabs* em tubos identificados.

Figura 10 - Procedimento de coleta de ativo com *swab*.

Fonte: CMS (2014).

4.7 Metodologias Analíticas

Para a quantificação de microrganismos, foi realizado a partir da incubação das placas de Rodac, contendo Ágar Caso, em temperatura de 30 a 35 °C por 48 horas, para identificação de bactérias. Para determinação de bolores e leveduras, foi incubado as placas de Ágar Sabouraud de 20 a 25 °C por 72 horas. Com as amostras coletadas com *swab* estéril, aplicou-se uma alíquota em placa de Petri, adicionar 20 mL de Ágar Caso, em temperatura de 30 a 35 °C por 48 horas e 20 mL de Ágar Sabouraud de 20 a 25 °C por 72 horas, para análise de bactérias, bolores e leveduras respectivamente. Para a identificação de *Escherichia coli*, utilizar a técnica de coloração de gram, para bacilo gram negativo, coletar uma das colônias do Ágar Caso e estriar na superfície de Ágar MacConkey e incubar de 30 °C a 35 °C por 18 a 72 horas. Para a técnica empregada e desenvolvida pela empresa, os limites de aceitação para bactérias é de ≤ 50 UFC/25cm², para fungos e leveduras de ≤ 6 UFC/25cm² e para patógenos deverá ser ausentes.

O critério de aceitação para a atividade microbiana presente nos equipamentos está embasado na condição do monitoramento ambiental, seguindo a classificação de áreas e salas produtivas conforme o guia de boas práticas EUDRALEX (2008), no qual descreve que a classificação de sala limpa e o dispositivo de ar limpo devem ser classificados de acordo com a Organização Internacional de Normalização (*International Organization for Standardization*) - ISO 14644, para tal, a Classe D, classe de ambientes e salas para preparação de soluções e produtos não estéreis, devem ser monitorados e não apresentar resultados acima de 50UFC/cm². A empresa adota a classificação de área

Classe D, na área produtiva que foi realizada o estudo em questão. A Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019) descreve a necessidade de executar o controle biológico, identificando a flora microbiana e as bactérias patogênicas, estabelece ainda que, em resultados acima dos níveis aceitáveis os microrganismos podem ser prejudiciais aos processos e produtos. Esta ocorrência pode acarretar a altos custos de descartes de produtos, grandes esforços para eliminação dos contaminantes e promover risco sanitário aos consumidores dos medicamentos contaminados.

Para a quantificação do resíduo de substância ativa do medicamento ICR utilizou-se a técnica de doseamento por Cromatografia Líquida de alta Eficiência (HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*), na configuração e utilização da solução Ácido Fosfórico 0,01M, em gradiente de 50:50 com Acetonitrila grau HPLC, em leituras em UV 220 nm, corridas com 18 minutos e tempo de retenção em 9,5 minutos. Para a obtenção dos valores utilizando essa metodologia, o sistema de controle do equipamento (HPLC), executa o cálculo utilizando a relação da área e alturas dos picos, como o tempo de retenção (tempo em que está presente do pico), entre os dados obtidos da substância padrão e dados obtidos das amostras de cada ponto coletado.

Para determinar o limite de aceitação para quantificação dos resíduos de substância ativa, a empresa realizou os cálculos do limite de resíduos de ativo utilizando a metodologia de cálculo de limite de aceitação conforme indicado por Leblanc (2000) e metodologia estabelecida no Guia de Validação de Limpeza para Farmoquímicas (ANVISA, 2013), na utilização do Limite do pior caso no Produto Subsequente (LPS), o Limite por Área Superficial (LAS) e Limite na Amostra Analisada (LAA), resultou no limite de aceitação de 0,855 ppm, desta forma, resultados encontrados acima deste valor serão insatisfatórios.

Na avaliação de possível impureza que possa formar durante a produção de cada lote produtivo, o produto de degradação a ser quantificado foi o 4-isobutilacetofenona. Foi realizada a técnica de quantificação por HPLC. Para cada lote produzido, triturado fino pó 10 comprimidos do medicamento ICR, preparou-se em solução de fase móvel de ácido tricloacético e Acetonitrila (40:60), para aplicar no sistema cromatográfico, em leitura de comprimento de onda UV 254 nm, em corrida de 10 minutos com tempo de retenção próximo a 6,8 minutos. A empresa estabeleceu o limite de aceitação para o produto de degradação a partir de desenvolvimento local seguindo as diretrizes da

Resolução RDC N°53 (ANVISA,2015), determinando que os resultados encontrados não podem ser mais de 10% da substância.

4.8 Critérios de Aceitação

Para comprovar que a Validação de Limpeza aplicada ao estudo de campanha e demonstrar que o procedimento operacional de limpeza é eficaz no estudo de campanha com uma interrupção e retomada do processo produtivo, conforme os métodos empregados no estudo proposto, foram estabelecidos os critérios de aceitação para aprovação de cada campanha de lotes produtivos. Os limites apresentados na Tabela 4 foram determinados conforme estratégias técnicas científico, demonstrando ser praticáveis, assegurando que os resíduos, caso presente no equipamento, poderão ser identificados.

Tabela 4 - Critérios e limites de aceitação para inspeção visual, ativo, contaminantes microbiológicos e produto de degradação.

Critério	Limite de Aceitação
Inspeção Visual	Conforme (sem presença de sujidade)
Bactérias	≤ 50 UFC/25cm ²
Fungos e Leveduras	≤ 6 UFC/25cm ²
<i>Escherichia coli</i>	Ausente
Resíduo de substância ativa	< 0,855 ppm
Produto Degradação (4-Isobutilacetofenona)	Não mais que 0,10%

Fonte: Adaptado de Prati Donaduzzi (2019).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos conceitos atuais, a Instrução Normativa N°47 (ANVISA, 2019) descreve que a validação de limpeza é a evidência documentada de que um procedimento aprovado de limpeza, remove reprodutivamente os resíduos de produtos anteriores, os resíduos dos agentes de limpeza e ainda reduz a carga microbiana presente nos equipamentos a um nível abaixo do cientificamente estabelecido como seguro para a contaminação dos produtos posteriores.

A validação de limpeza deve ser realizada para confirmar a eficácia de qualquer procedimento de limpeza para todos os equipamentos com contato direto com os produtos.

A evidência de que os resíduos de produtos anteriores, dos agentes de limpeza e a taxa de microorganismos estão de acordo com os padrões estabelecidos e não proporcionam mais contaminação ao produto a ser produzido posteriormente em determinado equipamento, dá-se por meio dos resultados das análises físico-químicas e microbiológicas realizadas com as amostras coletadas após a produção de cada lote ou campanha.

