



Validação de Limpeza de Equipamentos Farmacêuticos

Inês Cristina Seiça de Andrade

2012



Validação de Limpeza de Equipamentos Farmacêuticos

Inês Cristina Seiça de Andrade

Trabalho de relatório de estágio para obtenção do
Grau de Mestre em Gestão da Qualidade e Segurança Alimentar

Realizado em parceria com o setor de Garantia da Qualidade da Indústria Farmacêutica Laboratórios Atral do Grupo AtralCipan, sob a orientação do Doutor Paulo Alexandre Marques Nunes e co-orientação do Engenheiro Ricardo Jorge Milheiro Dias Tavares Grilo

2012

Validação de Limpeza de Equipamentos Farmacêuticos © 2012

Copyright por Inês Cristina Seiça de Andrade, ESTM e IPL

A Escola Superior de Turismo e Tecnologia do Mar e o Instituto Politécnico de Leiria têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação de relatório de estágio através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Muito alegremente e de sorriso na face, tal como a Dra. Ana Margarida Cepeda, entro pelo seu gabinete dizendo que guardo todos os momentos que me disponibilizou parte do seu tempo para me instruir do modo mais espontâneo e cativante... e fazia-o mesmo sabendo que as horas que lhe restavam para o seu trabalho, deveriam de ser transformados em dias.

Cruzando-me no corredor com o Eng. Ricardo Grilo, informo-o que correu tudo da melhor forma esperada e por mim ansiada, devendo-lhe todos minutos sagrados e roubados e nunca sabendo se algum dia os poderei retribuir. Mais tarde, bato a porta do seu gabinete e através de uma fresta entreaberta, garanto-lhe que todas as suas críticas foram ouvidas e cravadas na mente.

Entre sons de Rock Alternativo e Death Metal tento chegar perto da minha colega de gabinete e grande amiga, Tânia Fernandes e acelerando o meu passo pelos corredores, mostro-lhe o que aprendi com ela e o quão necessárias foram as suas sugestões ao meu crescimento. No dia seguinte, repito!

A todos os restantes os membros dos vários setores, nomeadamente Dra. Helena Nunes, Eng. Fernando Ferreira, Dra. Sílvia Rosa, Dra. Cristina Maçarico, Dra. Teresa Malta, Dra. Marina Fonseca, Dr. António Marques da Costa, Dr. José Manuel Martins, Eng. Inês Raposeiro, Eng. Marco Sequeira, Dra. Dora Pereira, Eng. Fernanda Pontes, Dra. Sofia Ferreira, Dra. Iva Buinheira, Dra. Cristina Oliveira, Eng. Sérgio Rodrigues, Carla Paulino, Maria da Luz, D. Lídia e D. Manuela, o meu grande agradecimento pelo apoio que disponibilizaram para conclusão do meu trabalho.

Ao Doutor Paulo Nunes, fica um agradecimento especial pelo seu acompanhamento e preocupação durante toda a minha estadia na AtralCipan, quer na orientação da escrita, organização do trabalho e assim como em todos os sentidos burocráticos. Igualmente, deixo um carinho muito especial à Eduarda Amaro por me ter auxiliado na esta fase final.

À “equipa” da hora de almoço da Dilofar, especialmente ao Joel Pratas, Marco Paiva e João Madeira deixo uma gargalhada em prol de todos os momentos de libertação da mente, risos e brincadeiras que me proporcionaram.

Aos meus grandes amigos Paulo Martinho, Tânia Félix, Carlos “Paredes”, Dora Esteves, Dominique Martinho, Paula Vicente, Filipa Pinto e Andreia Mendes faço uma grande “*headbanging*” por toda a amizade que me têm dado... sempre acompanhada de boa música.

De modo menos científico, mas tão ou mais importante quero-me dirigir à minha família: Mamã, Rui e Papá... mas não sei de que forma, nem tão pouco como. A finalização da minha tese seria única e exclusivamente impossível sem o apoio que eles me deram durante todo o processo. Não me refiro aos somente ao apoio moral, à amizade e amor que todas as famílias darão à partida, mas pela garantia de suporte de meios materiais e financeiros que permitiram a minha deslocação diária à empresa para realização dos trabalhos em horário laboral.

Por fim deixo expressa uma eterna devoção de amor ao meu namorado, amigo e companheiro de sempre, Tiago Castro, que adiou muitos dos seus “confortos e ambições” para garantir que nada me faltava durante este ano... e se fosse possível, dava sempre mais. Sempre o mesmo e único, abraçou e alentou a minha pessoa nas horas de maior aperto, garantindo que estaria sempre aqui através de uma só palavra.

A todos vós: Verbalmente, não queria utilizar a palavra “Obrigado!” visto usar-se para agradecer qualquer coisa, de qualquer dimensão e intensidade... sentindo-me mesmo ridícula a utiliza-la para agradecer algo com valor incalculável. Assim, deixo-vos algo que não sei verbalizar ou pronunciar, mas que na verdade sei que sentirão da forma que eu quero que vos atinja!

Dedicado à memória de todos aqueles que nos deixaram recentemente...

Resumo

A limpeza de equipamentos e instalações é um processo que tem assumido um papel de extrema importância na produção farmacêutica, tornando-se imprescindível a sua validação para garantir qualidade de fabricados. Em colaboração com a empresa farmacêutica Atral, do grupo AtralCipan, foram realizadas nas suas instalações trabalhos de validação e revalidação de limpeza em diversos equipamentos. O processo teve início com a seleção do equipamento e produto a analisar, sendo os Piores-Casos, determinados através de uma análise de risco. Selecionaram-se os pontos críticos a amostrar, definiram-se os limites analíticos para os testes a realizar e recolheram-se as amostras após a limpeza de três lotes, para a validação, e um para a revalidação. A cada amostragem foram realizados os testes de inspeção visual, determinação de resíduos de agente de limpeza, atividade microbiana e determinação de resíduos de substância ativa. Os equipamentos analisados para validação foram o misturador em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento, e para revalidação a compactadora, blisteradora, máquina de comprimir e misturador bicónico. Obtiveram-se desvios ao limite analítico numa das análises microbianas da validação da câmara de pesagem e da revalidação do misturador bicónico em que os resultados se revelaram incontáveis e inconclusivos, respetivamente. Após a realização de uma investigação e novas amostragens a estes equipamentos, concluiu-se com sucesso a validação e revalidação de limpeza em todos os equipamentos farmacêuticos analisados, destacando resultados analíticos muitos abaixo dos limites analíticos estipulados para cada teste. O trabalho desenvolvido ajudou ao setor da Garantia da Qualidade a atingir metas previstas para o ano de 2012, fornecendo dados importantes para o desenvolvimento da empresa, gestão de processos de produção e melhoria contínua da qualidade.

Palavras-Chave: Validação, Revalidação, Limpeza, Equipamentos, Produto, Pior-Caso

Abstract

The equipment and facilities cleansing is a process that has been taken an extremely important role in the pharmaceutical production process, becoming indispensable its validation to ensure fabrication quality. In collaboration with the pharmaceutical Atral, from AtralCipan Group, cleaning validation and revalidation processes were performed in some equipment. The process began with the selection of the equipment and the product to be analyzed, denominated by Worst-Cases and determined through a risk analysis. We selected the critical points to sample, we defined all analytical limits to perform the specific tests and we collected samples after the cleansing of three lots for validation and one for revalidation. In each sampling series we performed a visual inspection; we determined the cleansing agent residues, the microbiological activity and the active substance residues. Thus, for validation purpose we analyzed the bin mixer, the weighing chamber and the coating machine, and for revalidation we analyzed the compacter machine, the blister machine, the compressing machine and the biconical mixer. We obtained some analytical limit deviations in the microbiological analysis for the validation of the weighing chamber and for the revalidation of the biconical mixer, in which the results have been proved inconclusive and countless, respectively. After investigating and new sampling to these equipments, we could successfully conclude the validation and revalidation of all analyzed pharmaceutical equipments, highlighting the fact that the analytical results were way below the stipulated analytical limits of all tests performed. The development of this work helped the assurance quality sector to achieve several aims proposed for 2012, providing important data to the enterprise development, management of the production process and for the continuous quality improvement.

Key-Words: Validation, Revalidation, Cleansing, Equipments, Product, Worst-Case

Índice de Matérias

1.	Introdução.....	1
1.1.	A Qualidade.....	1
1.1.1.	A Atral.....	1
1.1.2.	Qualidade na Industria Farmacêutica.....	2
1.1.3.	Gestão da Qualidade Farmacêutica na Europa.....	3
1.1.4.	Boas Práticas de Fabrico e Garantia da Qualidade.....	4
1.2.	Limpeza de Equipamentos de Produção Farmacêutica.....	6
1.2.1.	Contaminação dos Equipamentos.....	7
1.3.	Processo e Estratégia de Limpeza.....	9
1.4.	Validação de Limpeza.....	11
1.4.1.	Plano Mestre de Validação.....	12
1.4.2.	Análise de Risco para Determinação dos “Piores-Casos”.....	13
1.4.2.1.	Agrupamento de Equipamentos.....	13
1.4.2.2.	Seleção do Equipamento “Pior-Caso”.....	13
1.4.2.3.	Seleção do Produto “Pior-Caso” A.....	14
1.4.2.4.	Seleção do Produto “Pior-Caso” B.....	14
1.4.3.	Protocolo de Validação de Limpeza.....	15
1.4.4.	Testes de Validação.....	15
1.4.4.1.	Inspeção Visual.....	16
1.4.4.2.	Resíduos de Agentes de Limpeza	16
1.4.4.3.	Atividade Microbiana.....	17
1.4.4.4.	Resíduos de Substância Ativa.....	18
1.4.5.	Aspetos Gerais da Validação de Limpeza.....	21
1.5.	Considerações Iniciais do Trabalho Realizado.....	22
2.	Análise Pré-Amostragem.....	25
2.1.	Análise de risco para determinação dos Piores-Casos.....	25
2.1.1.	Parâmetros e Índices de Risco Estabelecidos.....	25
2.1.2.	Determinação dos Equipamentos Pior-Caso e Produtos Pior-Caso A e B.....	27
2.2.	Breve descrição dos equipamentos a validar e respetivas instruções técnicas de limpeza.....	31
2.3.	Determinação de Pontos Críticos de Amostragem.....	34

2.4.	Determinação de Limites Analíticos não Pré-estabelecidos.....	40
2.4.1.	Superfície de Contacto do Equipamento com o Produto.....	41
2.4.2.	Cálculo do Limite Analítico.....	44
2.5.	Elaboração do Protocolo/Relatório.....	45
2.6.	Lotes a Amostrar.....	46
2.7.	Considerações Gerais.....	47
3.	Procedimento.....	49
3.1.	Teste Específico de Validação de Limpeza Nº1 - Inspeção Visual.....	49
3.2.	Teste Específico de Validação de Limpeza Nº2 - Determinação de Resíduos de Agente de Limpeza.....	50
3.3.	Teste Específico de Validação de Limpeza Nº3 - Determinação da Atividade Microbiana.....	51
3.4.	Teste Específico de Validação de Limpeza Nº4 - Determinação de Resíduos de Substância Ativa.....	53
3.4.1.	Técnicas laboratoriais.....	55
3.4.1.1.	Análise de Amoxicilina Triidratada na Validação de Limpeza do Misturador em Bin.....	55
3.4.1.2.	Análise de Idebena na Validação de Limpeza da Câmara de Pesagem e Máquina de Revestimento e na Revalidação da Compactadora, Blisteradora, Máquina de Comprimir e Misturador Bicónico.....	56
3.4.2.	Cálculo do teor de substância ativa na amostra.....	57
4.	Datas de Utilização, Limpeza e Amostragem.....	59
5.	Resultados.....	63
5.1.	Resultados do Teste Específico de Validação de Limpeza Nº1 - Inspeção Visual.....	63
5.2.	Resultados do Teste Específico de Validação de Limpeza Nº2 - Determinação de Resíduos de Agente de Limpeza.....	64
5.3.	Resultados do Teste Específico de Validação de Limpeza Nº3 - Determinação da Atividade Microbiana	66
5.4.	Resultados do Teste Específico de Validação de Limpeza Nº4 - Determinação de Resíduos de Substância Ativa.....	69
6.	Interpretação dos Resultados.....	73
7.	Conclusão.....	79
8.	Bibliografia.....	80

9. Anexos.....	83
Anexo 1- Análise de Risco dos Produtos do Misturador em Bin.....	83
Anexo 2- Análise de Risco dos Produtos da Câmara de Pesagem.....	85
Anexo 3- Análise de Risco dos Produtos da Máquina de revestimento.....	87
Anexo 4- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem do Misturador em Bin...	88
Anexo 5- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem da Câmara de Pesagem.....	91
Anexo 6- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem da Máquina de Revestimento.....	93
Anexo 7- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem da Blisteradora, Máquina de Comprimir, Misturador Bicónico e Compactadora.....	96

Índice de Figuras

Figura 2.1- Misturador em bin do FSO2-UP.....	31
Figura 2.2- Câmara de pesagem do FSO1.....	32
Figura 2.3- Máquina de revestimento de comprimidos do FSO1.....	33
Figura 2.4- A1 – Superfície superior interior, junto à entrada superior (misturador em bin)...	35
Figura 2.5- A2 – Superfície interior lateral, junto da válvula de saída (misturador em bin).....	36
Figura 2.6- A3 – Parte interna da válvula de saída, na zona que contacta com a parte interior (misturador em bin).....	36
Figura 2.7- A4 – Canto diagonal interior (perspetiva exterior, misturador em bin).....	36
Figura 2.8- A4 – Canto diagonal interior (perspetiva interior, misturador em bin).....	36
Figura 2.9- A1 – Prato da balança no chão (câmara de pesagem)	37
Figura 2.10- A2 – Grelha de exaustão (câmara de pesagem).....	37
Figura 2.11- A3 – Lamelas (câmara de pesagem).....	37
Figura 2.12- A4 – Tomada (câmara de pesagem).....	37
Figura 2.13- A5 – Extremidade da grelha de exaustão (câmara de pesagem).....	38
Figura 2.14- A1 – Rede, junto às soldaduras (máquina de revestimento).....	38
Figura 2.15- A2 – Zona superior e inferior da pá (máquina de revestimento).....	38
Figura 2.16- A3 – Base da pá (máquina de revestimento).....	39
Figura 2.17- A4 – Zona interior da porta (máquina de revestimento).....	39
Figura 2.18- Vista lateral do misturador em bin.....	41
Figura 2.19- Canto inferior traseiro do lado esquerdo (câmara de pesagem).....	42
Figura 2.20- Prato da balança de chão (câmara de pesagem).....	42
Figura 2.21- Tomada (câmara de pesagem).....	42
Figura 2.22- “Tambor interior” (máquina de revestimento).....	43
Figura 2.23- Seis pás (máquina de revestimento).....	43

Figura 3.1- Zaragatoa “Aptaca, Sterile”	51
Figura 3.2- Placas de contato da Biomérieux.....	51
Figura 3.3- Zaragatoas “Texwipe- Large Alpha Swab Tx714A.....	53
Figura 3.4- Esquema do esfregaço em “zig-zag”	54
Figura 6.1- Gráfico representativo do número de dias de “Pior Condição de Limpeza” e “Validade de Limpeza” dos equipamentos em validação de limpeza.....	74
Figura 6.2- Gráfico representativo da concentração de TOC (ppm) dos brancos e amostras das várias amostragens realizadas nos equipamentos em validação e revalidação de limpeza.....	75
Figura 6.3- Gráfico representativo do número de colônias microbianas (UFC's/Placa) das várias amostragens realizadas nos equipamentos em validação e revalidação de limpeza..	77
Figura 6.4- Gráfico representativo da concentração de substância ativa (amoxicilina triidratada e idebenona) ($\mu\text{g/mL}$) das várias amostragens realizadas nos equipamentos em validação e revalidação de limpeza.....	78
Figura 9.1- Exemplo de cromatograma da solução padrão: Terceira injeção, da primeira amostragem, da solução padrão de amoxicilina triidratada (P3).....	88
Figura 9.2- Cromatograma da solução amostra com maior área de pico: Segunda amostragem do ponto um (A1).....	88
Figura 9.3- Cromatograma da solução amostra com menor área de pico: Terceira amostragem do ponto três (A3).....	89
Figura 9.4- Exemplo de cromatograma da solução padrão: Quinta injeção, da primeira amostragem, da solução padrão de idebenona (P5).....	90
Figura 9.5- Cromatograma da solução amostra com maior e única área de pico: Primeira amostragem do ponto um (A1).....	90
Figura 9.6- Exemplo de cromatograma da solução padrão: Quinta injeção, da primeira amostragem, da solução padrão de idebenona (P5).....	93
Figura 9.7- Cromatograma da solução amostra com maior área de pico: Primeira amostragem do ponto um (A1).....	93
Figura 9.8- Cromatograma da solução amostra com menor área de pico: Segunda amostragem do ponto um (A1).....	94
Figura 9.9- Exemplo de cromatograma da solução padrão: Quinta injeção, da amostragem do misturador bicônico, da solução padrão de idebenona (P5).....	96

Figura 9.10- Cromatograma da solução amostra com maior área de pico: Ponto dois (A2) da amostragem do misturador bicónico.....	96
Figura 9.11- Cromatograma da solução amostra com menor área de pico: Ponto dois (A2) da amostragem da máquina de comprimir.....	96