Neste conceito, os resultados apresentados aqui poderão comprovar a aplicabilidade para condição de utilizar um tempo de interrupção em campanhas produtivas na indústria farmacêutica.

5.1 Determinação do Índice do WCI (*Worst Case Index*)

Com os critérios de fT , fD e fS disponibilizados, foi construída a matriz contendo todos os medicamentos que são produzidos na linha produtiva que utiliza o equipamento emblistadeira de comprimidos, alvo do trabalho, para obter o índice do pior caso.

Na Tabela 5, como exemplo, estão demonstrados os dados utilizados para montar uma matriz para determinação do caso crítico. Para cada um dos medicamentos que utilizam o equipamento alvo do estudo como rota produtiva foram tabulados os dados de referências para os fatores de Toxicidade, Dificuldade de Limpeza e Solubilidade.

Tabela 5 - Exemplo de aplicação do cálculo do índice do WCI, aplicado aos produtos que fazem parte da linha produtiva, que utilizam os equipamentos de emblistamento de comprimidos.

Produtos	Toxicidade (mg/Kg)	Dificuldade de Limpeza	Solubilidade	<i>fT</i>	<i>fD</i>	<i>fS</i>	WCI
Medicamento 1	2001	Fácil de limpar	Ligeiramente Solúvel	1	1	4	0,25
Medicamento 2	2000	Fácil de limpar	Solúvel	2	1	5	0,40
*Medicamento 3	638	Muito difícil de limpar	Praticamente Insolúvel ou Insolúvel	3	3	1	9,00
Medicamento 4	900	Fácil de limpar	Solúvel	3	1	5	0,60
Medicamento 5	1100	Difícil de limpar	Ligeiramente Solúvel	2	2	4	1,00
Medicamento 6	500	Difícil de limpar	Pouco Solúvel	3	2	3	2,00
Medicamento n	n	n	n	n	n	n	n

n - representa que deve ser utilizado na matriz todos os medicamentos que são produzidos na linha produtiva; * Medicamento que deve ser escolhido com o alvo no estudo.

Fonte: Autoria própria (2121).

Mediante aos dados, é aplicado a equação (1), assim, obter ao índice do *WCI*.

$$WCI = \frac{fT \times fD}{fS} \quad (1)$$

Onde: *fT*: Fator de Toxicidade; *fD*: Fator de Dificuldade de Limpeza e *fS*: Fator de solubilidade.

O índice *WCI*, que demonstrar o maior valor, irá determinar qual será o medicamento utilizado na produção dos lotes produtivos que compõem cada campanha.

Para determinar o medicamento como pior caso, foram utilizados os dados de *fT*, *fD* e *fS*, de 147 medicamentos, os quais, a empresa determinou fazer parte da rota produtiva do processo de emblistamento de comprimidos, neste caso o equipamento alvo. Ao empregar a o cálculo conforme a equação (1), o resultado obtido do índice do *WCI* foi o número 9. Ao ser comparado com a matriz que indica todos os medicamentos com seus respectivos índice, foi possível determinar qual será o medicamento que será empregado no estudo. Para esse trabalho iremos codificar o medicamento alvo com a sigla ICR.

5.2 Produção em Campanha

Conforme a programação das atividades da empresa, os equipamentos que não permanecem em produção durante os finais de semana, devem passar pela limpeza geral, assim no início da semana, será iniciada uma nova produção de outros lotes individuais ou de uma produção em campanha, tal condição, quebra a sequência produtiva, tornando o processo moroso pela necessidade de várias limpezas geral durante a semana.

Para as três campanhas produtivas do estudo, conforme a Figura 3, entre os Lote1 a Lote15 e Lote16 a Lote20, foi executado a limpeza parcial, condição que foi realizada para retirada das sobras de materiais e produto do lote na sala e entrada do lote seguinte, com a aproximadamente um tempo médio de 15 minutos. Conforme evidenciado na Tabela 6, podemos observar os tempos decorridos para a produção dos 20 lotes que compõem cada campanha.

Tabela 4 - Demonstração dos tempos encontrados durante a produção das três campanhas produtivas do estudo.

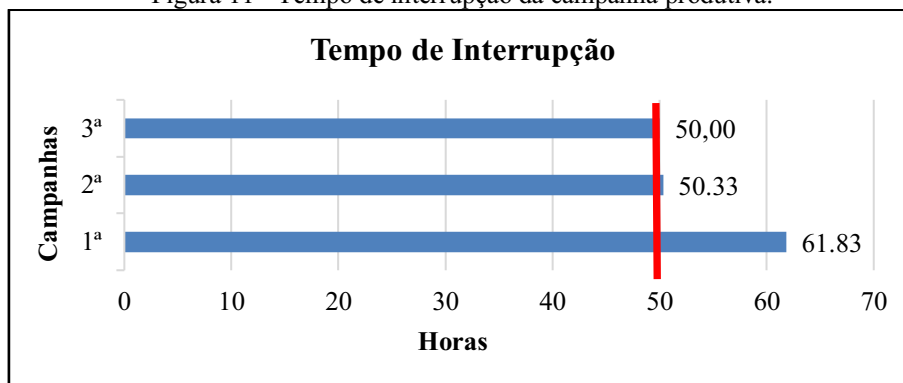
Tempos na Campanha Produtiva	1ª Campanha	2ª Campanha	3ª Campanha
Tempo de Parada (Horas)	61,83	50,33	50,00
Tempo Médio entre os lotes dentro da campanha (Minutos)	50,00	38,00	36,00
Tempo total da campanha (Horas)	302,00	218,00	258,00
Tempo total da campanha (Dias)	12,57	9,08	10,76

Fonte: Autoria própria (2021).

Diante dos resultados da Tabela 6, temos os tempos encontrados nas três campanhas produtivas. Mesmo que as campanhas foram conduzidas na mesma configuração de produção, é esperado que os tempos de execução de cada campanha seja influenciado diretamente pela programação de produção de cada lote, também, a condição e disponibilidade das equipes em executar os processos de produção.

Além de padronizar a quantidade de lotes de cada campanha, com os resultados de tempos poderemos indicar qual o tempo padrão da produção em campanha na rotina, que deverá ser padronizado. Como critério para padronização do tempo de produção, foram utilizados os tempos que se repetem dentro de cada campanha, conforme apresentado nas Figuras 11, 12 e 13.

Figura 11 - Tempo de interrupção da campanha produtiva.

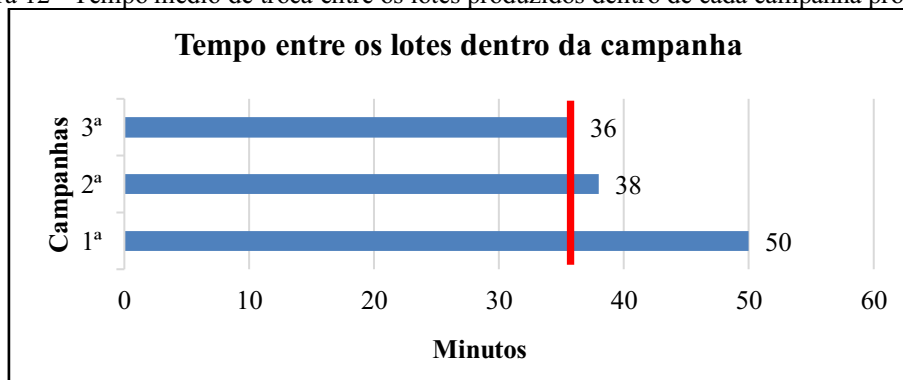


Fonte: Autoria própria (2021).

Para o tempo de interrupção em uma campanha, em comparação dos resultados, foi observado que a 3ª campanha apresentou o menor tempo 50 horas, para a 1ª campanha, o tempo foi superior a 3ª, atingindo 61,83 horas. Desta forma, temos o tempo que é comum entre as campanhas, indicando a padronização do tempo de 50 horas, para o tempo de interrupção dentro de uma campanha produtiva de 20 lotes, conforme indicado com a linha vermelha, na Figura 11.

Na Figura 12, os tempos observados, estão considerando os tempos entre as trocas dos lotes industriais que constituem uma campanha. Para a 3ª campanha, obteve-se o resultado de 36 minutos, sendo o menor valor encontrando comparando entre as campanhas estudadas. Na 1ª campanha, observou-se o tempo de 50 minutos. Diante dos resultados, para esse item, recomenda-se que se empregue o menor tempo, de 36 minutos, na realização da troca dos lotes dentro de cada campanha produtiva, conforme indicado na linha vermelha na figura 12. Nessa condição, espera-se uma menor influência no tempo total da campanha produtiva.

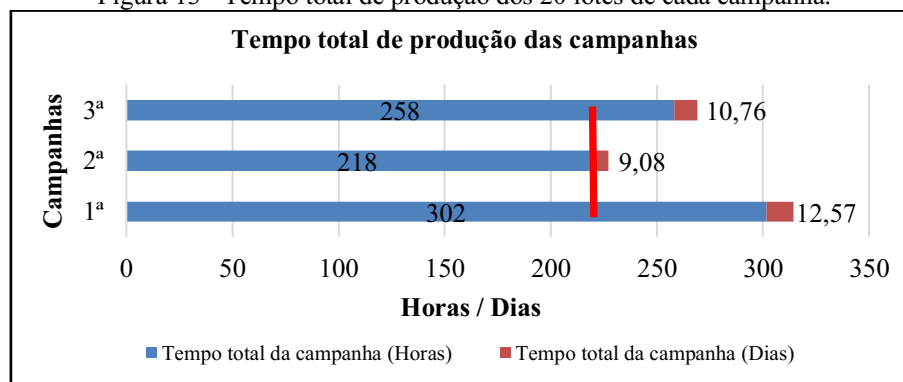
Figura 12 - Tempo médio de troca entre os lotes produzidos dentro de cada campanha produtiva.



Fonte: Autoria própria (2021).

No cumprimento das legislações vigentes, conforme a IN N°47, deve ser definido o número de lotes e o tempo máximo para produção de lotes em campanha. Para o tamanho da campanha, nesse estudo foi padronizado o número de 20 lotes. Na Figura 13, podemos observar que o tempo total da 2ª campanha foi o menor tempo encontrado, no qual está contemplado desde o início da produção do Lote1, com o tempo de interrupção e retorno da produção da campanha, até o término da produção do Lote20, com o resultado de 218 horas, equivalente a 9,08 dias de produção. Com maior tempo total, observa-se a 1ª campanha, apresentando resultados de 302 horas o equivalente a 12,57 dias de produção. Conforme o critério adotado, iremos padronizar como tempo total o tempo que pôde ser observado em todas as campanhas, desta forma, para o tempo total padrão foi estabelecido o período de 9,08 dias de produção em campanha, conforme indicado pela linha vermelha na Figura 13.

Figura 13 - Tempo total de produção dos 20 lotes de cada campanha.



Fonte: Autoria própria (2021).

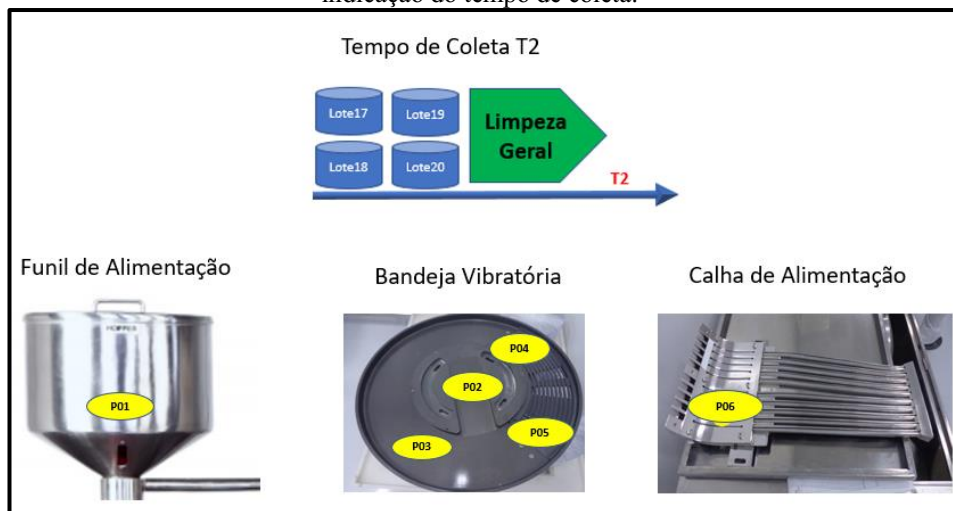
5.3 Determinação da Inspeção Visual

Ao concluir o processo de limpeza geral do equipamento emblistadeira de comprimidos, após a produção de cada campanha produtiva, composta de 20 lotes do produto ICR, foi executada a inspeção visual, no tempo T2, conforme a Figura 14 e Tabela 7.