Índice de Tabelas

Tabela 2.1- Índices de risco para a especificidade do equipamento.....	25
Tabela 2.2- Índices de risco para o grau de utilização do equipamento.....	25
Tabela 2.3- Índices de risco para a quantidade de produtos produzidos por equipamento (nº lotes/ano).....	25
Tabela 2.4- Índices de risco de concentração de substância ativa no produto.....	26
Tabela 2.5- Índices de risco de solubilidade do produto.....	26
Tabela 2.6- Índices de risco de frequência de produção do produto.....	26
Tabela 2.7- Índices de risco de toxicidade do produto.....	26
Tabela 2.8- Índices de risco de dificuldade de remoção do produto.....	26
Tabela 2.9- Determinação do equipamento Pior-Caso para os misturadores em bin.....	27
Tabela 2.10- Resumo da análise de risco dos misturadores em bin.....	28
Tabela 2.11- Identificação das câmaras de pesagem.....	28
Tabela 2.12- Determinação dos equipamentos Pior-Caso para o grupo das câmaras de pesagem.....	28
Tabela 2.13- Resumo da análise de risco das câmaras de pesagem.....	29
Tabela 2.14- Determinação do equipamento Pior-Caso para as máquinas de revestimento de comprimidos.....	29
Tabela 2.15- Resumo da análise de risco das máquinas de revestimento.....	30
Tabela 2.16- Identificação e descrição dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa do misturador em bin.....	35
Tabela 2.17- Identificação e descrição dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa da câmara de pesagem.....	37
Tabela 2.18- Identificação e descrição dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa da máquina de revestimento.....	38
Tabela 2.19- Identificação dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactador.....	39

Tabela 2.20- Identificação dos pontos críticos da amostragem para a determinação dos resíduos de agentes de limpeza da máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora.....	40
Tabela 2.21- Determinação da SCEP do misturador em bin.....	41
Tabela 2.22- Determinação da SCEP da câmara de pesagem.....	42
Tabela 2.23- Determinação da SCEP da máquina de revestimento.....	43
Tabela 2.24- Valores da SCEP já determinados, para a monitorização da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora.....	43
Tabela 2.25- Dados para o cálculo do LRA (fórmula A1.1) do misturador em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento.....	44
Tabela 2.26- Dados para o cálculo do LRS (fórmula A2) do misturado em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento.....	45
Tabela 2.27- Dados para o cálculo do limite analítico (fórmula A3) do o misturado em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento.....	45
Tabela 2.28- Valores de limite analítico já determinados para a monitorização da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora.....	45
Tabela 4.1- Datas da utilização, limpeza e amostragem do misturador em bin.....	59
Tabela 4.2- Datas da utilização, limpeza e amostragem da câmara de pesagem.....	59
Tabela 4.3- Datas da utilização, limpeza e amostragem da máquina de revestimento.....	60
Tabela 4.4- Datas da utilização, limpeza e amostragem da blisteradora, máquina de comprimir e misturador bicônico	60
Tabela 4.5- Datas da utilização, limpeza e amostragem do misturador bicônico e compactadora.....	60
Tabela 5.1- Resultados da inspeção visual de todos os equipamentos validados e monitorizados.....	63
Tabela 5.2- Resultados da análise de TOC das amostras do misturador em bin, para determinação de resíduos de agentes de limpeza.....	64
Tabela 5.3- Resultados da análise de TOC das amostras da câmara de pesagem, para determinação de resíduos de agentes de limpeza.....	65
Tabela 5.4- Resultados da análise de TOC das amostras da máquina de revestimento, para determinação de resíduos de agentes de limpeza.....	65

Tabela 5.5 Resultados da análise de TOC das amostras da máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora para determinação de resíduos de agentes de limpeza.....	65
Tabela 5.6- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras do misturador em bin, para determinação da atividade microbiana.....	66
Tabela 5.7- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras da câmara de pesagem, para determinação da atividade microbiana.....	66
Tabela 5.8- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras da máquina de revestimento, para determinação da atividade microbiana.....	67
Tabela 5.9- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora para determinação da atividade microbiana.....	67
Tabela 5.10- Síntese dos desvios ao limite analítico análise de atividade microbiana.....	68
Tabela 5.11- Resultados do teor de amoxicilina triidratada das amostras do misturador em bin, calculados através da fórmula A4.....	69
Tabela 5.12- Resultados do teor de idebenona das amostras da câmara de pesagem, calculados através da fórmula A4.....	69
Tabela 5.13- Resultados do teor de idebenona das amostras da máquina de revestimento, calculados através da fórmula A4.....	70
Tabela 5.14- Resultados do teor de idebenona das amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora, calculados através da fórmula A4.....	70
Tabela 9.1- Determinação do produto Pior-Caso A, produzido nos últimos dois anos no misturador em bin do FSO2-UP.....	83
Tabela 9.2- Determinação do produto Pior-Caso A, pesado nos últimos cinco anos nas câmaras de pesagem 1A e 1B do setor FSO1.....	85
Tabela 9.3- Determinação do Produto Pior-Caso A, revestido nos últimos dois anos na máquina de revestimento de comprimidos.....	87
Tabela 9.4- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras do misturador em bin, para determinação de resíduos de amoxicilina triidratada.....	89
Tabela 9.5- Dados para o cálculo do teor de amoxicilina triidratada nas amostras do misturador em bin.....	90
Tabela 9.6- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras da câmara de pesagem, para determinação de resíduos de idebenona.....	91

Tabela 9.7- Dados para o cálculo do teor de idebenona nas amostras da câmara de pesagem.....	92
Tabela 9.8- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras da máquina de revestimento, para determinação de resíduos de idebenona.....	94
Tabela 9.9- Dados para o cálculo do teor de idebenona nas amostras da máquina de revestimento.....	95
Tabela 9.10- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora, para determinação de resíduos de idebenona.....	97
Tabela 9.11- Dados para o cálculo do teor de idebenona nas amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora.....	98

Lista de Siglas

Aa- Área do Pico Correspondente à Substância Ativa no Cromatograma da Solução Amostra

ADI- *Acceptable Daily Intake*

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

Ap- Área Média dos Picos Correspondentes à Substância Ativa da Solução Padrão

ASA- Área de Superfície de Amostragem

ASL- Área de Superfície de Lavagem

BPF- Boas Práticas de Fabrico

CQ - Controlo de Qualidade

DFA- Diluente Fluido A de Peptona

EMA - *European Medicines Agency*

F- Fator de Conversão

FDA- *Food and Drug Administration*

FLP - Setor das Fórmulas Líquidas e Pastosas Gerais

FR- Fator de Recuperação

FS- Fator de Segurança

FSO1 - Setor das Fórmulas Sólidas e Oraís Gerais

FSO2-UP - Setor das Fórmulas Sólidas e Oraís- Unidade Penicilínica

FSO3-UC - Setor das Fórmulas Sólidas e Oraís- Unidade Cefalosporínica

GMP - *Good Manufacturing Practice*

GQ - Garantia da Qualidade

HPLC- *High Pressure Liquid Chromatography*

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P

INJ2-UP - Setor dos Injetáveis- Unidade Penicilínica

INJ3-UC - Setor dos injetáveis- Unidade Cefalosporínica

ITL- Instrução Técnica de Limpeza

LA- Limite Analítico

LD50- *Letal Dosis in 50% of a Population*

LRA- Limite de Resíduo Aceitável

LRS- Limite Residual de Superfície

MDd- Máxima Dose Diária

mDd- Mínima Dose Diária

NOEL- *No Observable Effect Level*
P- Atividade do Padrão Expressa na Substância Ativa
Pm- Peso Mínimo Normal do Corpo Humano Adulto
PMV- Plano Mestre de Validações
SA- Substância Ativa
SCEP- Superfície de Contato do Equipamento com o Produto
T- Teor da Substância Ativa
TL- Tamanho do Lote
TOC- *Total Organic Carbon*
Tp- Toma de Ensaio do Padrão
TSA- *Tryptic Soy Agar*
UFC's/Placa- Unidades Formadoras de Colónias por Placa
VL- Volume de Lavagem
Vp- Volume Total da Diluição do Padrão
VS- Volume de Solvente

1. Introdução

1.1. A Qualidade

Nos dias de hoje existe um intenso movimento em busca da qualidade. As organizações têm de produzir produtos de qualidade, não mais como uma estratégia de diferenciação no mercado, mas como uma condição de preexistência. É constante engano pensar que a preocupação com a qualidade dos produtos oferecidos aos clientes é algo recente. Por volta de 2150 a.C., o código de Hamurabi já demonstrava uma preocupação com a durabilidade e funcionalidade das habitações produzidas na época, de tal forma que, se um construtor negociasse um imóvel que não fosse sólido o suficiente para atender à sua finalidade e desabasse, o construtor seria imolado. [1] Já os Romanos criaram técnicas de pesquisa altamente sofisticadas para a época e aplicavam-nas principalmente na divisão e mapeamento territorial para controlar as terras incorporadas ao império, desenvolvendo padrões de qualidade, métodos de medição e ferramentas específicas para execução dos serviços. Podem-se citar, também, os avançados procedimentos adotados pela França durante o reinado de Luís XIV, que detalhava critérios para escolha de fornecedores e instruções para supervisão do processo de fabricação de embarcações. [2]

Pelo exposto, é perceptível que foi percorrido um longo caminho para que as teorias e práticas da gestão da qualidade chegassem até ao ponto em que se encontram.

1.1.1. A Atral

No final da década de 50, os mercados tentam-se erguer num mundo desolado e de clima pós guerra. Com a concorrência farmacêutica nula, emergem novas oportunidades de ingressar no mercado e é neste panorama que um estudante de medicina, Sebastião Alves, tem o seu primeiro emprego na modesta farmácia "A. Travassos, Lda." num bairro de Alcântara. Uma eminente falência da farmácia em 1947 leva à ascensão de Sebastião Alves à Direção Comercial, tornando-se determinante ao brotar da sua visão profissional: "Laboratórios Atral, Lda". No percurso evolutivo desta revolucionária e nova empresa, conclui-se no início dos anos 60 a construção dos complexos fabris da Atral, onde seriam produzidas diversas especialidades farmacêuticas e da Cipan, que teria como principal objetivo a produção de antibióticos. Passados dois anos, a FDA deu a sua aprovação para a introdução dos produtos da Cipan no mercado Americano e até 2006 executaram-se

múltiplos projetos de transferência de tecnologia para diversas partes do mundo. [3] Atualmente, a AtralCipan é composta pelas empresas Atral, Cipan, Mediquímica e Vida e pertencem ao grupo Beirafina SGPS.

A Atral dedica-se à produção de especialidades farmacêuticas há mais de seis décadas, fabricando os mais variados produtos (vitaminas, antibacterianos, e alguns mais específicos para tratamento de patologias do do sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular, digestivo, músculo-esquelético e sanguíneo). As instalações são compostas por dois edifícios: o Edifício 25, dedicado somente à produção de penicilinas e o Edifício 10, destinado às cefalosporinas e aos restantes produtos, estando a unidade cefalosporínica separada fisicamente da restante produção no edifício. O Edifício 10 tem quatro setores de produção e o Edifício 25 tem dois:

- Fórmulas Líquidas e Pastosas Gerais (FLP) - Produção de xaropes, supositórios, pomadas, cremes, soluções nasais e capilares (Ed. 10)
- Fórmulas Sólidas e Orais Gerais (FSO1) – Produção de comprimidos e cápsulas (Ed. 10)
- Injetável 2 (INJ2-UP) – Produção estéril de frascos/ampolas injetáveis penicilínicos (Ed. 25)
- Injetável 3 (INJ3-UC) – Produção estéril de frascos/ampolas injetáveis cefalosporínicos (Ed. 10)
- Fórmulas Sólidas e Orais Cefalosporínicas (FSO3-UC) – Produção de comprimidos e pós cefalosporínicos (Ed. 10)
- Fórmulas Sólidas e Orais Penicilínicas (FSO2-UP) – Produção de comprimidos e pós penicilínicos (Ed. 25)

1.1.2. Qualidade na Indústria Farmacêutica

Todas as empresas farmacêuticas preocupam-se em fabricar produtos farmacêuticos que sirvam os propósitos para os quais foram elaborados. A indústria farmacêutica tem vindo a enfrentar vários desafios na segurança e no controlo dos diversos processos, devido ao cumprimento dos regulamentos exigidos pela entidade reguladora farmacêutica à qual estão sujeitos e à implementação de boas práticas de fabrico. [1] As indústrias farmacêuticas necessitam de uma solução que as ajude a cumprir as normas e registos na manutenção, controlo, reparação, inspeção ou outros processos que afetem a qualidade ou segurança do

produto. A qualidade do medicamento não é da exclusiva responsabilidade do setor industrial farmacêutico. Estão incluídos como parceiros nesta missão, os fornecedores e todos os segmentos envolvidos até ao consumidor final, sendo que a falta de qualidade acarreta custos tais como reclamações, perda de clientes e fiabilidade, reposições de produtos que devem de ser efetuados sem custo para o cliente, possíveis ações judiciais, assim como outras situações de consequências penosas para a empresa. [4]

A produção de medicamentos obriga a uma verificação tão profunda como rigorosa, visto que os aspetos morais e legais relacionam-se intimamente a estes produtos. Na realidade, qualquer erro cometido no decurso do fabrico pode traduzir-se em risco para o paciente, incluindo eventualmente, a morte. Sendo assim, o controlo farmacêutico deve garantir a conformidade do medicamento com as suas respetivas especificações, bem como a inocuidade e eficácia equiparadas aos lotes padrão. [4] Apesar das vastas exigências estarem presentes nas mentalidades dos técnicos e legisladores, só nas últimas décadas, é que foi possível avançar de forma clara e decisiva no controlo de qualidade das formas farmacêuticas.

1.1.3. Gestão da Qualidade Farmacêutica na Europa

A indústria farmacêutica na União Europeia mantém altos padrões de Gestão da Qualidade no desenvolvimento, produção e controlo de produtos medicinais. Um sistema de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) assegura que todos os medicamentos sejam avaliados por uma autoridade competente que garante uma harmonização entre os requisitos de segurança, qualidade e eficácia. Também garante que todos os produtos autorizados no mercado Europeu sejam produzidos onde as suas atividades são regularmente inspecionadas por autoridades competentes, usando os princípios da gestão de risco da qualidade. [5] As autorizações de produção são necessárias para todos os fabricantes de produtos farmacêuticos Europeus, sendo a sua venda efetuada fora ou dentro da União Europeia.

A EMEA - European Medicines Agency é um corpo descentralizado da União Europeia, em que a sua principal responsabilidade incide na proteção e promoção da saúde pública e animal, através da avaliação e supervisão de medicamentos para uso humano e veterinário na Europa. [6]

Em Portugal, o organismo central com jurisdição sobre todo o território nacional é o INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. que tem por

missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a produtos de qualidade, eficazes e seguros. [7]

1.1.4. Boas Práticas de Fabrico e Garantia da Qualidade

Para garantir que a qualidade está presente em todo o processo de fabrico, recorre-se à análise das várias regulamentações nas Boas Práticas de Fabrico, denominadas por BPF ou mais vulgarmente utilizado do Inglês, GMP (*Good Manufacturing Practice*). Estas indicações regulamentares visam assegurar a produção de um produto farmacêutico de uma forma segura, com a qualidade e eficácia reveladas por padrões de referência. [1] Com isto em mente, todos os documentos das GMP's, podem ser vistos como sendo os princípios aplicáveis a todo o processo de fabrico que devem fazer parte dos processos de qualificação, validação, verificação e controlo.

De acordo com a EMEA, a Garantia da Qualidade (GQ) é um conceito bastante abrangente que cobre todas as matérias, que de um modo individual ou coletivo influenciam a qualidade de um produto. Será a soma total das medidas organizadas que fará que o objetivo de assegurar que todos os produtos farmacêuticos tenham a qualidade esperada e exigida seja atingido. Assegura assim um processo produtivo controlado, um quadro de pessoal treinado e consciente dos objetivos da organização e a existência de um sistema de informações eficiente. Também garante uma adoção de procedimentos de assistência técnica que minimizam impactos negativos para a imagem da empresa, advindo de eventuais problemas ocorridos com o produto durante a sua utilização. [6] De igual modo, consegue-se uma busca incessante da melhoria em todos os processos que compõem a empresa, para garantir um produto com um nível de qualidade que atenda, e se possível, supere as expectativas do cliente.

As GMP's são uma parte integrante da GQ que asseguram que os produtos são consistentemente produzidos e controlados a uma qualidade padrão e apropriada ao seu uso especificado pelo próprio produto ou pela AIM. Dizem respeito à produção, ao seu controlo de qualidade e aos seus requisitos básicos que asseguram que todo o processo de fabrico é claramente definido, revisto sistematicamente à luz da experiência, mostrando que é capaz

de produzir, com consistência, produtos medicinais com a qualidade de acordo com as especificações. A GQ também garante que [9]:

- Os passos críticos de produção e mudanças significantes ao processo são devidamente avaliadas e validadas;
- Todas as condições são fornecidas para aplicação das GMP's, tais como funcionários devidamente qualificados e treinados, espaços adequados, equipamentos e serviços apropriados, instruções, matérias, contentores, etiquetas e procedimentos aprovados; adequados tipos de armazenagem e transporte;
- As instruções e procedimentos estão descritos num documento interno oficializado de linguagem clara e adequada a quem as lê;
- As monitorizações e os seus registos em escrita manual ou automática pelos próprios instrumentos demonstrem que todos os passos do processo se encontram dentro de todos o tipo de limites definidos;
- A manutenção de todos os registos se apresente com um histórico legível e acessível;
- Exista um sistema que permita pesquisar qualquer lote de produto que tenha sido vendido ou fornecido;
- A análise de todas as reclamações seja feita, examinando todas as suas causas e levando a cabo um investigação para prevenir uma nova ocorrência do problema.