A inspeção visual foi conduzida para investigar cada ponto de amostragem, quanto a presença de partículas visíveis, possíveis de serem visualizadas pelo responsável da avaliação. LeBlanc (2000), descreve que, o ponto para a avaliação da inspeção visual, é que se uma superfície estiver visualmente suja, então o procedimento de limpeza não é aceitável ou uma vez aceitável o procedimento está fora de controle. Também enfatiza a

importância de utilizar mais técnicas para avaliação dos limites e critérios de aceitação para determinação da condição de limpeza do equipamento.

Figura 14 - Esquema dos pontos de amostragem para realização das coletas para as análises analíticas e indicação do tempo de coleta.



P01: funil de alimentação; P02: canaleta de descida dos comprimidos na bandeja vibratória; P03: centro da bandeja vibratória; P04: direcionador de comprimidos; P05: parte orientadora dos comprimidos para a calha de alimentação; P06: calha de alimentação; T2 – tempo de coleta das amostras ao término da produção da campanha e após a realização da limpeza geral.

Fonte: Autoria própria (2021).

Nesta avaliação qualitativa, verificou-se que todos os pontos analisados atenderam os critérios de aceitação para a inspeção visual, conforme a Tabela 7.

Mesmo sendo uma análise qualitativa e que pode ser influenciada pela da subjetividade do analista que executa a análise, LeBlanc (2000), descreve que uma linha divisória entre visualmente limpo e visualmente sujo é geralmente considerado como estando na faixa $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, se o limite de aceitação de contaminação da superfície L2 (área da superfície amostrada) é calculado e encontrado significativamente acima de $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, então desde que as superfícies críticas sejam facilmente visíveis, pode ser possível padronizar, como visivelmente limpo, um critério de aceitação. Andrade (2012) demonstrou em estudo de validação de limpeza para equipamentos farmacêuticos, com resultados das inspeções visual, que apresentem resultados satisfatórios, atendendo os critérios especificados. Assim, indicando que a inspeção visual é aplicada nas validações da indústria farmacêutica, porém, sempre utilizada em conjunto de outras técnicas de quantificação dos resíduos.

Tabela 5 - Resultados da determinação da inspeção visual após a realização da limpeza geral de cada campanha produtiva.

Pontos	1ª Campanha	2ª Campanha	3ª Campanha
	Tempo 2 (T2)	Tempo 2 (T2)	Tempo 2 (T2)
P01	C	C	C
P02	C	C	C
P03	C	C	C
P04	C	C	C
P05	C	C	C
P06	C	C	C

C: Conforme; T2: Tempo 2; P01: funil de alimentação; P02: canaleta de descida dos comprimidos na bandeja vibratória; P03: centro da bandeja vibratória; P04: direcionador de comprimidos; P05: parte orientadora dos comprimidos para a calha de alimentação; P06: calha de alimentação.

Fonte: Autoria própria (2021).

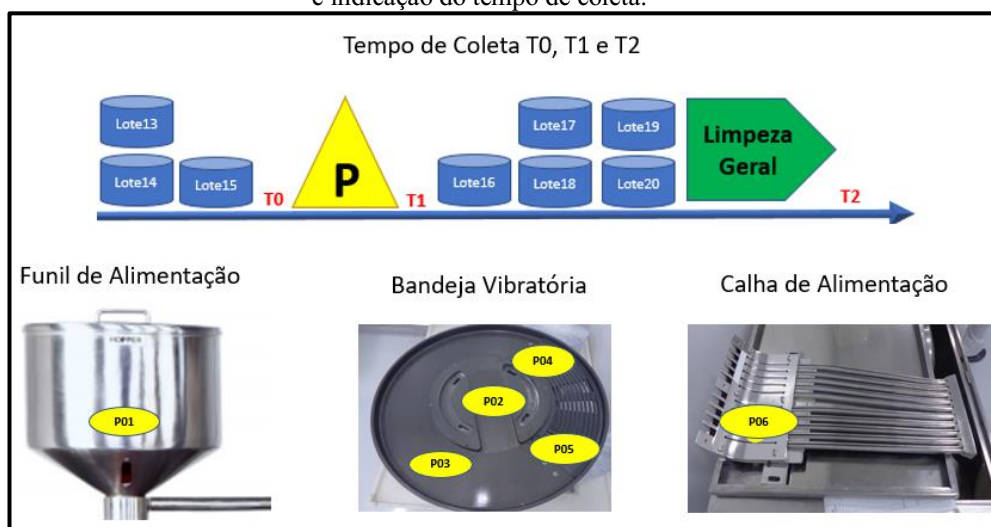
Ainda que todos os resultados da inspeção visual sejam conforme, atualmente observa-se que no aspecto de execução e manutenção de um processo de Validação de Limpeza na indústria atualizado e robusto, é fundamental que seja aplicado outros métodos capazes de demonstrar que o processo de limpeza seja eficaz atendendo os critérios de aceitação.

Diante dos resultados conforme para a inspeção visual determinou-se a continuação das coletas das amostras, para serem utilizadas na avaliação dos resíduos microbiológicos, resíduo de ativo e produto de degradação. Caso tivessem sido observados resultados não conforme (NC) o estudo estaria comprometido, e a realização de uma investigação para avaliar o que pode ter promovido a ineficácia da limpeza geral no equipamento deveria ser conduzida e a campanha produtiva com tal resultado desconsiderada do estudo, sendo necessário o replanejamento e execução de novas campanhas produtivas.

5.4 Determinação dos resíduos microbiológicos

Para a avaliação e identificação de possíveis contaminantes microbianos, foi realizada a coleta de amostras dos pontos P01 a P06, conforme a Figura 15 e Tabela 8, demonstrando os resultados das três campanhas utilizadas no estudo.

Figura 15 - Esquema dos pontos de amostragem para realização das coletas para as análises laboratoriais e indicação do tempo de coleta.



P01: funil de alimentação; P02: canaleta de descida dos comprimidos na bandeja vibratória; P03: centro da bandeja vibratória; P04: direcionador de comprimidos; P05: parte orientadora dos comprimidos para a calha de alimentação; P06: calha de alimentação; T1 – tempo de coleta das amostras, após a parada da produção do Lote15, início da interrupção da produção em campanha; T1 – tempo de coleta após o tempo de interrupção, antes de iniciar a produção do Lote16; T2 – tempo de coleta das amostras ao término da produção da campanha e após a realização da limpeza geral; P – momento que ocorre a interrupção da campanha produtiva.