O sistema da GQ incorpora as GMP's assim como outros fatores fora da extensão desta legislação. Apropriado à produção de produtos medicinais, deve assegurar que [9]:

- Estes são desenhados e desenvolvidos de modo a que tenham em conta as orientações das GMP's;
- A produção e controlo das operações são claramente especificadas e com base nas GMP's; as responsabilidades de gestão estão bem definidas;
- As alterações e arranjos são totalmente ajustados ao fabrico, fornecimento e uso dos materiais de embalagem apropriados;
- Todos os controlos necessários em produtos intermediários assim como outros controlos e validações levadas a cabo durante o processo são aplicados;
- O produto final é corretamente processado e verificado, de acordo com os procedimentos definidos;

- Os produtos medicinais não são vendidos ou fornecidos antes de dada a sua certificação por um funcionário qualificado, garantindo que cada lote foi produzido e controlado de acordo com os requisitos da AIM assim como outros regulamentos relevantes para a fabricação, controlo e expedição de medicamentos;
- Modificações satisfatórias existam para assegurar que os medicamentos são armazenados, distribuídos e posteriormente manipulados de maneira a que a qualidade se mantenha até ao final de prazo e validade;
- Existem procedimentos para as próprias inspeções ou auditorias de qualidade, onde regularmente é avaliada a eficácia e a aplicabilidade do sistema da GQ.

O Controlo da Qualidade (CQ) é um departamento responsável por efetuar as amostragens da matéria-prima, produto intermédio e acabado, realiza as respetivas análises e analisa os seus resultados de acordo com as especificações de cada produto. Em conjunto com a organização compila documentação e procedimentos aprovados que asseguram a necessidade e relevância dos ensaios que são atualmente feitos. Desta forma assegura-se que os materiais/produtos não saem para uso e venda até que a sua qualidade seja provada satisfatória. [10]

1.2. Limpeza de Equipamentos de Produção Farmacêutica

Cada vez mais a limpeza dos equipamentos tem assumido um papel de relevo nos processos de produção, tornando a sua validação um passo necessário e imprescindível. [11] Os processos de limpeza usados em operações farmacêuticas atingiram um ênfase crescente nas últimas décadas, tanto pelas entidades reguladoras assim como pelas indústrias em si, em que as atuais regulamentações das GMP's reconhecem que a limpeza é um ponto fulcral para assegurar a qualidade de um produto farmacêutico. Em termos gerais, os documentos regulamentares que acabam por focar mais especificamente a temática da limpeza e higienização de equipamentos farmacêuticos são os capítulos 1 e 5, da Parte 1, Volume 4 e o Anexo 15 das "*Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*", da Legislação da Comissão Europeia. [9]

Nesta altura torna-se crítico haver processos de limpeza eficientes e consistentes assim como processos de fabrico validados. Muitos desenvolvimentos têm causado vários

impactos nos processos de limpeza nomeadamente o desenvolvimento de uma nova geração de medicamentos. Estes, assim como alguns já existentes, tendem a ser sempre mais potentes e devido a uma série de trágicas contaminações que ocorreram tiveram como consequência a lesão da vida a vários consumidores. [4] Sabe-se também que parte dos indivíduos são sensíveis a várias substâncias, sendo estes normalmente descritos como alergénios. Alguns estudos provam que cada vez mais a população tem tendência a desenvolver novas e maiores intolerâncias a certos produtos. [12]

Virtualmente, todos os aspetos de produção envolvem sempre qualquer tipo de limpeza, desde as primeiras etapas de formação das Substâncias Ativas (SA) até ao embalamento final da fórmula farmacêutica. [13]

Uma das vantagens de um equipamento de fabrico de produtos farmacêuticos é que poderá ser utilizado na produção de mais de um produto. Assim inadequados procedimentos de limpeza poderão resultar num produto adulterado devido a contaminações cruzadas, podendo levar às mais trágicas consequência no consumidor. [11] Se o equipamento é relativamente simples e as suas partes são facilmente acessíveis para inspeção, a adequação do procedimento de limpeza é geralmente determinado pela inspeção visual. Mas logo que os procedimentos do equipamento, assim como a sua operação se tornam mais complexos, não há dúvida que a inspeção visual se torna imprescindível e nunca suficiente, constituindo apenas uma pequena parte do processo de verificação. [13]

1.2.1. Contaminação dos Equipamentos

A contaminação de um produto ou material por um outro poderá por vezes permanecer indetetável porque as especificações finais do produto não exigem a análise para testar a presença do composto em questão. Mesmo que o teste pudesse ser feito, os contaminantes poderiam não estar distribuídos uniformemente, assim, a não ser que o produto fosse todo analisado, o contaminante permaneceria indetetável. [11].

Tendo por base a premissa de querer minimizar ao máximo a contaminação dos produtos produzidos, a melhor abordagem será em começar pela descrição de como os produtos ficam contaminados com uma breve descrição dos potenciais contaminantes. Numa breve referência pode-se abordar a adulteração como a condição em que o produto contém algum tipo de material que não seria suposto encontrar-se presente, não estando listado na

formulação do produto como um ingrediente. Deste modo, far-se-á uma descrição dos contaminantes considerados. [8]

- Contaminantes Físicos:

Em adição aos excipientes e SA's já esperados pelas operações realizadas regularmente em processos de indústrias farmacêuticas, muito outros materiais inesperados poderão contaminar os produtos produzidos. Neste incluem-se partes de outros excipientes e SA's que não entram na formulação, filamentos de escovas/pincéis, fibras de panos de limpeza, pequenos pedaços de borracha de luvas ou papel ou mesmo de metal. Mesmo argumentando que estes materiais são inertes, eles poderão causar problemas, dependendo da qualidade e da natureza tanto do produto como do contaminante.

- Resíduos de Agentes de Limpeza:

Algumas operações farmacêuticas poderão ter a necessidade do uso agentes tóxicos para limpeza de alguns resíduos de difícil remoção, podendo assim representar um grupo de contaminantes a ter em conta. Na maioria das operações farmacêuticas são usados agentes de limpeza com um baixo grau de toxicidade, criando assim a necessidade de usar detergentes o menos tóxicos possíveis mas com a capacidade de eliminar os contaminantes de forma equiparável à atuação de um agente de limpeza mais potente (os mais tóxicos). Seguindo esta base, todos os agentes higienizantes de solventes orgânicos passíveis de venda e com o objetivo de limpeza em indústrias farmacêuticas terão de passar por validações rigorosas, destacando o fim ao qual se destinam.

- Atividade Microbiana:

Outro potencial tipo de contaminação é aquele que resulta da contaminação microbiológica. Esta forma de contaminação é particularmente insidiosa e poder-se-á desenvolver a qualquer momento, mesmo que a limpeza que se tenha demonstrado efetiva e eficaz. O maior fator de contribuição é a armazenagem do equipamento em condições de humidade não controlada. Desta forma é proporcionado um ambiente bastante propício ao crescimento microbiano, tornando-se imprescindível identificar e controlar todas as condições de produção pela monitorização dos níveis indicadores microbiológicos.

- Resíduos de Substâncias Ativas:

Um dos perigos reais existentes nos produtos farmacêuticos é a contaminação cruzada de SA's. Se esta situação ocorre, o produto fica a conter várias substâncias ativas em vez de uma só e dependendo dos efeitos médicos, o contaminante poderá interferir na ação da SA própria do medicamento podendo aumentar (efeito sinérgico) ou bloquear (efeito antagonista) o seu poder; pode exercer um efeito totalmente diferente no medicamento em causa, podendo nem estar totalmente estudado sobre os seus efeitos numa determinada condição de doença ou só por si poderá causar alergias aos seus consumidores por estarem a ingerir algo que à partida pensam não se encontrar no medicamento que estão a consumir. Como exemplo, pode-se referir as pessoas que são alérgicas à penicilina.

1.3. Processo e Estratégia de Limpeza

Consoante o número de operações levadas a cabo numa dada instalação ou num equipamento para produzir um produto, mais complicado se tornará o processo da sua limpeza, pois o potencial de contaminação aumenta proporcionalmente. Tendo por base o referido, o principal objetivo é minimizar ao máximo o risco de contaminação, havendo a precaução de produzir determinados produtos farmacêuticos numa só instalação, resguardada das restantes. Este princípio encontra-se salvaguardado pela regulamentação em vigor, ditando que substâncias de elevado efeito alérgico como as penicilinas e as cefalosporinas têm de ser produzidas em instalações dedicadas. [8] Seguidamente, os processos de produção mais conservativos serão aqueles que têm de se encontrar em áreas ou instalações, em que a sua organização será formada de acordo com a separação de salas para grupos específicos de produtos. Nestes casos, as áreas estipuladas seriam especificamente para a produção de uma família de produtos, mas em que cada um destes grupos pode ser produzido em qualquer equipamento existente nesta área.

Outro fator que ajuda a definir a estratégia a tomar no processo de limpeza é o reconhecimento do tipo de situação de limpeza com os quais somos confrontados, tem em conta o que será produzido em seguida, no mesmo equipamento. [12] É de extrema importância analisar o processo de validação de limpeza no seu conjunto, de modo a determinar o que poderá ser contaminado e, conseqüentemente, prever o elemento de risco.

O processo de limpeza de um equipamento é ajustado de acordo com os seguintes fatores [8]:

- Tipo de equipamento (material e desenho);
- Tipo de excipientes na formulação;
- Solubilidade de SA's em água ou noutros solventes;
- Pontos Críticos do ponto de vista de limpeza do equipamento;
- Forma farmacêutica produzida;
- Agentes de limpeza disponíveis, eficazes, seguros (de baixa toxicidade), de características químicas adequadas, alguma capacidade de desinfecção, económicos, passíveis de ser quantitativos e com composição constante;
- Tempo necessário nas várias etapas do processo de limpeza;
- Temperaturas necessárias nas várias etapas do processo de limpeza;
- Processo de secagem;
- Mecânicos de limpeza (manual ou automático com diferentes tipos de ação: solubilização, emulsão, fricção, dispersão, hidrólise, oxidação...);
- Segurança dos operadores e equipamento;
- Recomendações dos fabricantes do equipamento;
- Condições de produção;
- Qualidade da água ou outros solventes;
- Nível de sujidade existente e grau de limpeza pretendida;
- Fatores ambientais e de recursos existentes;
- Utilização de materiais e equipamentos auxiliares;

Os processos de limpeza elaborados não deverão ter passos variáveis, mesmo sob condições manuais, devendo ser totalmente padronizadas e especificadas ao detalhe. Uma instrução de limpeza, associada à formação adequadas dos operadores que a realizam, resulta num resultado plenamente satisfatório de validação da limpeza, abarcando mais um passo para atingir os níveis de qualidade de excelência requeridos. [11] As instruções devem encontrar-se redigidas na forma dos documentos oficiais e codificados pelas empresas, em locais acessíveis para consulta de todos os operadores integrantes da operação,

especificando todos os passos, tempos, quantidades, concentrações, equipamentos e situações específicas às quais a instrução se adequa.

1.4. Validação de Limpeza

Várias abordagens de validação encontram-se descritos em inúmeros artigos, considerando a complexidade dos processos e dos equipamentos que neles intervêm, servindo como excelentes recursos para as mais variadas empresas. Em termos legais, documentos regulamentares dedicados à validação de limpeza em equipamentos farmacêuticos encontram-se nos capítulos 5, da Parte 1, Volume 4 e o Anexo 15 e 20 das “*Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*”, da Legislação da Comissão Europeia. [14]

Um procedimento de limpeza validado é definido como um procedimento onde a eficácia foi comprovada por um sistema documental, assegurando com um elevado grau de certeza, que o processo de limpeza de um equipamento garante um nível mínimo aceitável de contaminação pré-determinado, seja este físico, químico ou microbiológico.

A documentação da validação deverá incluir evidências de adequação dos materiais usados, do desempenho e da performance dos equipamentos usados no processo, a eficácia dos processos e da competência de todos os funcionários intervenientes. Um bom protocolo de validação determina como é que estas evidências serão obtidas e documentadas. [11] Será o meio de confirmação da reprodutibilidade e eficiência dos procedimentos tomados do final de cada lote fabricado num dado equipamento. Este programa de validação é desenhado de modo a conseguir demonstrar que os atributos de qualidade existentes nas instalações, utilitários e processos asseguram que estão plenamente funcionais e estão conformes com as regulamentações em vigor.

Para validar um procedimento de limpeza para um equipamento, são essenciais cinco elementos [8]:

- Um procedimento de limpeza específico para aplicação de cada peça de um equipamento, utilizado para produzir um determinado produto;
- Um procedimento que determine o nível de limpeza desejado;

- Um método de ensaio com uma sensibilidade adequada para o teste de determinação de níveis de SA's residuais;
- Um limite residual realístico e detetável para cada equipamento;
- Um protocolo, revisto e aprovado por pessoas devidamente formadas em áreas científicas e tecnológicas.

Um elemento crucial dos processos de validação é o documento onde se encontrem escritas detalhadamente as instruções técnicas de limpeza para cada peça, contendo suficiente informação para que cada operador possa reproduzir cada ato de limpeza. Estes procedimentos deverão ser verificados numa fase anterior, para assegurar que os passos estão a ser feitos de modo coerente e na correta sequência e para que possam ser então, documentados. Os procedimentos deverão indicar quais os materiais de limpeza a serem utilizados, como deverão ser preparados e diluídos, em que proporções, temperaturas e tempos de preparação e atuação, assim como todo o tipo de informações mencionadas pelo fabricante. [11] Cada procedimento de limpeza deverá ser específico para cada equipamento, indicando em que situações deverão de ser utilizados, tais como mudanças de lotes, mudanças de produtos, existência de tempos de espera em produções, armazenamento dos equipamentos e alternância entre passos de fabricação e de limpeza.

1.4.1. Plano Mestre de Validação

Quando o desenvolvimento do produto se encontra finalizado, o equipamento selecionado, os métodos analíticos foram validados e o relatório da atividade foi emitido, é necessário considerar a validação do processo da produção. É aconselhável desenvolver um Plano Mestre de Validações (PMV), de natureza generalizada ou específica. Este documento determina quem, o quê, como e quando as validações devem ser feitas. Um documento generalizado opta por determinar linhas de orientação gerais para a validação, remetendo para planos de validação adjacentes, elaborados de acordo com os produtos que são produzidos num dado equipamento e numa área específica. Não existem linhas regulatórias sobre a abordagem e elaboração dos PMV, porém desde que bem organizados e estruturados, podem antes conduzir a bons resultados. [12] A existência do PMV é uma garantia que assegura que os processos serão validados da maneira mais eficiente e comprovada. Podem e devem ser revistos sempre que alguma alteração o justifique, tais

como introdução de novos produtos na cadeia de fabrico, novos equipamentos, agentes de limpeza entre outros.

Os elementos encontrados num PMV irão depender do objetivo, estratégia de abordagem, limpezas das áreas analisadas, análise de risco para seleção de equipamentos e produtos para a validação de limpeza, métodos analíticos validados, abordagem de limites críticos, calendarização de atividades, revisão e aprovação do processo, qualificação de equipamentos, validação de sistemas informáticos de controlo automático de lavagens, formação de pessoal de produção e laboratórios e possíveis documentos relacionados.

1.4.2. Análise de Risco para Determinação dos “Piores-Casos”

1.4.2.1. Agrupamento de Equipamentos:

Uma das estratégias que poderá ser adotada é o agrupamento de equipamentos tendo por base a mesma Instrução Técnica de Limpeza (ITL) ou semelhante (uso do mesmo detergente de limpeza e/ou operações idênticas). Estes agrupamentos estabelecidos são igualmente baseados em alguns outros parâmetros equivalentes entre os equipamentos, tais como as suas funções, produção dos mesmos produtos (o mais comum), geometrias, conformação de componentes, modo de funcionamento assim como os seus materiais de construção.

Dado que a validação de todos os equipamento em utilização seria um processo muito moroso e de elevados custos, dever-se-á selecionar com base numa avaliação de risco, um equipamento representativo de cada grupo, constituindo assim um Centro de Validação ou Equipamento “Pior-Caso”. Poderá ainda haver um único equipamento, representante dele próprio, por simplesmente ter características únicas e que neste caso seria validado separadamente visto não haver outro equipamento que o possa representar. [13]

Neste sentido, determina-se assim o Pior-Caso para cada grupo de equipamentos e conseqüentemente, o mesmo foi feito para o grupo de produtos produzidos nesse mesmo equipamento, tendo por base uma ferramenta de análise de risco.

1.4.2.2. Seleção do Equipamento “Pior-Caso”:

A avaliação do Equipamento “Pior-Caso” teve por base a frequência de produção, em que o mais utilizado e com maior variedade de produtos é o escolhido em relação a outro que só é

usado esporadicamente. Também poder-se-á ter em conta outros fatores tais como a conformação das várias partes e peças constituintes e o tipo de materiais de construção. Em cada grupo, o equipamento que irá ser considerado como Pior-Caso será aquele que revelar ter características de geometria e *design* que mais dificultam uma limpeza eficaz, podendo ser especificado como exemplo os materiais de construção com maior atrito, protuberâncias e depressões nas superfícies, junções de tubagens e encaixes, cantos pouco arredondados, zonas de difícil acesso e outros fatores que dificultem qualquer ação de remoção da sujidade. [15] Desta forma, se o 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.

1.4.2.3. Seleção do Produto “Pior-Caso” A:

Atendendo ao facto de que os equipamentos de produção farmacêutica têm muitas vezes a faculdade de ser utilizados para a produção de vários produtos, cabe aos técnicos determinarem um novo Pior-Caso (nesta situação Pior-Caso A) de entre todos os produtos em contacto com o equipamento. Ter-se-á de ter em conta que a SA de cada produto, só deverá existir para o qual foi destinado a ser produzido e não em outro que possua uma SA diferente. Assim, através da análise dos vários produtos fabricados num mesmo equipamento, tendo sido este determinado como o Pior-Caso de um conjunto de equipamentos, avaliam-se os seguintes fatores [8]:

- Solubilidade das (SA's) em água ($\text{g}_{\text{solute}} / 100\text{mL}_{\text{água}}$);
- Forma galénica (líquido, sólido, pastoso, características dos excipientes...);
- Concentração das substâncias ativas na formulação;
- Dificuldade de remoção e aderência (histórico e experiência de operadores);
- Frequência de produção;
- Condições de produção (tipos de agitação, temperaturas...);
- Caracteres organoléticos e toxicidade dos produtos.

Através da comparação e interação destes fatores mencionados, seleciona-se o produto que deve ser submetido ao estudo por apresentar mais dificuldades à sua remoção.

1.4.2.4. Seleção do Produto “Pior-Caso” B:

Para fins de cálculos de concentração do Limite Analítico no teste de determinação de resíduos para a substância ativa, avalia-se, pela análise do tamanho dos lotes produzidos, qual o lote produzido de menor dimensão. [8] Deste modo, temos em conta o produto que predispõe uma maior probabilidade de contaminação por parte do Produto Pior-Caso A e conseqüentemente uma maior manifestação de danos para a saúde caso fosse consumido contaminado.

1.4.2. Protocolo de Validação de Limpeza

Os protocolos de validação de limpeza devem ser aprovados e executados de acordo com as instruções técnicas de limpeza usadas nos processos. Deverá começar por especificar qual o objetivo a que o protocolo se propõe, definindo um resumo geral dos dados necessários a saber, tais como nomes de equipamentos, localização, o que está a ser alvo de validação e quaisquer outras informações que sejam relevantes e indispensáveis para a execução de uma validação com sucesso [12].

A secção da amostragem e das metodologias devem incluir detalhadamente as técnicas de amostragem assim como todos os procedimentos analíticos a serem usados na análise de amostras. Deve ser especificado em quais laboratórios estas análises serão efetuadas assim como todas as precauções adicionais que devem ser tomadas de modo a não colocar o processo de validação em causa. [11] Os vários métodos utilizados para validação da limpeza possuem vários níveis relativos de fiabilidade da limpeza assim como critérios de aceitação pré-definidos.

1.4.3. Testes de Validação:

Os ensaios/testes realizados para determinação do grau de limpeza de um dado equipamento terão de ser realizados após ter sido efetuada uma limpeza de mudança de produto (depois da produção do designado produto Pior-Caso A) e normalmente têm por base uma inspeção visual, determinação de resíduos de agentes de limpeza, atividade microbiana e determinação de teor de resíduos de SA's. Estas análises serão abordadas mais detalhadamente em seguida.

Antes da realização dos testes, deve haver seleção dos pontos críticos para amostragem. Para os três últimos testes serem realizados, o técnico deverá de fazer antecipadamente uma inspeção detalhada ao equipamento, em que através de uma análise visual cuidada do *design* e com base em entrevistas aos operadores, determina quais os Pontos Críticos a amostrar. Estes serão aqueles que mostram uma maior probabilidade de acumulação de sujidade assim como uma acessibilidade mais complicada para sua limpeza e deverão de ser indicados através de esquemas ou fotografias assinaladas por forma a não deixar quaisquer dúvidas aonde amostrar.

1.4.3.1. Inspeção Visual:

Uma análise direta do equipamento, por observação das várias partes do equipamento que contactam diretamente com o produto, da sua localização e identificação de possíveis falhas de processo numa fase inicial, determina o avanço no processo da validação. Trata-se de um método de deteção imediato e de baixo custo. Por norma, esta será sempre a primeira avaliação a ser feita, sendo que o processo de validação só prosseguirá caso não sejam encontradas quaisquer partículas de algum tipo de sujidade nos equipamentos analisados. [16] Os resíduos num equipamento podem ser visíveis com uma sensibilidade de cerca de $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, [13] podendo ser melhorada com a utilização de lanterna ou em casos de resíduos fortemente coloridos. É um procedimento de natureza qualitativa e subjetiva, dependendo do inspetor e do item observado.

Os restantes testes a serem efetuados após a inspeção visual, serão realizados por amostragens próprias a cada teste (amostragem direta ou indireta), sendo que por cada equipamento, o tipo de amostragem poderá ser modificado e adequado devido aos diferentes tipos de *design*, componentes e matérias de construção inerentes a cada um. Os pontos de amostragem microbiológica, de resíduos de agentes de limpeza e de SA, não deverão ser os mesmos, assegurando que os pontos críticos a analisar não sofreram ainda nenhum contacto superficial com qualquer tipo de material ou solução após a produção.

1.4.3.2. Resíduos de Agentes de Limpeza:

A determinação de resíduos de agentes de limpeza assegura que durante ou após a limpeza de uma superfície existem contaminantes de origem detergente ou outro agente de limpeza. O valor poderá ser determinado por pesquisa de *Total Organic Carbon (TOC)*, em que a

quantidade total de carbono num composto orgânico é frequentemente usado como um indicador da qualidade da água ou da limpeza de equipamentos de produção farmacêutica. A técnica baseia-se na determinação da quantidade carbono por acidificação da amostra sob atmosfera de azoto ou hélio, em que é removido o carbono inorgânico, deixando somente as fontes orgânicas para determinação. [17] Como citado em literatura, é tido em conta por defeito, um limite aceitável de 10ppm, mas sempre que necessário poder-se-á utilizar o Limite Analítico (LA) proveniente dos cálculos apresentados para as SA's. [19] A amostragem, como a própria técnica indica, deve corresponder a uma toma de água com baixo teor de carbono orgânico, que tenha entrado em contacto com as superfícies a amostrar por forma a ser analisada.

1.4.3.3. Atividade Microbiana:

A determinação da contaminação microbiológica vai permitir avaliar qual a atividade da flora microbiana remanescente após a limpeza do equipamento assim como o nível da sua proliferação e contaminação externa passado um período tempo. Dever-se-á ter sempre em conta as condições normais de “armazenamento” e repouso do equipamento, ambiente circundante ou mesmo possíveis atividades que possam ser realizadas ao redor e que de alguma maneira influenciem e façam exceder limites pré-definidos para este parâmetro. Estas situações podem ser salvaguardadas pela determinação da validade da limpeza em que se garante que passado um período de tempo o equipamento se encontra aproximadamente com a mesma carga microbiana, não excedendo os limites estipulados, aquando a avaliação microbiológica feita logo após a sua limpeza.

A amostragem poderá ser direta, através da utilização de placas de contacto contendo um meio de cultivo em agar próprio para desenvolvimento, com um diâmetro específico pré-definido relacionado com as classes das áreas limpas em que determina, por exemplo, que para placas de contacto de 55mm de diâmetro é recomendado um limite de <1UFC/placa (Unidades Formadoras de Colónia por Placa) para a classe A, <5 UFC/placa para a classe B, <25 UFC/placa para a classe C e <50 UFC/placa para a classe D (classificação de salas limpas de acordo com a EN ISO 14644-1). [18] Caso as superfícies em análise não permitam o contacto das placas, poder-se-á optar por uma abordagem de amostragem indireta, recorrendo ao uso de soluções próprias ou zaragatoas para a amostragem microbiológicas, como uma solução salina a 0,9%, solução de Ringer ou mesmo solução de tampão fosfato

pH5,0 e usar técnicas clássicas de microbiologia como o espalhamento, incorporação ou filtração por membranas em placas de Petri com um meio de cultivo microbiológico em agar para crescimento total de microrganismos. Em caso de necessidade, as colônias desenvolvidas poderão ser repicadas com o objetivo de serem identificadas pelos meios necessários. Um dos critérios é a ausência de microrganismos patogênicos como a *Salmonella spp*, sendo que as colônias deverão de ser identificadas para localizar as suas origens e eliminar potenciais fontes. [18]

1.4.3.4. Resíduos de Substância Ativa:

A determinação de resíduos de SA é um dos pontos cruciais na validação de limpeza farmacêutica, pois reside numa potencial contaminação de uma SA de um medicamento em outro diferente. A sua existência poderá comprometer totalmente o efeito esperado do fármaco contaminado, levando à possibilidade de comprometer a saúde do paciente. [16]

A amostragem poderá ser feita por zaragatoas ou por solventes de lavagem. A amostragem por zaragatoa é aconselhada quando existem pontos críticos do equipamento de difícil amostragem, embora a recolha de amostras nos sítios onde não há alcance da extensão da zaragatoa em linha com o braço ou com outro utensílio indicado para o propósito. Em alternativa poder-se-á optar por “varrer” uma determinada superfície/área com um volume de vários tipos de solventes, previamente calculado, sendo estes também utilizados na recuperação da substância a analisar nas técnicas de esfregaço; todos eles poderão ser utilizados desde que de acordo com a metodologia e áreas de amostragem já anteriormente analisadas em validação do método analítico.

A sua análise poder ser efetuada utilizando técnicas de deteção, separação e quantificação de substâncias. Uma das mais utilizadas é a Cromatografia Líquida de Alta Pressão (*HPLC-High Pressure Liquid Chromatography*) em que através da análise comparativa de soluções padrão das substâncias a pesquisar com as soluções amostra, pode-se-á concluir sobre a existência de substâncias ativas nas superfícies amostradas.

É nesta fase que se tem em conta a conjugação do Pior-Caso de Produto A com o Produto B, anteriormente determinados, analisando o potencial resíduo do Produto A deixado num determinado equipamento, que possa contaminar o próximo Produto B, produzido nesse

mesmo equipamento. Torna-se assim necessário determinar os limites e critérios de aceitação da SA que poderá estar presente após uma limpeza, podendo ser calculado através de matrizes específicas. Se se verificar que o limite de quantificação do método é superior ao critério de aceitação calculado, dever-se-á ponderar um método mais sensível; caso não seja possível, a hipótese de se utilizar um equipamento dedicado para o fabrico do produto em causa deverá de ser ponderada.

A. Cálculo do Limite Analítico da SA

Não existem limites regulamentares e oficialmente fixados de resíduo de SA's, sendo usualmente tidos por base os trabalhos desenvolvidos mais citados na literatura [19]. A determinação do Limite Analítico é efetuado através de cálculos apresentados a seguir.

A1. Limite de Resíduo Aceitável (LRA):

O cálculo do Limite de Resíduo Aceitável estabelece qual a quantidade máxima da SA do Produto A que se pode encontrar residualmente num Produto B, sendo que a sua determinação poderá ser baseada na dose ou toxicidade da SA. Quando as SA's envolvidas são de uso bem conhecido e caracterizado em termos clínicos, o LRA deverá de ser calculado tendo em conta dados terapêuticos, nomeadamente na posologia que indicará qual a Mínima Dose Diária (mDd) da SA do Produto A e a Máxima Dose Diária (MDd) do Produto B. [12] Estes valores devem ser expressos na mesma unidade, em mg ou µg e, L ou mL para formas sólidas ou líquidas, respetivamente. Também terá ser aplicado um Fator de Segurança (FS), dependendo da forma farmacêutica em questão, sendo que para formas tópicas, orais, injetáveis ou oftálmicas se adotam valores de 0,01, 0,001, 0,0001. A fórmula a ser aplicada é a seguinte [16]:

$$(A1) \quad LRA = \frac{FS \times mDd \text{ de A}}{MDd \text{ de B}}$$

Quando as substâncias em estudo não possuem informação disponível sobre as suas dosagens, (p.e. medicamentos em investigação), o LRA deverá de ser analisado sob o ponto de vista do Consumo Aceitável Diário (ADI- *Acceptable Daily Intake*) expresso em mg/dia ou µg/dia, que representa o efeito tóxico da substância no corpo. Esta análise poderá ser feita através de dois pontos de vista: com auxílio da Dose Letal em 50% de animais numa população (LD50- *Letal Dosis in 50%* e expresso em mg/Kg ou µg/Kg), ou com Nível de

Efeito não Observado (NOEL- *No Observable Effect Level*), expresso nas mesmas unidades). [16]

Na abordagem, a determinação do ADI é efetuado através da equação A1.1, onde é necessário converter a toxicidade para a natureza Humana através de um Fator de Conversão (F) entre espécies já anteriormente estudado e o Peso mínimo normal aproximado do corpo humano adulto (Pm, utilizando-se 50 ou 60Kg). Será assim determinado pela seguinte fórmula [16]:

$$(A1.1) \quad ADI = LD50 \times Pm \times F$$

De acordo com a segunda abordagem (A1.2), o ADI será determinado pelo peso de um adulto mas agora com o auxílio do Fator de Segurança (FS), que irá depender da via de administração, e a sua fórmula é a seguinte [16]:

$$(A1.2) \quad ADI = NOEL \times P \times FS$$

Após o cálculo do ADI, determina-se o valor de LRA [14]:

$$(A1.3) \quad LRA = \frac{ADI \text{ de } A}{MDd \text{ de } B}$$

Se o valor de LRA obtido for superior a 10 µg/g, deverá de ser utilizado o valor de 10 µg/g para prosseguir com os cálculos. [16]

A2. Limite Residual de Superfície (LRS):

O próximo passo será a determinação do Limite Residual de Superfície, visto que o que está em estudo é a limpeza de um equipamento. Será indispensável a avaliação da área de Superfície de Contato do Equipamento com o Produto (SCEP, expresso em mm² ou cm²) assim como o Tamanho do Lote (TL, em g ou Kg) do Produto B. Chega-se então à fórmula [16]:

$$(A2) \quad LRS = \frac{LRA \times TL}{SCEP}$$

A3. Limite Analítico (LA):

Finalmente chega-se ao cálculo do Limite Analítico, que irá definir quais os limites que em termos analíticos vão ser quantificados. Para cálculo do LA, recorre-se então a uma Área de Superfície de Amostragem (ASA e expressa em mm² ou cm²), ao Volume de Solvente (VS, em mL) utilizado na extração da substância da zaratoga e o Fator de Recuperação (FR) estudado.

A amostragem por solvente de lavagem é idêntico ao descrito anteriormente, mas tendo como diferença a utilização de um solvente como meio de recolha da substância a amostrar, que passa por uma determinada área de modo a arrasta-la. A sua metodologia poderá ser efetuada de diversos modos, desde que devidamente validada método analítico.

Assim, para o seu cálculo apenas mudam as designações, em que ASA passa para Área de Superfície de Lavagem (ASL), e o VS fica em Volume de Lavagem (VL) [16].

$$(A3) \quad LA = \frac{LRS \times ASA \times FR}{VS} \quad \text{ou} \quad LA = \frac{LRS \times ASL \times FR}{VL}$$

O valor de LA deverá de ser apropriado à situação de limpeza (prático), determinado por alguma técnica analítica (verificável) e possível de cumprir (alcançável).

1.4.4. Aspetos Gerais da Validação de Limpeza

A validação só estará completa, assim que tiverem sido efetuados todos os testes a pelo menos 3 lotes após a introdução de uma nova SA e que em nenhum deles se tenha obtido um resultado que tenha ultrapassado as especificações e limites analíticos determinados. [13]

Sempre que possível, as amostras recolhidas para cada um dos testes a realizar, deverão de ser analisadas no mesmo dia. Um dos lotes deverá ser amostrado com uma diferença de dois dias no mínimo entre a limpeza e a amostragem, pois só desta maneira se conseguirá determinar a validade de limpeza. Deve-se também criar uma situação de pior condição de limpeza em que o equipamento deve só ser limpo após 24 horas depois da produção. Para casos excecionais, e sempre que se justificar, as amostragens poderão ser feitas separadamente, para cada um dos testes, desde que a sua alteração não afete os resultados. [15]

A inspeção visual terá de ser realizada antes de todos os tipos de amostragens, e a determinação de resíduos de SA terá de ser obrigatoriamente após a produção do Produto Pior-Caso A determinado, pois a existência da SA deste produto determina inevitavelmente a viabilidade dos resultados dos obtidos. A determinação da atividade microbiológica bem como a análise de resíduos de agentes de limpeza poderão ser determinados depois de uma limpeza de “mudança de produto” e após a produção de outro produto que não o Pior-Caso

A, visto que a inexistência de resíduos de SA não irá interferir com os resultados final destas análises.

Os protocolos e relatórios devem conter um código interno de empresa, a versão, data e referência a versões anteriores. A verificação, avaliação e aprovação do protocolo e relatório devem ser feitos e devidamente assinados pelos responsáveis que integram os setores intervenientes no processo de validação.

1.5. Considerações Iniciais do Trabalho Realizado

Todas as linhas gerais de orientação e procedimentos realizados tiveram por base o Plano Mestre de Validação de Limpeza 2010-2014 dos laboratórios Atral, assim como todos os protocolos utilizados oficialmente em laboratório e relatórios de validação de métodos de quantificação das substâncias ativas analisadas nas amostras da validação de limpeza de equipamentos. Desta forma assegurou-se a vinculação à política de validações de limpeza e métodos instaurados pela empresa, tal como a toda a legislação em vigor obrigatória para as condições de fabrico farmacêutico regulados pela EMEA e o INFARMED.

Foram propostos trabalhos de validações de limpeza para os grupos dos misturadores em bin, câmaras de pesagem, máquinas de revestimento de comprimidos, agitadores em hélice e granuladores a húmido. Também foi proposta a revalidação de equipamentos anteriormente já validados, nomeadamente a uma blisteradora, um misturador bicónico, uma máquina de comprimir e uma compactadora.

Para a validação dos equipamentos foi realizada inicialmente uma análise pré-amostragem em que foram estudados todos os grupos de equipamentos de produção. Desenvolveu-se uma análise de risco para determinação dos equipamentos e seus produtos a validar, tendo sido estes considerados como os Piores-Casos. Estabeleceram-se os pontos críticos a amostrar de cada equipamento e quais os limites analíticos para cada teste específico de validação. Os testes realizados foram a inspeção visual, análise de resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e análise de resíduos de substância ativa.