Fonte: Autoria própria (2021).

Nos pontos de P01, P02 e P03, foi realizado a coleta das amostras utilizando as placas de RODAC™. Essa metodologia é indicada em virtude das superfícies dos pontos serem planas. Nos pontos P04, P05 e P06, foram utilizados amostradores tipo *swab*.

Na avaliação de atividades dos microrganismos, nos pontos amostrados, todos os resultados apresentaram dentro dos critérios de aceitação, assim demonstrando que os resultados são satisfatórios no cumprimento desta etapa de avaliação para a Validação de Limpeza. Os resultados estão representados na Tabela 8.

Tabela 6 - Resultados das análises dos contaminantes microbiológicos das campanhas produtivas.

Pontos	Parâmetros	1ª Campanha			2ª Campanha			3ª Campanha		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
P01	Bactérias ≤ 50 UFC/25cm ² *	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Bolores/Leveduras ≤ 6 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Patógeno <i>Escherichia coli</i>	A	A	A	A	A	A	A	A	A
P02	Bactérias ≤ 50 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Bolores/Leveduras ≤ 6 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Patógeno <i>Escherichia coli</i>	A	A	A	A	A	A	A	A	A
P03	Bactérias ≤ 50 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Bolores/Leveduras ≤ 6 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Patógeno <i>Escherichia coli</i>	A	A	A	A	A	A	A	A	A
P04	Bactérias ≤ 50 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Bolores/Leveduras ≤ 6 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Patógeno <i>Escherichia coli</i>	A	A	A	A	A	A	A	A	A
P05	Bactérias ≤ 50 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Bolores/Leveduras ≤ 6 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Patógeno <i>Escherichia coli</i>	A	A	A	A	A	A	A	A	A
P06	Bactérias ≤ 50 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Bolores/Leveduras ≤ 6 UFC/25cm ²	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
	Patógeno <i>Escherichia coli</i>	A	A	A	A	A	A	A	A	A

T0: Tempo zero; T1: Tempo 1; T2: Tempo 2; P01: funil de alimentação; P02: canaleta de descida dos comprimidos na bandeja vibratória; P03: centro da bandeja vibratória; P04: direcionador de comprimidos; P05: parte orientadora dos comprimidos para a calha de alimentação; P06: calha de alimentação; * Quando o resultado encontrado for de 0 UFC/25cm², o resultado será expresso como <6UFC/25cm². A – Ausente. Fonte: Autoria própria (2021).

Na avaliação dos tempos de coletas, é importante salientar que na condução do desenho do estudo conforme Figura 3, tomando como discussão a 1ª campanha, o T0 que apresentou resultados satisfatórios para as análises microbiológicas, a coleta foi realizada após a conclusão do Lote15. Antes da realização da coleta, foi realizada somente a retirada dos materiais do lote da sala produtiva, e o equipamento não sofreu qualquer tipo de limpeza.

Após a execução dos tempos de interrupção da campanha, representado por P, na Figura 15, foi realizado a coleta do tempo T1, neste momento o equipamento permaneceu conforme condições deixadas antes da coleta do tempo T0. No tempo de coleta T2, foi realizada ao final da produção total dos lotes de cada campanha, após a execução da limpeza geral no equipamento, reiterando que todos os pontos foram amostrados. Para

cumprimento da estratégia do estudo, foram executadas as coletas de amostras para as três campanhas produtivas, conforme apresentados os resultados na Tabela 8.

Para a avaliação dos resultados microbiológicos, buscou-se identificar se durante os tempos de exposição de vários lotes utilizando o mesmo equipamento, ocorreria a proliferação microbiana, para bactérias, bolores e leveduras. Todos os valores apresentarem-se inferiores a 50 UFC/cm², porém, como as leituras das análises não tiveram a presença de microrganismos viáveis para formação de colônias microbianas, não foi realizado a contagem UFC (Unidade Formadora de Colônia). Desta forma, como não realizado a contagem de UFC, os resultados foram expressos como menores que 6 UFC/25cm².

Na avaliação de patógenos foi analisado a presença de *Escherichia coli* (Tabela 8). De acordo com os resultados, observou-se que todos as amostras ficaram dentro do especificado, pois foi constatado a ausência deste microrganismo em todos os pontos executados nas três campanhas.

5.5 Determinação dos resíduos da substância ativa

Os resultados da verificação da presença de resíduos da substância ativa, estão apresentados na Tabela 9. As análises foram realizadas por método analítico utilizando Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*), preparado para detectar resíduos da substância ativa de ICR.

Tabela 7 – Resultados analítico da detecção da concentração de resíduos da substância ativa.

Pontos	1ª Campanha	2ª Campanha	3ª Campanha
	Tempo 2 (T2)	Tempo 2 (T2)	Tempo 2 (T2)
P01	0,000	0,000	0,000
P02	0,451	0,310	0,590
P03	0,269	0,105	0,000
P04	0,104	0,000	0,000
P05	0,000	0,000	0,000
P06	0,000	0,000	0,000

Parâmetro de aceitação para a presença de resíduo da substância ativa deve ser <0,85 ppm (Prati Donaduzzi, 2019). P01: funil de alimentação; P02: canaleta de descida dos comprimidos na bandeja vibratória; P03: centro da bandeja vibratória; P04: direcionador de comprimidos; P05: parte orientadora dos comprimidos para a calha de alimentação; P06: calha de alimentação.

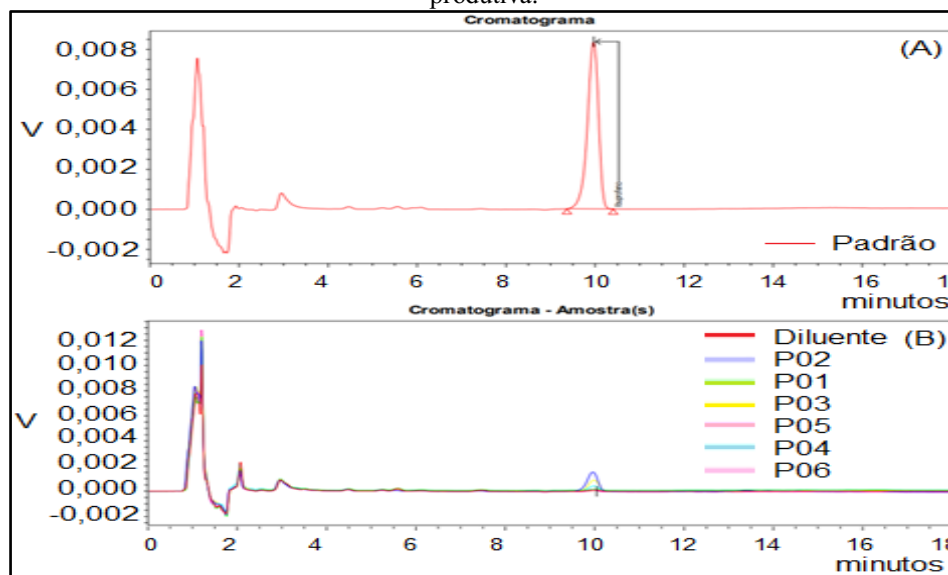
Fonte: Autoria própria (2021).

Na determinação da presença de substância ativa, foi amostrado ao término da produção do 20º lote de ICR da campanha produtiva, após a realização da limpeza geral no equipamento emblistadeira de comprimidos, no tempo T2, conforme a Figura 15. Nos resultados apresentados (Tabela 9), em todos os pontos amostrados, os valores estão abaixo de 0,85 ppm, atendendo o critério de aceitação.

Os resultados analíticos de detecção da substância ativa em cada campanha podem ser evidenciados nos cromatogramas, apresentando a relação entre os resultados analíticos dos padrões e amostras analisadas.

A Figura 16, demonstra os resultados encontrados ao final da 1ª campanha produtiva. Na imagem A, observa-se o pico da substância ativa de ICR de concentração conhecida, valor de 2,410 ppm, valor determinado por metodologia analítica empregada pela empresa. Na imagem B, estão representadas as corridas analíticas para todos os pontos de coleta, do ponto P1 ao P6. Os pontos P02, P03 e P04, apresentam picos nos cromatogramas, indicando a presença da substância ativa nas amostras, valores de 0,451, 0,269 e 0,104 ppm, respectivamente.

Figura 16 – Cromatogramas das análises analíticas por HPLC das amostras referente a 1ª Campanha produtiva.

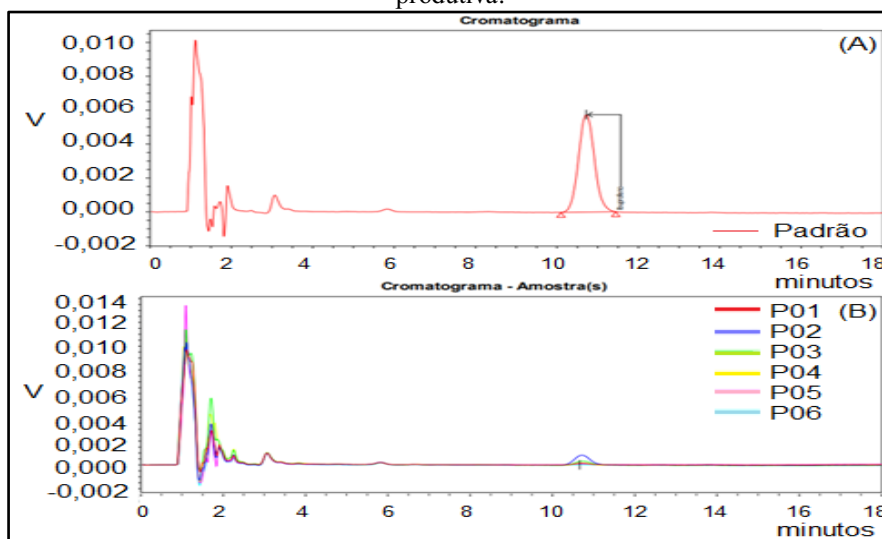


A – Resultado da amostra do padrão analítico e B – Resultados das amostras coletadas no equipamento.

Fonte: Autoria própria (2021).

A Figura 17, apresenta os resultados encontrados ao final da 2ª campanha produtiva, na imagem B, os pontos P02 e P03, apresentam picos nos cromatogramas, demonstrando a presença da substância ativa nas amostras, de 0,310 e 0,105 ppm respectivamente.

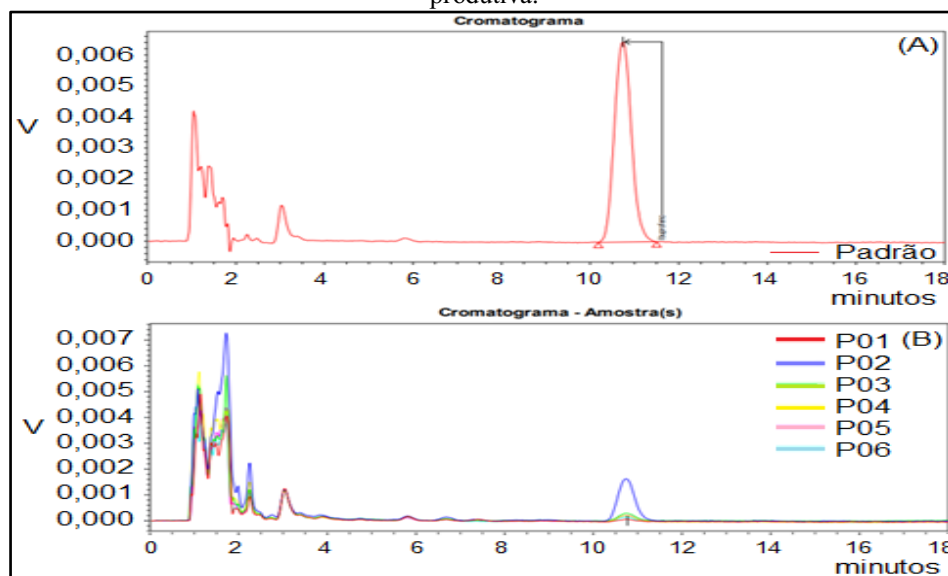
Figura 147 – Cromatogramas das análises analíticas por HPLC das amostras referente a 2ª Campanha produtiva.



A – Resultado da amostra do padrão analítico e B – Resultados das amostras coletadas no equipamento.
Fonte: Autoria própria (2021).

Nos resultados encontrados na 3ª campanha produtiva, demonstram que foi encontrado somente o ponto P02, apresenta 0,590 ppm, da substância ativa na amostra, conforma no Figura 18, na imagem B.

Figura 158 – Cromatogramas das análises analíticas por HPLC das amostras referente a 3ª Campanha produtiva.