Na revalidação de equipamentos, não se realizou esta análise pré-amostragem visto já ter sido feita aquando a sua validação de limpeza. Desta forma indicaram-se os dados necessários e já existentes da análise feita pelo setor GQ da Atral. A avaliação do ponto de situação da validação de limpeza destes equipamentos foi realizada com uma só amostragem (se suficiente) para cada equipamento, seguindo os protocolos já existentes.

Foram elaborados protocolos para todos os equipamentos propostos à validação de limpeza, mas só serão apresentadas as análises de pré-amostragem dos equipamentos em que a sua validação de limpeza foi realizada na íntegra. O mesmo se aplica aos equipamentos propostos à revalidação de limpeza em que foram integrados nesta análise apenas com a indicação dos dados que se teve em conta para a realização das amostragens e testes.

Para validação de limpeza, a análise pré-amostragem foi realizada para os grupos de:

- **Misturadores em bin**
- **Câmaras de pesagem**
- **Máquinas de revestimento de comprimidos**

Para revalidação de limpeza, são apresentados os resultados da análise pré-amostragem das validações já realizadas dos equipamentos:

- **Compactadora**
- **Blisteradora**
- **Máquina de comprimir**
- **Misturador bicónico**

Introdução

2. Análise Pré-Amostragem

2.1. Análise de risco para determinação dos Piores-Casos

A análise de risco consistiu na multiplicação de índices de risco associados a diversos parâmetros que levaram à determinação dos Piores-Casos dos equipamentos e produtos A. Por razões de sigilo empresarial, não serão apresentadas as tabelas com as informações dos produtos fabricados que tiveram por base a avaliação de risco realizada, marcas dos equipamentos em análise ou outros dados intrínsecos à produção. Serão apenas indicadas as informações indispensáveis ao trabalho.

2.1.1. Parâmetros e Índices de Risco Estabelecidos

- Equipamento Pior-Caso:

Tabela 2.1- Índices de risco para a especificidade do equipamento

Especificidade do equipamento	Índice de risco
Sem contacto com substâncias ativas	1
Equivalente a outros em função e ITL	2
Novo	3
Único	4

Tabela 2.2- Índices de risco para o grau de utilização do equipamento

Grau de utilização (a)	Índice de risco
Nenhum/inativo	1
Baixa ($\leq 30\%$)	2
Média (31%-70%)	3
Alta ($>71\%$)	4

Legenda:

(a) 100% corresponde a oito horas diárias, cinco dias por semana, 52 semanas num ano.

Tabela 2.3- Índices de risco para a quantidade de produtos diferentes produzidos por equipamento

Quantidade de produtos produzidos	Índice de risco
Nenhum/inativo	1
Baixa (≤ 3)	2
Média (4-8)	3
Alta (>8)	4

- Produto Pior-Caso A

Tabela 2.4- Índices de risco de concentração de substância ativa no produto

Concentração de SA	Índice de risco
Sem substância ativa	1
Concentração baixo(≤30%)	2
Concentração média (31%-70%)	3
Concentração alta (>71%)	4

Tabela 2.5- Índices de risco de solubilidade em água da SA do produto

Solubilidade	Índice de risco
Muito solúvel (>100g/L)	1
Solúvel (10g/L-100g/L)	2
Pouco solúvel (1g/L-10g/L)	3
Insolúvel/ muito pouco solúvel (<1g/L)	4

Tabela 2.6- Índices de risco de frequência de produção do produto (nº de lotes/ano)

Frequência de produção	Índice de risco
Sem produção	1
Frequência baixa (<3 lotes)	2
Frequência média (3-15)	3
Frequência alta (>15)	4

Tabela 2.7- Índices de risco de toxicidade do produto

Toxicidade	Índice de risco
Sem toxicidade	1
Baixa (>5000mg/Kg)	2
Média (5000mg/Kg-600gm/Kg)	3
Alta (<600mg/kg)	4

Tabela 2.8- Índices de risco de dificuldade de remoção do produto

Dificuldade de remoção	Índice de risco
Sem dificuldade	1
Fácil de remover	2
Dificuldade média	3
Difícil de remover	4

- Produto Pior-Caso B

Será designado o produto como Pior-Caso B, aquele que apresentar a menor dimensão de lote, em Kg.

2.1.2. Determinação dos Equipamentos Pior-Caso e Produtos Pior-Caso A e B

- Misturadores em Bin

De momento, só existe um único misturador em bin e está situado no setor FSO2-UP. Este equipamento possui uma ITL que não é aplicada a mais nenhum equipamento, sendo a sua conformação e *design* de caráter único.

Tabela 2.9- Determinação do equipamento Pior-Caso para os misturadores em bin

Parâmetro	Especificidade do equipamento	Grau de produtividade	Quantidade de produtos produzidos	Índice de risco
Misturador em bin do FSO2-UP	4	4	4	64
<p>Equipamento a Validar: Misturador em bin do FSO2-UP (Índice de Risco: 64)</p> <p>Justificação: Dado ser o único equipamento com as características específicas de um misturador em bin, com ITL e design distintos dos restantes equipamentos, a sua validação é obrigatória.</p>				

Determinação do produto Pior-Caso A, produzido nos últimos dois anos no misturador em bin do FSO2-UP (Anexo 1):

-Produto a validar (Produto Pior-Caso A): Cipamox 500mg ou Cipamox 1g e Betamox Plus 1g (Índice de Risco: 288)

O produto a validar é o Cipamox 500mg, que apesar de apresentar o mesmo nível de risco que Cipamox 1g e Betamox Plus 1g, é o que apresenta a maior concentração de amoxicilina triidratada. No entanto, como a produção de Cipamox 1g e Betamox Plus 1g é também feita com maior frequência, poderão ser utilizados como Pior-Casos para validação do misturador em bin do FSO2-UP, pois a principal SA é a mesma.

-Produto Pior-Caso B considerado: O lote com menores dimensões corresponde ao Penamox Vet 25 + 6,25mg/mL – 30 mL, com 24000g.

Tabela 2.10- Resumo da análise de risco dos misturadores em bin

Equipamento a validar	Pior-Caso	
	A	B
Misturador em bin do FSO2-UP	Cipamox 500mg, ou Cipamox 1g e Betamox Plus 1g.	Penamox Vet 25 + 6,25mg/mL – 30 mL

- Câmaras de Pesagem

Tabela 2.11- Identificação das câmaras de pesagem

Setor	Identificação da câmara de pesagem
FLP	A
FSO1	1A
FSO1	1B
FSO2-UP	2A
FSO2-UP	2B
FSO3	IA

Todas as câmaras de pesagem apresentam disposições idênticas dos seus elementos constituintes (câmara de fluxo laminar vertical, balança de mesa, registador de mesa, balança de prato assente no chão) e são higienizadas de acordo com a mesma ITL.

Tabela 2.12- Determinação dos equipamentos Pior-Caso para o grupo das câmaras de pesagem

Parâmetro	Especificidade do equipamento	Grau de produtividade	Quantidade de produtos produzidos	Índice de risco
A	2	3	3	18
1A	2	4	4	32
1B	2	4	4	32
2A	2	4	3	24
2B	2	4	3	24
IA	2	3	3	18

Área a Validar: Câmara de pesagem 1A e 1B do FSO1 (Índice de Risco: 32)

Justificação: Deverão ser validadas as câmaras de pesagem do FSO1 pois é nestas que se verifica uma pesagem de maior diversidade de produtos e um maior tempo de utilização. Dado que a ITL aplicada é igual às duas, a validação poderá ser feita em qualquer uma, conforme a disponibilidade da produção.

Determinação do produto Pior-Caso A, pesado nos últimos cinco anos nas câmaras de pesagem 1A e 1B do setor FSO1 (Anexo 2):

-Produto a Validar (Produto Pior-Caso A): Amizal 45mg (Índice de Risco: 256)

Apesar do Amizal 45mg não ser o produto com maior concentração de substância ativa, é um dos mais produzidos, possui uma baixa solubilidade e é descrito pelos operadores como o mais complicado de remover.

-Produto Pior-Caso B considerado: O lote com menores dimensões corresponde ao Penamox vet 50 + 12,5mg, com 15000g. Apesar deste lote não ser pesado nas câmaras de pesagem do setor FSO1, é o menor lote produzido entre todas as câmaras de pesagem, sendo que será considerado para efeito de cálculos.

Tabela 2.13- Resumo da análise de risco das câmaras de pesagem

Equipamento a validar	Pior-Caso	
Câmara de Pesagem do FSO1	A	B
	Amizal 45mg	Penamox vet 50 + 12,5mg

- Máquinas de Revestimento de Comprimidos

No setor FSO1 só existe uma máquina de revestimento de comprimidos, e está a ser utilizada relativamente há pouco tempo. A sua ITL só é aplicada às suas funções e não existe nenhuma outra máquina idêntica a esta.

Tabela 2.14- Determinação do equipamento Pior-Caso para as máquinas de revestimento de comprimidos

Parâmetro	Especificidade do equipamento	Grau de produtividade	Quantidade de produtos produzidos	Índice de risco
Máquina de Revestimento de comprimidos do FSO1	4	4	3	48
Equipamento a Validar: Máquina de revestimento (MR) de comprimidos do FSO1 (Índice de Risco: 48)				
Justificação: Dado ser equipamento único automático de revestimento de comprimidos, com utilização recente e ITL destinta dos restantes equipamentos, terá de ser validado obrigatoriamente.				

Análise Pré-Amostragem

Determinação do Produto Pior-Caso A, revestido nos últimos dois anos na máquina de revestimento de comprimidos (Anexo 3):

-Produto a Validar (Produto Pior-Caso A): Amizal 45mg (Índice de Risco: 256)

Apesar do Amizal 45mg não ser o produto com maior concentração de substância ativa, é um dos mais produzidos. Possui uma baixa solubilidade e é descrito pelos operadores como o mais complicado de remover aquando a aplicação da ITL.

-Produto Pior-Caso B considerado: O lote com menores dimensões corresponde ao Stacer 150mg, com 32000g.

Tabela 2.15- Resumo da análise de risco das máquinas de revestimento

Equipamento a validar	Pior-Caso	
Máquina de revestimento do FSO1	A	B
	Amizal 45mg	Stacer 150mg

2.2. Breve descrição dos equipamentos a validar e respetivas instruções técnicas de limpeza

- Misturador em bin do FSO2-UP

O misturador em bin encontra-se no setor FSO2-UP e está acoplado a uma coluna elevatória que possui um braço giratório e permite a rotação do misturador. Os pós são transportados de vários recipientes, pelo transportador de pós a vácuo e dão entrada no misturador pela abertura superior. Após a adição de todos os produtos, o misturador é devidamente fechado e dá-se início à sua mistura, sendo que a coluna de elevação, eleva o misturador a uma altura mínima necessária para segurança da sua rotação.



Figura 2.1- Misturador em bin do FSO2-UP

A instrução técnica de limpeza que correspondente à “mudança de produto” baseia-se inicialmente em enxaguar o misturador com água quente; enche-se cerca de 1/5 da capacidade com cerca de 100L de água quente e 330mL de detergente neutro, contendo na sua composição 5 a 15% de tensoativos aniónicos, 5% de tensoativos não iónicos, agentes acondicionadores e excipientes. Roda-se o misturador durante 15 minutos a 15rpm e leva-se para a sala de lavagem. Na zona de escoamento de água, limpa-se o exterior do misturador com um pano e abre-se lentamente válvula de descarga para escoar a solução de lavagem; retira-se a tampa superior e enxagua-se com água quente por forma a eliminar todo o detergente. Desmonta-se a válvula de descarga, lavando-a à parte e limpando-se de seguida o exterior do misturador do mesmo modo. Faz-se uma última passagem com água

purificada, e deixa-se todos os componentes a secar na zona da secagem com insuflação de ar quente filtrado. [23]

- Câmaras de pesagem 1A e 1B do FSO1

A zona a validar são as câmaras de pesagem 1A e 1B localizadas no setor FSO1 e têm como principal função a pesagem das substâncias ativas e excipientes necessários à produção dos lotes dos produtos farmacêuticos. Esta zona é composta por uma balança analítica de bancada, balança de prato de pesagem assente no chão (para pesagem de grande volumes), um registador de dados, uma bancada de apoio, tomadas, fluxo laminar, grelha de extração de ar e lamelas para resguardo da zona.



Figura 2.2- Câmara de pesagem do FSO1

A instrução técnica de limpeza correspondente à “mudança de produto” inicia-se aspirando a sala e a câmara de pesagem. Prepara-se na sala de lavagem uma solução de detergente neutro, contendo na sua composição 5 a 15% de tensoativos aniónicos, 5% de tensoativos não iónicos, agentes acondicionadores e excipientes, diluindo 20ml de detergente em 20L de água quente. Com um pano adequado embebido na solução detergente e um utensilio próprio e extensível, passa-se o teto da câmara de pesagem e sala, lavando-o de seguida

com água quente. O mesmo procedimento é aplicado às paredes, lamelas, pratos das balanças e bancada de apoio. Desmonta-se a grelha, levando-se para a sala de lavagem e lava-se com o mesmo detergente preparado e no final, passam-se todas as superfícies por água. A balança deverá ser limpa com um pano adequado embebido em água quente. No final lava-se o chão com a solução detergente sendo que se necessário, dever-se-á de preparar uma nova solução diluindo 20mL de detergente e 200mL de lixívia em 20L de água quente. Retira-se o detergente do chão com água quente e no final, passam-se todas as superfícies com água purificada. [23]

- Máquina de revestimento de comprimidos do FSO1

A máquina de revestimento de comprimidos está localizada no setor FSO1 e tem como objetivo revestir comprimidos através de um sistema de pulverização de alta pressão. Os comprimidos são colocados num tambor rotativo fechado hermeticamente funcionando com pressão negativa, enquanto a aplicação da solução de revestimento é aplicada através de pistolas pulverizadoras. Os comprimidos são secos através da deslocação de ar quente que atravessa o próprio tambor.



Figura 2.3- Máquina de revestimento de comprimidos do FSO1

A instrução técnica de limpeza correspondente à “mudança de produto” inicia-se com a abertura da torneira de esgoto situada na lateral direita da máquina, seguindo-se da abertura da torneira de água, situada na parte de trás da máquina. Retira-se a tampa da lateral direita da máquina e remove-se a tampa do ralo. Liga-se o comando geral, o aquecimento e a movimentação da bacia e interrompe-se o processo apenas quando a água da lavagem estiver limpa. Fecha-se a torneira de água, torneira de esgoto e ralo. Com o aquecimento e a movimentação da bacia ainda ligados, liga-se a insuflação e a exaustão para promover a secagem da bacia. Efetua-se uma pré-secagem com um pano limpo e quando a bacia estiver seca, desliga-se a máquina. [23]

- Revalidação de equipamentos

Os equipamentos já validados e propostos a uma revalidação encontram-se todos no setor FSO1, sendo estes a blisteradora, que acondiciona comprimidos, drageias ou cápsulas; um misturador bicónico que tem por função a mistura dos vários componentes da formulação de cada produto; a máquina de comprimir que comprime os pós da mistura do produto na forma de comprimidos e a compactadora promove a compactação dos pós para redução do seu volume (granulação a seco).

As instruções técnicas de limpeza destes equipamentos de um modo geral são baseadas inicialmente numa remoção da maior parte dos pós por aspiração ou passagem de água pelo equipamento e suas partes já desmontadas. De seguida são lavados com uma solução detergente ou só por água quente e no final, o detergente em excesso é removido com água quente e passa-se por água desmineralizada ou álcool a 96%. [23]

2.3. Determinação de Pontos Críticos de Amostragem

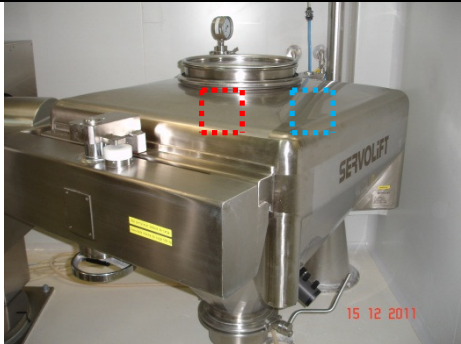
Os equipamentos considerados como Pior-Caso foram analisados *in loco* após uma “limpeza de mudança de produto” e desmontagem dos seus componentes (sempre que necessário). Esta análise detalhada, e em cooperação com os testemunhos dos funcionários, permitiu avaliar quais os pontos críticos para a amostragem da análise de resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica a resíduos de substância ativa.

Para a amostragem da determinação atividade microbiana e resíduos de substância ativa teve-se por base a seleção de pequenas áreas que possibilitam uma maior acumulação de sujidades, levando a uma limpeza mais difícil. Estas áreas destacadas pela existência de redes, soldaduras, ranhuras, materiais de construção de maior atrito tais como plásticos, borracha ou têxteis, cantos pouco arredondados, depressões ou protuberâncias isoladas e áreas de difícil acesso.

Dado que a recolha das amostras para a análise de resíduos de agentes de limpeza é feita por recolha de uma porção de água desmineralizada de baixo teor de TOC que esteve em contacto com uma certa zona do equipamento, a seleção do local a amostrar poderá ter uma abordagem relativamente diferente. Neste sentido foram seleccionadas zonas onde a água pudesse escorrer pelo equipamento, sendo recolhida num certo ponto. Na impossibilidade deste modo de recolha, poder-se-iam escolher pequenas peças, que desmontadas, seriam mergulhadas na água a amostrar e em recipiente próprio.

As zonas seleccionadas dos diferentes equipamentos foram devidamente fotografados e discriminadas nas tabelas 2.16, 2.17 e 2.18.

Tabela 2.16- Identificação e descrição dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa do misturador em bin.