A – Resultado da amostra do padrão analítico e B - Resultados das amostras coletadas no equipamento.
Fonte: Autoria própria (2021).

De acordo com os resultados analíticos via metodologia por HPLC, avaliamos que os dados atendem ao critério de aceitação, sendo assim satisfatório, demonstrando que o

procedimento de limpeza, é eficaz na remoção da substância ativa do pior caso empregado no estudo.

5.6 Produto de Degradação

Para a determinação da presença de alguma substância que possa ter ocorrido pela degradação ou alteração da substância ativa de ICR, foi avaliado nas amostras a quantificação da substância química 4-isobutilacetofenona. Moretto e Calixto (2013), descrevem que 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. Estão reportados na Tabela 10 os resultados de detecção da substância 4-isobutilacetofenona em cada lote das três campanhas produtivas empregadas no presente estudo. Como critério de aceitação, os resultados devem estar abaixo de 0,10% da substância presente em cada lote, conforme orientações na Resolução RDC N°53 (ANVISA,2015).

Tabela 8 - Resultados analíticos da detecção dos limites 4-isobutilacetofeno dos lotes produtivos.

Lotes	Produto e Degradação não mais que 0,10%		
	1ª Campanha	2ª Campanha	3ª Campanha
Lote1	0,00	0,00	0,00
Lote2	0,00	0,00	0,00
Lote3	0,00	0,00	0,00
Lote4	0,00	0,00	0,00
Lote5	0,00	0,00	0,00
Lote6	0,00	0,00	0,00
Lote7	0,00	0,00	0,00
Lote8	0,00	0,00	0,00
Lote9	0,00	0,00	0,00
Lote10	0,00	0,00	0,00
Lote11	0,00	0,00	0,00
Lote12	0,00	0,00	0,00
Lote13	0,00	0,00	0,00
Lote14	0,00	0,00	0,00
Lote15	0,00	0,00	0,00
Lote16	0,00	0,00	0,00
Lote17	0,01	0,00	0,00
Lote18	0,00	0,00	0,00
Lote19	0,00	0,00	0,00
Lote20	0,00	0,00	0,00

Fonte: Autoria própria (2021).

Observa-se que os resultados não superaram o limite da aceitação para a substância química 4-isobutilacetofenona. Desta forma, tem-se a indicação que durante a produção em campanha produtiva, mediante a condição de execução do estudo, os lotes avaliados (Lote1 ao Lote20), referentes a 1^a, 2^a e 3^a campanhas, apresentaram resíduos de produto de degradação, abaixo do valor do critério de aceitação. Os estudos de produtos de degradação, atualmente está em uma esfera de grande discussão entre os órgãos reguladores e indústrias farmacêuticas, porém não se obtém publicações de fácil acesso.

Farias (2020) traz em seus estudos, a preocupação das indústrias de medicamentos, dos órgãos reguladores e fiscalizadores. Ao buscar dados e estudos voltados a constatação dos produtos de degradação, podemos observar que quando publicados, demonstram os resultados satisfatórios.

6 CONCLUSÃO

Seguindo as diretrizes para execução da Validação de Limpeza em produção em campanha de medicamentos, como estratégia para esse trabalho, buscou-se empregar uma interrupção, com a retomada de produção, durante uma campanha produtiva do medicamento ICR.

Com a utilização do produto alvo do estudo, o pior caso da linha produtiva, e com os resultados da inspeção visual, análises microbiológicas, análises para detecção de resíduos da substância ativa e produto de degradação, satisfatórios, foi possível demonstrar que:

- O tempo de interrupção de 50 horas dentro de uma produção em campanha de 20 lotes do medicamento ICR, foi adequada para ser implementado para as produções nos equipamentos de emblistamento de comprimidos. Desta forma, nos finais de semana (Sábado e Domingo), não é necessário realizar a limpeza geral nos equipamentos emblistadeira, permitindo que ao retornar as atividades no início da semana, o processo pode dar sequência da produção em campanha;

- O tempo máximo de execução para uma produção em campanha, pode ser determinado pelo período de 9,08 dias corridos. Portanto, entende-se que a execução da campanha produtiva de 20 lotes não pode ultrapassar o período de 9,08 dias corridos de produção, caso ocorra, independentemente da quantidade de lotes produzidos, deve-se cessar a campanha e executar a limpeza geral no equipamento;

- Logo, com os dados obtidos nesse trabalho, pode-se afirmar que o procedimento operacional padrão de limpeza empregado na limpeza geral no equipamento emblistadeira de comprimidos é eficiente no processo de remoção dos resíduos microbiológicos, físico-químicos e possíveis sujidades visíveis.

Nestes ensaios, o processo de validação de limpeza foi de extrema importância, para atestar que variações nos processos produtivos ao serem avaliados podem trazer resultados satisfatórios, corroborando na eliminação de possíveis contaminações cruzadas e garantindo que os consumidores dos medicamentos estão livres de possíveis implicações na saúde por problemas do processo de fabricação.

Além dos resultados que demonstram segurança e qualidade na execução da produção em campanha, é possível que com essas estratégias, possa ocorrer o ganho produtivo no processo, como a diminuição dos números de paradas para limpezas gerais e diminuição dos custos operacionais, com uma perspectiva de ganho de 15% em

produtividade. Desta forma, este trabalho demonstra a possibilidade da realização de novos ensaios para evidenciar os possíveis ganhos produtivos.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, J. R. B.; CLEMENTINO, M. R. A.; NETO, P. J. R. Validação da limpeza de equipamentos numa indústria de medicamentos: estratégia para escolha do pior caso. **Revista Brasileira Farmacêutica**. Recebido em 08/9/2005. 87(1):13-18. 2006. Disponível em: <https://1library.org/document/zk87n28z-validacao-limpeza-equipamentos-numa-industria-medicamentos-estrategia-escolha.html>. Acesso em: 20 julho 2020

ANDRADE, S. C. I. **Validação de limpeza de equipamentos farmacêuticos**. Dissertação (Mestrado), Instituto Politécnico de Leiria, Escola Superior de Turismo e Tecnologia do Mar. Portugal 2012. Disponível em: https://iconline.iplleiria.pt/bitstream/10400.8/743/1/Mestrado%20GQSA alimentar_Ines_Andrade.pdf. Acesso em: 22 janeiro 2021

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n.162, p. 64, 22 agosto 2019.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União**: seção:1, Brasília, DF, n. 73, p. 94, 19 abril 2010.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 134. Dispõe sobre o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 134, 16 julho 2001.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA Instrução Normativa – IN nº 47 de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. **Diário Oficial da União**: seção1, Brasília, DF, n. 162, p. 96, 22 agosto 2019.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Validação de limpeza para farmoquímicas**. Brasília – DF, publicado em 10 de abr. de 2013. <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33880/3062236/Valida%C3%A7%C3%A3o+de+Limpeza+para+Farmoqu%C3%ADmicas/3ca21850-24c8-403f-99d7-b33b37893c73>. Acesso em: 18 dezembro 2019

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 53 de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da união**: seção 1, Brasília, DF, n. 162, p. 48, 07 dezembro 2015.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª Edição, Volume 1. Brasília – DF, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 22 janeiro 2021.