Descrição dos pontos críticos (Ax)	Pontos de amostragem para determinação de:	
	Atividade Microbiana (assinalado a vermelho)	Resíduos de SA (assinalado em azul)
Figura 2.4- A1 – Superfície superior interior, junto à entrada superior	 <p>Perspetiva exterior</p>	

<p>Figura 2.5- A2 – Superfície interior lateral, junto da válvula de saída</p>	 <p>Perspetiva interior</p>
<p>Figura 2.6- A3 – Parte interna da válvula de saída, na zona que contacta com a parte interior</p>	 <p>Perspetiva interior</p>
<p>Figura 2.7- A4 – Canto diagonal interior (perspetiva exterior)</p> <p>Figura 2.8- A4 – Canto diagonal interior (perspetiva interior)</p>	<p>Resíduos de Agentes de Limpeza (assinalado a branco)</p>   <p>Perspetiva exterior</p> <p>Perspetiva interior</p>

Tabela 2.17- Identificação e descrição dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa da câmara de pesagem.

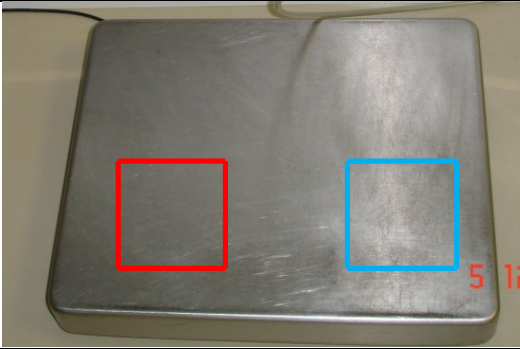
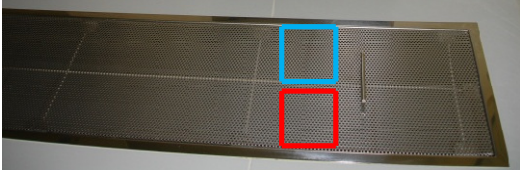
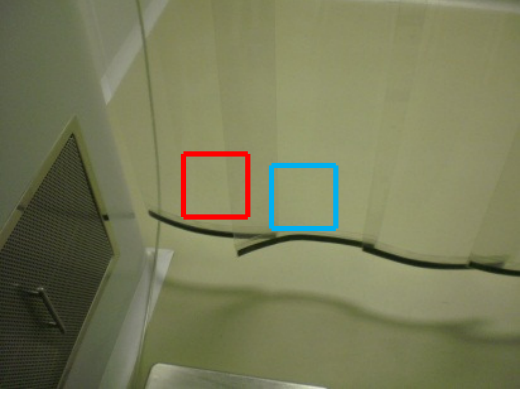
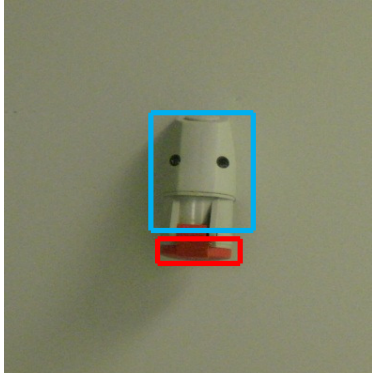
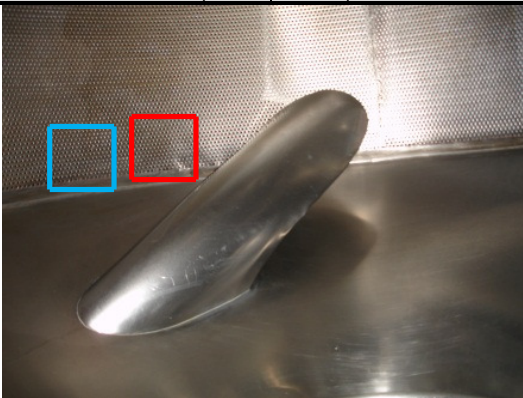
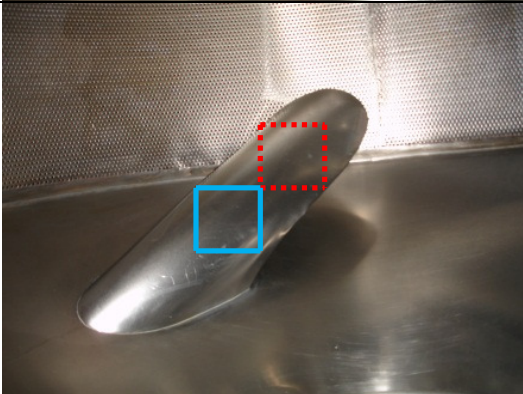
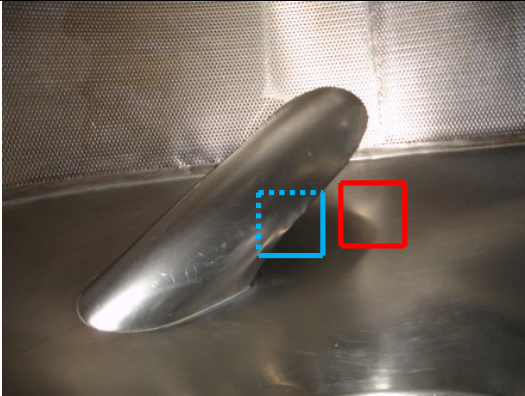
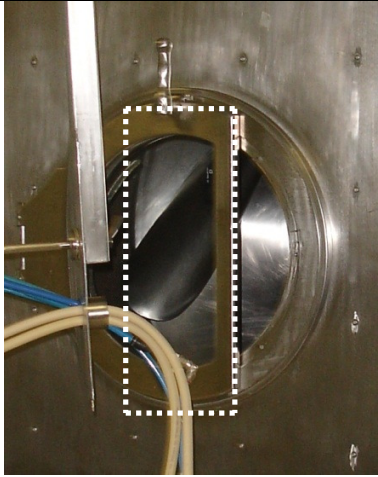
Descrição dos pontos críticos (Ax)	Pontos de amostragem para determinação de: Atividade Microbiana (assinalado a vermelho) Resíduos de SA (assinalado em azul)	
Figura 2.9- A1 – Prato da balança no chão		
Figura 2.10- A2 – Grelha de exaustão		
Figura 2.11- A3 – Lamelas		
Figura 2.12- A4 – Tomada		

Figura 2.13- A5 – Extremidade da grelha de exaustão	Resíduos de Agentes de Limpeza (assinalado a branco)	
		

Tabela 2.18- Identificação e descrição dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa da máquina de revestimento.

Descrição dos pontos críticos (Ax)	Pontos de amostragem para determinação de:	
	Atividade Microbiana (assinalado a vermelho)	Resíduos de SA (assinalado em azul)
Figura 2.14- A1 – Rede, junto às soldaduras		
Figura 2.15- A2 – Zona superior e inferior da pá		

<p>Figura 2.16- A3 – Base da pá</p>	
<p>Figura 2.17- A4 – Zona interior da porta</p>	<p style="text-align: center;">Resíduos de Agentes de Limpeza (assinalado a branco)</p> 

Nas tabelas 2.19 e 2.20 encontram-se identificados todos os pontos críticos determinados anteriormente, para os equipamentos propostos a revalidação.

Tabela 2.19- Identificação dos pontos críticos da amostragem para a determinação da atividade microbiana e resíduos de substância ativa da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicónico e compactador. [20]

Equipamento	Pontos críticos
Blisteradora	1 – Parede da barrica
	2 – Placa perfurada
	3 – Calhas estreitas em curva
	4 – Escova de plástico
	5 – Válvula da tampa da barrica
	6 – Peça de adaptação da escova
Máquina de comprimir	1 – Sistema de alimentação de “aranhas” (a)
	2 – Prato da máquina
	3 – Depósito de carregamento

	4 – Rampa de saída dos comprimidos
	5 – Entrada e saída do despoeirador
	6 – 1º andar do despoeirador
	7 – Último andar (14º) do despoeirador
Misturador bicónico	1 – Rebordo interno da abertura larga
	2 – Borracha amovível da tampa
	3 – Bisel a meio do equipamento
	4 – Ponto central entre os biseis
	5 – Base do impulsionador de mistura
	6 – Válvula tipo borboleta
	7 - Parede de encaixe da válvula
Compactadora	1 – Depósito inicial, peça inferior
	2 - Rolos
	3 – Peça de proteção dos sem-fins
	4 - Senfim
	5 – Rolo do granulador
	6 – Rede fina do granulador

Legenda:

(a) Formato de peça semelhante a uma aranha

Tabela 2.20- Identificação dos pontos críticos da amostragem para a determinação dos resíduos de agentes de limpeza da máquina de comprimir, misturador bicónico e compactadora. [20]

Equipamento (a)	Pontos críticos/ Peças a amostrar
Máquina de comprimir	3 “Aranhas”
	1 Calha
	2 Matrizes
	2 Punções
Misturador bicónico	Última água de lavagem do misturador, com água desmineralizada
Compactadora	3 “Semfins”
	2 Rolos
	Rede fina
	Rede grossa

Legenda:

(a) A blisteradora não foi amostrada para a determinação de resíduos de agentes de limpeza, pois este equipamento não é lavado com detergente.

2.4. Determinação de Limites Analíticos não Pré-estabelecidos

O valor do limite analítico para a determinação de resíduos de substância ativa não se encontra pré-estabelecido em nenhuma das GMP's ou documentos regulamentares das autoridades competentes para a indústria farmacêutica. Esta situação exigiu que este limite fosse determinado, tendo por base a análise feita anteriormente do Pior-Caso A e B dos

produtos. Foi também necessário o cálculo da superfície de contacto do equipamento com o produto, sendo estes apresentados de seguida.

2.4.1. Superfície de Contacto do Equipamento com o Produto

Com o auxílio de uma régua, mediu-se toda a área de SCEP do equipamento a validar. Devido a uma certa complexidade na conformação/construção dos equipamentos e seus componentes e na impossibilidade de uma medição exata, algumas das áreas calculadas foram aproximadas à área real. Cada um dos componentes medidos foi devidamente associado à sua área correspondente através das imagens recolhidas e discriminadas. Os cálculos de cada SCEP foram utilizados para determinação do limite analítico de resíduos de substância ativa e encontram-se discriminados nas tabelas 2.21, 2.22 e 2.23.

Tabela 2.21- Determinação da SCEP do misturador em bin.

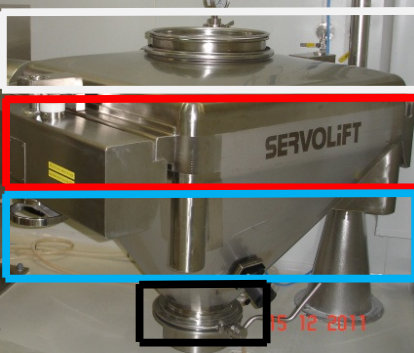



Zona	Área (cm ²) [21]	Foto
Superfície (assinalado a branco)	$A(\text{cm}^2) = A(\text{"Quadrado", Superfície com tampa}) + A(\text{"Cilindro", Altura do cano da tampa})$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = (\text{Lado} \times \text{Lado}) + (2\pi \times \text{Raio} \times \text{Altura})$ $\Leftrightarrow A = (100 \times 100) + (2\pi \times 20 \times 9) \approx 11131\text{cm}^2$	
Laterais superiores (assinalado a vermelho)	$A(\text{cm}^2) = 4 \times A(\text{"Retângulo", Lateral Superior})$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = 4 \times (\text{Lado} \times \text{Lado})$ $\Leftrightarrow A = 4 \times (25 \times 100) \approx 10000\text{cm}^2$	
Laterais Inferiores (assinalado a azul)	$A(\text{cm}^2) = 4 \times A(\text{"Trapézio", Lateral Inferior})$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = 4 \times ((\text{Base Maior} + \text{Base Menor}) / 2) \times \text{Altura}$ $\Leftrightarrow A = 4 \times [(100 + 20) / 2] \times 75 \approx 18000\text{cm}^2$	
Válvula de saída (assinalado a preto)	$A(\text{cm}^2) = A(\text{"Circulo", Válvula}) + A(\text{"Cilindro", Altura do cano de saída})$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = (\pi \times \text{Raio}^2) + (2\pi \times \text{Raio} \times \text{Altura})$	

Figura 2.18- Vista lateral do misturador em bin

$\Leftrightarrow A = (\pi \times 12,5^2) + (2\pi \times 12,5 \times 15) \approx 1669\text{cm}^2$
SCEP(cm^2) = A(Superfície) + A(Laterais superiores) + A(Laterais inferiores) + A(Válvula de saída) $\Leftrightarrow \text{SCEP} = 11131 + 10000 + 18000 + 1669 = 40800\text{cm}^2$



Tabela 2.22- Determinação da SCEP da câmara de pesagem.

Zona	Área (cm^2) [20]	Foto
Figura 2.19- Canto inferior traseiro do lado esquerdo	$A(\text{cm}^2) = A(\text{"Retângulo", Parede}) + A(\text{"Retângulo", Lamelas}) + A(\text{"Retângulo", Chão})$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = (\text{Lado1} \times \text{Lado1}) + (\text{Lado2} \times \text{Lado2}) + (\text{Lado3} \times \text{Lado3})$ $\Leftrightarrow A = (140 \times 90) + (60 \times 70) + (90 \times 70) \approx 23100\text{cm}^2$	
Figura 2.20- Prato da balança de chão	$A(\text{cm}^2) = 2 A(\text{"Retângulo", Lateral Menor}) + 2 A(\text{"Retângulo", Lateral Maior}) + A(\text{"Retângulo", Superior})$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = 2 \times (\text{Lado1} \times \text{Lado1}) + 2 \times (\text{Lado2} \times \text{Lado2}) + (\text{Lado3} \times \text{Lado3})$ $\Leftrightarrow A = 2 \times (40 \times 6,5) + 2 \times (50 \times 6,5) + (40 \times 50) \approx 3170\text{cm}^2$	
Figura 2.21- Tomada	$A(\text{cm}^2) \approx A(\text{"Cilindro", Lateral}) + A(\text{"Circulo", Base})$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = (2 \times \pi \times \text{Raio} \times \text{Altura}) + (\pi \times \text{Raio}^2)$ $\Leftrightarrow A = (2 \times \pi \times 3 \times 11,5) + (\pi \times 3^2) \approx 245\text{cm}^2$	

$$\text{SCEP}(\text{cm}^2) = A(\text{Canto inferior traseiro do lado esquerdo}) + A(\text{Prato da balança de chão}) + A(\text{Tomada})$$

$$\Leftrightarrow \text{SCEP} = 23100 + 3170 + 245 = 26515\text{cm}^2$$

Tabela 2.23- Determinação da SCEP da máquina de revestimento.

Zona	Área (cm ²) [21]	Foto
Figura 2.22- "Tambor interior"	$A(\text{cm}^2) = (2 \times A(\text{"Circulo"}) + A(\text{"Cilindro"}))$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = (2 \times (\pi \times \text{Raio}^2)) + (2\pi \times \text{Raio} \times \text{Altura})$ $\Leftrightarrow A = (2 \times (\pi \times 55^2)) + (2\pi \times 55 \times 90) \approx 50108\text{cm}^2$	
Figura 2.23- Seis Pás	$A(\text{cm}^2) = 6 \times [A(\text{"Elipse", Superior da Pá}) + A(\text{"Elipse", Inferior da Pá})]$ $\Leftrightarrow A(\text{cm}^2) = 6 \times [(\pi \times \text{Semieixo Maior1} \times \text{Semieixo Menor1}) + \frac{1}{2}(\pi \times \text{Semieixo Maior1} \times \text{Semieixo Menor1})]$ $\Leftrightarrow A = 6 \times [(\pi \times 22,5 \times 12,5) + \frac{1}{2}(\pi \times 22,5 \times 12,5)] \approx 7952,2\text{cm}^2$	
$\text{SCEP}(\text{cm}^2) = A(\text{Tambor interior}) + A(\text{Seis Pás})$ $\Leftrightarrow \text{SCEP} = 50108 + 7952,2 = 58060,2\text{cm}^2$		

Na tabela 2.24 encontram-se indicados o SCEP's, os equipamentos propostos a revalidação.

Tabela 2.24- Valores da SCEP já determinados, para a revalidação da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora.[20]

Equipamento	SCEP (cm ²)
Blisteradora	29980cm ²
Máquina de comprimir	32210,5cm ²
Misturador bicônico	31274,5cm ²
Compactadora	20240,3cm ²

2.4.2. Cálculo do Limite Analítico

Para determinação do Limite Analítico (LA), procedeu-se primeiro ao cálculo do Limite de Resíduo Aceitável (LRA) recorrendo aos valores de Mínima Dose Diária (mDd) do Pior-Caso A (mg/dia), Máxima Dose Diária (MDd) do Pior-Caso B (mg/dia) e Fator de Segurança (FS) da forma galénica do Pior-Caso A em para formas orais é de 0,001. Para os devidos cálculos utilizou-se a fórmula A1.1 e os dados utilizados são apresentados na tabela 2.25.

$$(A1.1) \quad LRA(\mu\text{g/g}) = \frac{FS \times \text{mDd de A (mg/dia)}}{\text{MDd de B (mg/dia)}} \times 10^6$$

Tabela 2.25- Dados para o cálculo do LRA (fórmula A1.1) do misturador em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento.

Equipamento	Pior-Caso A e B	FS	mDd de A (mgSA/dia)	MDd de B (mg/dia)	LRA ($\mu\text{g/g}$)
Misturador em bin	Cipamox 500mg e Penamox Vet 25 + 6,25mg/mL – 30 mL	0,001	2000 (SA-amoxicilina)	3000	667
Câmara de pesagem	Amizal 45mg e Penamox Vet 50 + 12,5mg/mL	0,001	90 (SA-idebenona)	3000	30
Máquina de revestimento	Amizal 45mg e Stacer 150mg	0,001	90 (SA-idebenona)	660	136

Visto que todos os valores calculados apresentam-se superiores a $10\mu\text{g/g}$, utiliza-se por defeito o valor de LRA de $10\mu\text{g/g}$ para os restantes cálculos.

Após a determinação de LRA, procedeu-se ao cálculo de Limite Residual de Superfície (LRS), recorrendo aos dados de LRA, Tamanho de Lote (TL) (g) e Superfície de Contacto com o Produto SCEP (cm^2) calculado anteriormente. Para os devidos cálculos utilizou-se a fórmula A2 e os dados utilizados são apresentados na tabela 2.26.

$$(A2) \quad LRS(\mu\text{g/cm}^2) = \frac{LRA(\mu\text{g/g}) \times TL(\text{g})}{SCEP(\text{cm}^2)}$$

Tabela 2.26- Dados para o cálculo do LRS (fórmula A2) do misturado em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento.

Equipamento	LRA($\mu\text{g/g}$)	TL(g)	SCEP(cm^2)	LRS($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Misturador em bin	10	24000	40800	5,9
Câmara de pesagem	10	15000	26515	5,7
Máquina de revestimento	10	32000	58060	5,5

Finalmente calculou-se o limite analítico, utilizando o valor de LRS, Área de Superfície de Amostragem (ASA) (100cm^2), Volume de Solvente (VS) (mL) e Fator de Recuperação (FR), que de acordo com os relatórios de validação de método analítico para a amoxicilina triidratada é de 0,308 e para a idebenona é de 0,919). [22] Para os devidos cálculos utilizou-se a fórmula A3 e os dados utilizados são apresentados na tabela 2.27.

$$(A3) \quad LA (\mu\text{g}/\text{mL}) = \frac{LRS (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times ASA(\text{cm}^2) \times FR}{VS(\text{mL})}$$

Tabela 2.27- Dados para o cálculo do limite analítico (fórmula A3) do misturado em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento.

Equipamento	LRS($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	ASA(cm^2)	FR	VS(mL)	LA($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Misturador em bin	5,9	100	0,308	50	3,6
Câmara de pesagem	5,7	100	0,919	50	10,5
Máquina de revestimento	5,5	100	0,919	50	10,1

Tabela 2.28- Valores de limite analítico já determinados para a revalidação da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora. [20]

Equipamento	LA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Blisteradora	14,5
Máquina de comprimir	40,5
Misturador bicônico	18,8
Compactadora	36,3

Após a determinação do limite analítico, os valores dos resultados analíticos do teor de amoxicilina triidratada e idebenona obtidos nas amostras terão de ser inferiores ao limite analítico.

2.5. Elaboração do Protocolo/Relatório

Após a recolha dos dados necessários, todos os protocolos de validação e de revalidação de limpeza foram redigidos oficialmente sob a forma de um documento interno denominado “Protocolo / Relatório de (Revalidação) Validação de Limpeza”, devidamente codificado, datado e com historial de versões. A sua elaboração foi posteriormente verificada e aprovada por elementos da equipa do sector da GQ, responsáveis de setor, direção técnica e fabril. A sua aprovação assegurou o prosseguimento para a execução prática da metodologia do processo de validação de limpeza, descrito nestes documentos.

2.6. Lotes a Amostrar

Os testes específicos para a validação de limpeza foram realizados em amostras recolhidas após uma “limpeza de mudança de produto” em três lotes do produto Pior-Caso A produzido no equipamento considerado Pior-Caso.

Semanalmente e sempre que possível, foram analisados os planos de produção dos setores com equipamentos a validar e elaborados pelos seus responsáveis do setor FLP, FSO1 e FSO2-UP. Assim verificou-se quando é que o produto farmacêutico considerado com Pior-Caso A seria fabricado no equipamento a validar.

Esta análise dava a indicação de quando é que iria ser realizada uma “limpeza de mudança de produto” que simboliza a transição da produção do medicamento Pior-Caso A para outro produto que não esteja em alvo de estudo.

Dado que normalmente não é produzido um só lote de cada vez de um determinado medicamento, avaliaram-se os detalhes da produção, se seria viável realizar uma simulação de “limpeza de mudança de produto” entre lotes seguidos do mesmo produto, em vez de realizarem apenas “limpezas de mudança de lote”. Desta forma, haveria amostragens mais frequentes com vista a uma rápida aquisição de resultados para finalização de relatórios de validação.

Sempre que esta situação não era possível, a amostragem só poderia ser realizada aquando o final da sequência de produção dos lotes do medicamento Pior-Caso A. Quando a ITL se

baseava num procedimento igual, tanto para a mudança de lote como para a mudança de produto, o equipamento poderia ser amostrado sempre que fosse lavado.

Com base nas premissas anteriores, num dos três lotes, o equipamento deveria só ser limpo após 24 horas a sua produção e então amostrado (por forma a criar uma pior condição de limpeza). Outra das três amostragens obrigatórias teria de ser recolhida com um número máximo de dias possíveis após a limpeza (número de horas superior ao máximo de tempo de espera entre limpeza e amostragem conseguido das outras amostragens), determinando assim a validade da limpeza pela avaliação da atividade microbiana.

Quando necessário e devidamente justificado, foram realizadas amostragens para a avaliação da atividade microbiana e pesquisa de resíduos de agentes de limpeza após uma “limpeza de mudança de produto” seguida da produção de um produto que não o Pior-Caso A designado. Esta situação torna-se possível visto a inexistência de substância ativa não interferir com estes resultados finais. Ressalta-se que o facto de poder haver pontos críticos de amostragem que possam entrar em conflito de localização, a reavaliação de validades de limpeza ou outras outras falhas decorrentes do processo, pode exigir a recorrência à situação explicada.

2.7. Considerações Gerais

Caso algum dos ensaios feitos na validação de limpeza apresentasse resultados analíticos acima dos critérios de aceitação estabelecidos, a validação relativamente ao parâmetro e lote analisado, seria tida como sem efeito e ter-se-ia de proceder à validação de um novo lote para a respetiva análise. Este tipo de situações poderia gerar uma investigação criteriosa que visaria a determinação da origem dos desvios para resolução e prevenção de situações semelhantes.

Os operadores da produção e higienizadores que integravam a execução da ITL do equipamento eram devidamente informados da recolha das amostras caso houvesse necessidade de prévia exposição de certos componentes (desmontagem com auxílio de ferramentas de manutenção) ou mesmo caso existissem outras informações relevantes para o processo. Para fins de organização dos processos laboratoriais do CQ, os responsáveis

pelas áreas laboratoriais onde iriam ser realizadas as análises foram avisados antecipadamente da necessidade de disponibilização dos equipamentos necessários à análise das amostras recolhidas por forma a não interferir com os ensaios de rotina da empresa.

As amostragens e ensaios laboratoriais foram acompanhados por um elemento da GQ/CQ sempre que o exigisse. O setor da GQ foi responsável pela atuação, supervisão e aprovação dos ensaios, os responsáveis de setores de produção encontram-se responsáveis pela correta execução do procedimento de limpeza e o setor de manutenção garantia a correta intervenção nos equipamentos antes da validação de limpeza.

Os métodos analíticos usados para análise da SA (pesquisa de amoxicilina e idebenona) foram previamente validados para confirmar que se adequam corretamente às determinações pretendidas. Deste modo foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Seletividade face a excipientes, detergentes, solventes e zaragatoas;
- Recuperação a partir de superfícies de aço inoxidável (placas) através de zaragatoas;
- Linearidade de gamas (amoxicilina de 4,8 a 58,1 µg/mL e idebenona de 10,1 a 40,5 µg/mL);
- Determinação do limite de quantificação;
- Precisão do sistema e repetibilidade;
- Exatidão;
- Estabilidade das soluções analíticas;
- Estabilidade das SA's no equipamento.

3. Procedimento

Para prosseguir com a validação de limpeza do misturador em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento e revalidação da compactadora, blisteradora, máquina de comprimir e misturador bicónico, realizaram-se os seguintes testes em várias séries de amostragens:

- **Teste Específico de Validação de Limpeza Nº1 - Inspeção Visual**
- **Teste Específico de Validação de Limpeza Nº2 – Determinação de Resíduos de Agente de Limpeza**
- **Teste Específico de Validação de Limpeza Nº3 – Atividade Microbiana**
- **Teste Específico de Validação de Limpeza Nº4 – Determinação de Resíduos de Substância Ativa**

3.1. Teste Específico de Validação de Limpeza Nº1 - Inspeção Visual

Material utilizado

Para análise das zonas mais escuras e de difícil acesso foi utilizada uma lanterna.

Amostragem

Este teste foi sempre realizado em primeiro lugar e só se iniciou a inspeção visual quando se verificou a secagem total do equipamento. Observou-se primeiro se a área de trabalho se encontrava limpa, organizada e arrumada e se o equipamento apresentava todos os componentes desmontados, devidamente lavados e secos.

Verificou-se a ausência de resíduos de pó, manchas, restos de gordura, humidade, dedadas, escoriações mecânicas, fibras, borrachas, tecidos ou outros materiais, tendo por especial atenção aos sítios de maior probabilidade de acumulação como soldaduras, rebordos e sulcos e materiais de maior atrito como redes, borrachas, plásticos e têxteis.

Limite analítico

O critério de aceitação para a inspeção visual visa a ausência de todos os aspetos acima mencionados.

A existência de apenas um dos aspetos mencionados no procedimento torna o teste não conforme, impedindo a continuidade do processo de validação de limpeza. Teria de ser iniciado novo processo de limpeza para uma nova avaliação

3.2. Teste Específico de Validação de Limpeza N^o2 - Determinação de Resíduos de Agente de Limpeza

Material utilizado

Para análise da quantificação de resíduos de agente de limpeza utilizou-se o equipamento de análise de TOC da empresa Cipan, máscara, e luvas de latex, um recipiente de recolha de água de amostragem devidamente higienizado, dois frascos de 250mL devidamente limpos para recolha do branco e da amostra, aproximadamente 2L de água desmineralizada, proveniente do sistema filtrador "Gradient A10 Millipores, Millipak 20 - 0,22µm; coluna QGard1 (validade de calibração: Novembro de 2012)", com 10ppb de teor de carbono orgânico total.

Amostragem

Colocou-se a máscara e luvas para realização do procedimento, usando sempre água corrente proveniente do recipiente de recolha e nunca mergulhando os frascos das amostras no recipiente de recolha. Verteu-se um pouco de água desmineralizada no recipiente de recolha de forma a lavar todo o seu interior, descartando a água no final e voltou-se a colocar água desmineralizada no recipiente de recolha.

Encheu-se o frasco destinado ao branco, 3 vezes consecutivas com a água do recipiente de recolha, descartando as águas e recolhendo a quarta água. Encheu-se novamente o recipiente de recolha com água desmineralizada caso fosse necessário, assegurando que o seu volume seria suficiente para colocar as peças a amostrar no seu interior por forma a ficarem totalmente submersas. Caso não fosse possível a amostragem por peças desmontadas, vertia-se a água sobre a área selecionada para contacto com a superfície, recolhendo-se por fim no recipiente de recolha.

O frasco destinado à amostra foi cheio 3 vezes consecutivas com a água que esteve em contacto com as peças ou com a superfície, descartando-a. Recolheu-se a quarta água para

o frasco destinado à amostra. Rotulou-se devidamente cada frasco e acondicionaram-se em sacos de plástico adequados para envio ao laboratório.

As amostras foram enviadas para o CQ da Cipan, para análise no equipamento de TOC.

Limite Analítico

De acordo com os trabalhos realizados e regularmente utilizados como base para validações de limpeza, para a determinação dos resíduos de agente de limpeza o resultado analítico da análise de TOC terá de ser inferior a 10µg/mL.

Se o resultado analítico se revelar superior ao limite analítico estabelecido ou se o valor do branco fosse superior que o da amostra, verificava-se a não conformidade do teste, sendo necessária uma nova amostragem. Dado que a determinação de resíduos de agentes de limpeza não depende da existência da substância ativa, a reavaliação deste parâmetro poderia ser realizado após a produção de um produto que não fosse o Pior-Caso A determinado, mas desde que amostrado após uma “limpeza de mudança de produto”.

3.3. Teste Específico de Validação de Limpeza N°3 - Determinação da Atividade Microbiana

Material utilizado

Para a realização desta análise utilizou-se máscara, luvas de latex, um pano limpo, fita-cola, álcool etílico a 70%, zaragatoas estéreis da “Aptaca, Sterile ” (figura 3.1) embebidas em solução tampão fosfato pH=5., placas de contacto descartáveis de 55mm de diâmetro contendo meio de cultivo TSA (Tryptic Soy Agar) da “Biomérieux - Count Tact 3P Irradiated Agar” (figura 3.2),



Figura 3.1- Zaragatoa “Aptaca, Sterile”



Figura 3.2- Placas de contato da Biomérieux

Procedimento

Para os ensaios laboratoriais que visavam a filtração do meio de suspensão das zaragatoas foi necessária ainda a preparação de placas de petri reutilizáveis contendo meio de cultivo TSA, solução de lavagem DFA, filtros Millipore de 0,22 μ m, copos e rampas de filtração e câmara de fluxo laminar.

As placas de contacto/filtração foram incubadas em duas estufas à temperatura de 20 a 25°C e de 30 a 35°C.

Amostragem

Com a máscara e luvas devidamente colocadas, abriu-se cada placa de contato, colocando-se em contacto com a superfície durante aproximadamente 5 segundos e fechando logo que possível com a respetiva tampa.

Para pontos de amostragem em que a superfície não era lisa e plana o suficiente para a aplicação de placas de contacto, amostrou-se com as zaragatoas estéreis embebidas em solução tampão fosfato. Retirou-se a zaragatoa de dentro do invólucro que mantinha o algodão embebido no meio de suspensão e encostou-se nas superfícies a amostrar fazendo pressão e assegurando que a extremidade da zaragatoa entrava em contato com as zonas pretendidas, por uma área de cerca 25cm².

Procedeu-se do mesmo modo para os restantes pontos a amostrar e identificaram-se as placas e invólucro de zaragatoas, agrupando-as com fita-cola. No final da amostragem, cada local amostrado foi devidamente higienizado com álcool a 70% e limpo com um pano esterilizado.

As amostras recolhidas em zaragatoas, foram filtradas em rampas de filtração com filtros Millipore de 0,22 μ m, em câmaras de fluxo laminar. Após a passagem da solução de tampão fosfato (contida no invólucro da zaragatoa - solução amostra) pelo filtro, realizaram-se três lavagens do filtro, cada uma com 100mL de solução de DFA (Solvente de Fluido A de peptona) No final, retirou-se o filtro do copo de filtração e colocou-se sobre meio TSA (*Tryptic Soy Agar*) já gelificado em placa de petri de vidro.

Colocaram-se as placas a incubar durante sete dias na estufa de 20 a 25°C sendo que no final destes dias, transferiram-se para a estufa de 30 a 35°C pelo mesmo intervalo de tempo.

Limite analítico

Para cumprir com a classe D das GMP's [18], as contagens por placa/filtro terão de apresentar uma contagem inferior a 50 UFC's/placa.

Sempre que a contagem de UFC's/placa exceder os 50 UFC ou se apresentar incontável/indefinida, terá de ser feita uma avaliação e investigação sobre a possível causa, podendo existir uma nova amostragem. Mais uma vez, e dado que a determinação da atividade microbiana não depende da existência da substância ativa, a reavaliação deste parâmetro poderia ser realizado após a produção de um produto que não fosse o Pior-Caso A determinado, mas desde que amostrado após uma "limpeza de mudança de produto".

3.4. Teste Específico de Validação de Limpeza N°4 - Determinação de Resíduos de Substância Ativa

Material utilizado

Para a determinação de resíduos de substância ativa utilizaram-se zaragatoas da "Texwipe- Large Alpha Swab Tx714A" (figura 3.3), metanol (reagente P.A.), micropipeta e respetivas pontas, janela de silicone maleável de 100cm² (10cm x 10cm) limpa e desinfetada, luvas descartáveis e frascos de vidro escuros de 180mL com tampa de rosca.

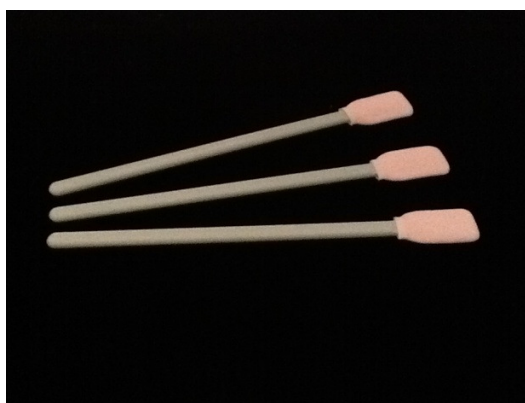


Figura 3.3- Zaragatoas "Texwipe- Large Alpha Swab Tx714A"

Na técnica laboratorial foi utilizada uma balança analítica da “Mettler Toledo – AG204, d=0,1 (validade de calibração: Novembro 2012)”, água desmineralizada pelo sistema “Gradient A10 Millipores, Millipak 20 - 0,22µm de coluna QGard1 (validade de calibração: Novembro de 2012) e com 10ppb teor de carbono orgânico total, banhos de ultra-sons “Branson 5210”, amoxicilina triidratada padrão “Oman Chemicals”, idebenona padrão “Chimica Industriale”, metanol para HPLC “HiperSolv Chromanorm for HPLC, VWR – BDH Prolabo”, acetonitrilo para HPLC “HiperSolv Chromanorm for HPLC, VWR – BDH Prolabo”, hidróxido de potássio “Panreac PA”, fosfato de potássio monobásico “Panreac PA”, medidor de pH “Metrohm 744 (validade de calibração: Novembro de 2012)” e sistemas cromatográficos de análise HPLC com detetor de UV “Merck Hitachi, Lachrom” e “Agilent 1100 Series”.