BD – Becton, Dickinson and Company. **RODAC™ - Replicate Organism Detection and Counting**. Revisions SO 0191-5. Sparks, MD 21152, USA. 2005. Disponível em: [https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/8835631JAA\(0205\).pdf](https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/8835631JAA(0205).pdf). Acesso em: 09 maio 2021.

BIDOIA, F. de O. **11 Passos para execução da Validação de Limpeza**. Farmacêuticas® Consultoria. Publicado: 25 de junho de 2014. Disponível em: <https://www.farmacenticas.com.br/11-passos-para-execucao-da-validacao-de-limpeza>. Acesso em: 22 março 2021.

CMS – Científica do Brasil. **Validação de limpeza e uso de Swabs na indústria farmacêutica**. Publicado: 27 de fevereiro de 2014. Disponível em: <https://cmscientifica.com.br/validacao-de-limpeza-e-o-uso-de-swabs-na-industria-farmacutica>. Acesso em: 22 março 2021.

EUROPEAN COMMISSION (EUROPA); EUDRALEX – The rules governing medicinal products in the European Union. **Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary**. Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels, Bélgica. Volume 4. 14 February 2008. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_pt. Acesso em: 18 maio 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (EUROPA). **Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities**. EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012. London, United Kingdom. P. 11. 20 november 2014.

FARIAS, F. F. **Estudo de degradação forçada e caracterização das principais impurezas da cápsula líquida de ibuprofeno por LC-MS-QTOF**. Dissertação de mestrado, USP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas. DOI:D.9.2020.tde-05072021-140401. São Paulo, 30 setembro 2020.

FDA, U.S. Food & Drug Administration. **Guide to inspections of Validation of Cleaning Processes**. Division of Investigations. Office of Regional Operations. Office of Regulatory Affairs. USA, United States of America, July 1993. Disponível em: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html. Acesso em: 14 janeiro 2020.

FDA, U.S. Food & Drug Administration. **Validation of clean Processes (7/93) - Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes**. USA, United States of America, August 2014. Disponível em: <https://www.fda.gov/validation-cleaning-processes-793>. Acesso em: 20 março 2020.

FDA, U.S. Food & Drug Administration. **Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding**. USA, United States of America. Vol. 43, N° 190 september 29, 1978.

HAIDER, S. I.; ASIF, S A. **Cleaning Validation Manual. A Comprehensive Guide for the Pharmaceutical and Biotechnology Industries.** CRC Press. Taylor & Francis Group. Printed in the United States of America on acid-free paper 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1. International Standard Book Number: 978-1-4398-2660-7 (Hardback). Boca Raton, FL, 2010.

HAIDER, S. I. **Pharmaceutical master validation plan: the ultimate guide to FDA, GMP, and GLP compliance.** CRC Press. LLC. 2000 N.W. Corporate Blvd. ISBN 1-57444-330-5 (alk. paper), Boca Raton, FL, 2002.

HALL, William E. **Pharmaceutical process validation: An international third edition, revised and expanded.** Drugs and the pharmaceutical sciences. V. 129. ISBN: 0-8247-0838-5 New York, NY, 2003.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH) (USA). **Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients – Guidance for Industry.** Q7a. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. USA, United States 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients>. Acesso em: 16 janeiro 2020.

KLAASSEN, C. D. **Casarett & Doull's Toxicology, the basic science of poisons.** Seventh Edition. DOI: 10.1036/0071470514. The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. USA, United States of America, 2008.

LEBLANC, D. A. **Validated cleaning technologies for pharmaceutical manufacturing.** Interpharm Press. ISBN 1-057491-1 16-3, USA, United States of America, Englewood, 2000.

LEBLANC, D. A. **Public the of Memos: Issues in Campaigns.** Quascenta - Cleaning Validation Technologies. June, 2007. Disponível em: <http://www.cleaningvalidation.com/files/98729953.pdf>. Acessado em: 09 março 2020.

MORETTO, L. D; CALIXTO, J. **Qualificações e Validações: Guia de Qualificação e validação.** SIUNDUSFARMA. Câmara Brasileira do Livro. ISBN 978-85-60162-39-0, V. 17. São Paulo, SP, 2013.

NASSANI, M. **Cleaning Validation in the Pharmaceutical Industry.** IVT NETWORK – Institute of Validation Technology. Insse of the Journal of Validation Technology. August 2005. Disponível em: <https://www.ivtnetwork.com/article/cleaning-validation-pharmaceutical-industry>. Acesso em: 20 janeiro 2020.

OLIVEIRA, B. L. **Desenvolvimento de estudo de validação de limpeza em rota produtiva de sólidos: avaliação do primeiro pior caso.** Monografia (Graduação de Farmácia). UNB - Universidade de Brasília, 2018.

TAVARES, A. S.; et.al. A Importância da Validação de Limpeza na Indústria Farmacêutica: Revisão de Literatura. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 03. Ed. 01. Vol. 02, pp. 85-100. ISSN: 2448-0959. Rio de Janeiro, RJ, 2018.

TOLEDO, F. C. P. DE. **Cálculo de PDE**: A importância da avaliação toxicológica na Validação de Limpeza. Farmacêuticas® Consultoria. Publicado: 11 de outubro de 2019. Disponível em: <https://www.farmaceuticas.com.br/calculo-de-pde-a-importancia-da-avaliacao-toxicologica-na-validacao-de-limpeza/>. Acesso em: 22 julho 2020.

TUBINO, M.; SIMONI, J. A. Refletindo sobre o caso Celobar®. Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP. **Revista Química Nova – Sociedade Brasileira de Química**. V. 30, N. 2, 505-506. 2007.

USP - United States Pharmacopeia. USP32, **Description and Solubility**. Disponível em: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_desc-sol-2-5.html. Acesso em: 14 fevereiro 2021.