Amostragem

Com as luvas colocadas, adicionaram-se 400µL de metanol a uma zaragatoa (cerca de 200µL em cada face). Na área considerada como ponto crítico, pressionou-se firmemente a zaragatoa contra a superfície de forma a assegurar-se o contacto contínuo nos 100 cm² delimitados pela janela de silicone.

Esfregou-se horizontalmente com uma das faces da zaragatoa, cerca de 10 movimentos em “zig-zag” e de seguida esfregou-se verticalmente, com a outra face da zaragatoa, efetuando os mesmos movimentos (ver figura 3.4).

Caso o local de amostragem não permitisse assentar a janela de silicone (zonas com muita curvatura ou disformes) a amostragem era efetuada numa área correspondente, da mesma maneira. As zaragatoas foram colocadas num frasco escuro de 180mL de capacidade, e as amostras foram enviadas para análise.

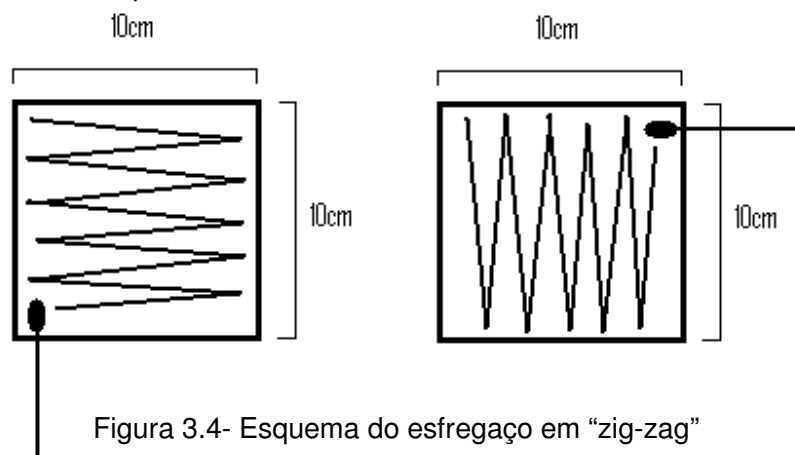


Figura 3.4- Esquema do esfregação em “zig-zag”

3.4.1. Técnicas laboratoriais

3.4.1.1. Análise de Amoxicilina Triidratada na Validação de Limpeza do Misturador em Bin

Preparação das soluções analíticas para análise de amoxicilina triidratada

Preparou-se inicialmente uma solução de hidróxido de potássio a 45% (m/v), em que foram pesados 45g de hidróxido de potássio e posteriormente dissolvidos num balão volumétrico de 100mL.

Para a solução de tampão pH 5,0, pesaram-se 13,6g de fosfato de potássio monobásico (dihidrogenofosfato de potássio) para um balão volumétrico de 2L; adicionaram-se 1600mL de água ao soluto e dissolveu-se. Acertou-se a pH = $5,0 \pm 0,1$ com a solução de hidróxido de potássio a 45% (m/v) e completou-se com água.

Preparou-se a solução padrão pesando cerca de 28,7mg de padrão de amoxicilina trihidratada (corresponde a cerca de 25mg de amoxicilina triidratada) para balão volumétrico de 25mL. Adicionaram-se 20mL de solução tampão pH = 5,0, agitou-se até completa dissolução e completou-se o volume com o mesmo solvente. Diluíram-se 5mL desta solução para balão volumétrico de 100mL com tampão pH = 5,0. Desta solução diluíram-se novamente 2mL para um balão de 20mL, com solução tampão pH 5,0.

Como último passo, adicionaram-se 50mL de solução tampão pH = 5,0 aos frascos rolhados de 180mL que continham as zaragatoas provenientes das amostragens e colocaram-se em agitação no ultra-sons durante 45min. No final deste tempo, arrefeceram-se à temperatura ambiente em banho de água.

Preparou-se a fase móvel de mistura de acetonitrilo e tampão pH = 5,0 (40:960).

A solução padrão e todas as amostras foram colocadas em vial's próprios do sistema cromatográfico de HPLC a ser utilizado e organizadas devidamente no prato do injetor automático.

Condições para a análise cromatográfica de amoxicilina triidratada

Utilizou-se uma coluna de sílica octadecilsililada, de marca Lichrospher – enchimento do tipo C18, diâmetro de partículas de 5µm, 250 x 4mm (comprimento x diâmetro interno da coluna) à temperatura ambiente e definiu-se um caudal de 1,0mL/min para uma corrida de 9 minutos. Injetaram-se 20µL de cada solução, seis vezes a solução padrão e uma vez cada uma das amostras sequencialmente, e o sinal foi detetado com um comprimento de onda a 230nm.

Limite analítico

O limite analítico determinado na análise pré-amostragem para o misturador em bin é de 3,6µg/mL.

3.4.1.2. Análise de Idebenona na Validação de Limpeza da Câmara de Pesagem e Máquina de Revestimento e na Revalidação da Compactadora, Blisteradora, Máquina de Comprimir e Misturador Bicónico

Preparação das soluções analíticas para análise de idebedona

Para preparação da solução de padrão, pesaram-se 10mg de padrão de idebedona para o balão volumétrico de 20mL e adicionaram-se 10mL de metanol. Agitou-se até à completa dissolução e completou-se o volume com o mesmo solvente. Por fim diluíram-se 2mL desta solução para o balão volumétrico de 100mL com fase móvel.

As amostras foram preparadas adicionando-se 50mL de fase móvel a cada frasco de 180mL rolhados contendo as zaragoas das amostragens e colocaram-se em agitação no ultras-sons durante 45 minutos No final deste tempo deixou-se arrefecer à temperatura ambiente.

Preparou-se uma mistura de metanol e água (900:350) para fase móvel e diluição das amostras.

A solução padrão e todas as amostras foram colocadas em vials próprios do sistema cromatográfico de HPLC a ser utilizado e organizadas devidamente no prato do injetor automático.

Condições para a análise cromatográfica de Idebenona

Utilizou-se uma coluna de sílica ocatdecilsililada, de marca Spherisorb, enchimento do tipo ODS2, diâmetro de partículas de 5µm, 250 x 4,6mm (comprimento e diâmetro interno da coluna) à temperatura ambiente definiu-se um caudal de 1,5mL/min para uma corrida de 15 minutos. Injetaram-se 20µL de cada, solução seis vezes a solução padrão e uma vez cada uma das amostras sequencialmente, e o sinal foi detetado com um comprimento de onda a 280nm.

Limite analítico

Os limites analíticos determinados na análise pré-amostragem para os diferentes equipamentos são de 10,5µg/mL para a câmara de pesagem e de 10,1µg/mL para a máquina de revestimento. Na revalidação de limpeza, os limites analíticos determinados são de 18,8µg/mL para o misturador bicónico; 14,5µg/mL para a blisteradora; 36,3µg/mL para a compactadora e 40,5µg/mL para a máquina de comprimir.

3.4.2. Cálculo do teor de substância ativa na amostra

Para cálculo do teor (T) de substância ativa na amostra após os resultados da análise cromatográfica HPLC, recorreu-se aos valores de Toma de ensaio do Padrão (Tp) (mg), atividade do Padrão expressa na substância ativa (P) (86,5%_{amoxicilina triidratada} × 0,01 = 0,865; 99,3%_{idebenona} × 0,01 = 0,993), Área do pico correspondente à substância ativa no cromatograma da solução Amostra (Aa), Volume total de diluição do Padrão (Vp) (amoxicilina triidratada = 5000mL; idebedona = 1000mL) e Área média dos picos correspondentes à substância ativa da solução Padrão (Ap), sendo a fórmula de cálculo a seguinte:

$$(A4) \quad T (\mu g/mL) = \frac{Tp(mg) \times P \times Aa \times 1000}{Vp(mL) \times Ap}$$

Os valores do teor da substância ativa calculados terão de ser inferiores aos limites analíticos determinados para cada equipamento.

Procedimento

4. Datas de Utilização, Limpeza e Amostragem

Através da análise da programação da produção, foram identificadas as datas de produção e limpeza, assim como as da realização das várias amostragens. Estas datas encontram-se nas tabelas 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5.

- Misturador em Bin

Tabela 4.1- Datas da utilização, limpeza e amostragem do misturador em bin

Nº da amostragem	1	2	3	4	
Produto (a)	Cipamox 500mg	Betamox 1g	Betamox 1g	Cipamox 1g	
Lote	A001	A004	A009	A002	
Data da mistura	12/01/2012	26/01/2012	01/03/2012	05/03/2012	
Misturador utilizado (d)	A	B	B	C	
Limpeza	13/01/2012	27/01/2012	01/03/2012	06/03/2012	
Amostragem	Inspeção visual	16/01/2012	30/01/2012	05/03/2012	12/03/2012
	Agentes de limpeza	16/01/2012	30/01/2012	05/03/2012	12/03/2012
	Atividade microbiana	16/01/2012	30/01/2012	05/03/2012	12/03/2012
	Substância ativa	16/01/2012	30/01/2012	05/03/2012	12/03/2012

Legenda:

(a) Apesar de ser o Cipamox 500mg o produto Pior-Caso A, utilizou-se para validação o Betamox 1g e Cipamox 1g dado possuírem características muito semelhantes às do Cipamox 500mg e serem produzidos mais vezes

(b) Visto existirem 3 misturadores em bin iguais, as amostragens foram efetuadas em todos eles

- Câmara de Pesagem

Tabela 4.2- Datas da utilização, limpeza e amostragem da câmara de pesagem

Nº da amostragem	1	2	3	4 (a)	5 (a)	
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Alprazolam 1mg	Alprazolam 1mg	
Lote	A004	A005	A006	A001	A001	
Data da pesagem	31/01/2012	01/02/2012	02/02/2012	07/03/2012	07/03/2012	
Limpeza	31/01/2012	01/02/2012	02/02/2012	08/03/2012	08/03/2012	
Amostragem	Inspeção visual	01/02/2012	01/02/2012	07/02/2012	08/03/2012	12/03/2012
	Agentes de limpeza	01/02/2012	01/02/2012	07/02/2012	-	-
	Atividade microbiana	01/02/2012	01/02/2012	07/02/2012	08/03/2012	12/03/2012
	Substância ativa	01/02/2012	01/02/2012	07/02/2012	-	-

Legenda:

(a) Foi necessária a realização de amostragens nestes lotes para determinação da validade da limpeza e sua confirmação

- Máquina de Revestimento

Tabela 4.3- Datas da utilização, limpeza e amostragem da máquina de revestimento

Nº da amostragem	1	2	3
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote	A013	A014	A015
Data do revestimento	07/05/2012	09/05/2012	16/05/2012
Limpeza	07/05/2012	09/05/2012	16/05/2012
Amostragem	Inspeção visual	09/05/2012	09/05/2012
	Agentes de limpeza	09/05/2012	09/05/2012
	Atividade microbiana	09/05/2012	09/05/2012
	Substância ativa	09/05/2012	09/05/2012
			21/05/2012

- Revalidação

Tabela 4.4- Datas da utilização, limpeza e amostragem da blisteradora, máquina de comprimir e misturador bicônico

Equipamento	Blisteradora	Máquina de comprimir	Misturador bicônico
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote	A011	A010	A017
Data da utilização	09/04/2012	11/04/2012	18/05/2012
Limpeza	09/04/2012	11/04/2012	22/05/2012
Amostragem	Inspeção visual	09/04/2012	12/04/2012
	Agentes de limpeza	- (a)	12/04/2012
	Atividade microbiana	09/04/2012	12/04/2012
	Substância ativa	09/04/2012	12/04/2012
			23/05/2012

Legenda:

(a) Neste equipamento não é realizada a amostragem para a determinação de resíduos de agentes de limpeza visto não ser lavado com detergentes e/ou desinfetantes.

Tabela 4.5- Datas da utilização, limpeza e amostragem do misturador bicônico e compactadora

Equipamento	Misturador bicônico (a)	Misturador bicônico (b)	Compactadora
Produto	Capritin 25mg	Biloban 40mg	Amizal 45mg
Lote	A001	A023	A017
Data da utilização	30/05/2012	24/07/2012	18/05/2012
Limpeza	30/05/2012	26/07/2012	24/05/2012

Datas de Utilização, Limpeza e Amostragem

Amostragem	Inspeção visual	31/05/2012	30/07/2010	28/05/2012
	Agentes de limpeza	-	-	28/05/2012
	Atividade microbiana	31/05/2012	30/07/2010	28/05/2012
	Substância ativa	-	-	28/05/2012

Legenda:

- (a) Foi necessária uma amostragem neste lote visto os resultados de todos os pontos crítico, na determinação da atividade microbiana serem inconclusivos
- (b) Foi necessária uma nova amostragem neste lote visto o resultado de um dos pontos críticos, na determinação da atividade microbiana ser inconclusivos

5. Resultados

Após a realização das várias séries de amostragem necessárias a cada teste específico, obtiveram-se os dados necessários à validação. Estes resultados encontram-se nas tabelas 5.1 (inspeção visual), 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 (determinação de resíduos de limpeza), 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10 (determinação da atividade microbiana e seus desvios ao limite analítico) e 5.11, 5.12, 5.13, 5.14 (determinação de resíduos de substância ativa).

5.1. Resultados do Teste Específico de Validação de Limpeza N^o1 - Inspeção Visual

Tabela 5.1- Resultados da inspeção visual de todos os equipamentos validados e monitorizados

Equipamento	Validação												Revalidação						
	Misturador em bin				Câmara de pesagem					Máq. de revestim.			(a)	(b)	(c)	(c)	(c)	(d)	
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	Única						
Produto	Cipamox 500mg	Betamox 1g	Betamox 1g	Cipamox 1g	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Alprazolol 1mg (e)	Alprazolol 1mg (e)	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Capritin25mg (f)	Boliban 40mg (f)	Amizal 45mg
Lote	A001	A004	A009	A002	A004	A005	A006	A001	A001	A013	A014	A015	A011	A010	A017	A001	A023	A017	
Parâmetros	A área de trabalho está limpa e arrumada	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Os componentes estão desmontados e secos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Ausência de resíduos de pó	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Ausência de manchas	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

Resultados

Ausência de odores	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Ausência de escoriações mecânicas	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Ausência de fibras, borracha ou tecidos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Ausência de dedadas ou restos de gordura	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Ausência de humidade	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

Legenda:

(a) Blisteradora

(b) Máquina de comprimir

(c) Misturador bicónico

(d) Compactadora

(e) Foi necessária a inspeção visual a estes dois lotes para re-avaliação da validade de limpeza.

(f) Foi necessária a inspeção visual a estes dois lotes por resultados inconclusivos da determinação da atividade microbiana.

C-Conforme

5.2. Resultados do Teste Específico de Validação de Limpeza Nº2 - Determinação de Resíduos de Agentes de Limpeza

- Misturador em Bin

Tabela 5.2- Resultados da análise de TOC das amostras do misturador em bin, para determinação de resíduos de agentes de limpeza.

Nº da amostragem	1	2	3	4
Produto	Cipamox 500mg	Betamox 1g	Betamox 1g	Cipamox 1g
Lote	A001	A004	A009	A002
Resultado (ppm)				
Branco	0,123	0,155	0,192	0,185
Amostra	3,980	0,590	0,863	2,144

- Câmara de pesagem

Tabela 5.3- Resultados da análise de TOC das amostras da câmara de pesagem, para determinação de resíduos de agentes de limpeza.

Nº da amostragem	1	2	3
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote	A004	A005	A006
Resultado (ppm)	Branco	0,095	0,099
	Amostra	0,381	0,104

- Máquina de Revestimento

Tabela 5.4- Resultados da análise de TOC das amostras da máquina de revestimento, para determinação de resíduos de agentes de limpeza.

Nº da amostragem	1	2	3
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote	A013	A014	A015
Resultado (ppm)	Branco	(a)	0,220
	Amostra	1,329	0,514

Legenda:

(a) Dado a uma falha que ocorreu no equipamento de análise de TOC da Cipan, aquando a leitura do branco, não se obteve resultado

- Revalidação de Limpeza:

Tabela 5.5 Resultados da análise de TOC das amostras da máquina de comprimir, misturador bicónico e compactadora para determinação de resíduos de agentes de limpeza.

Equipamento (a)	Máq. comprimir	Misturador bicónico	Compactadora
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote	A010	A017	A017
Resultado (ppm)	Branco	0,118	0,088
	Amostra	0,191	0,497

Legenda:

(a) A blisteradora não foi amostrada para a determinação de resíduos de agentes de limpeza dado este equipamento não ser lavado com detergente.

5.3. Resultados do Teste Específico de Validação de Limpeza Nº3 - Determinação da Atividade Microbiana

- Misturador em Bin

Tabela 5.6- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras do misturador em bin, para determinação da atividade microbiana.

Nº da amostragem	1	2	3	4	
Produto	Cipamox 500mg	Betamox 1g	Betamox 1g	Cipamox 1g	
Lote	A001	A004	A009	A002	
Resultado (UFC's/placa)	1 – Superfície interior superior	28	2	0	0
	2 – Superfície interior lateral	3	0	0	0
	3 – Parte interna da válvula de saída	5	10	1	1

- Câmara de Pesagem

Tabela 5.7- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras da câmara de pesagem, para determinação da atividade microbiana.

Nº da amostragem	1	2	3	4 (c)	5 (d)	
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Alprazolam 1mg	Alprazolam 1mg	
Lote	A004	A005	A006	A001	A001	
Resultado (UFC's/placa)	1 – Prato da balança no chão	33	1	NC (a)	2	6
	2 – Grelha	0	0	26	0	1
	3 – Lamelas	2	1	9	2	0
	4 – Tomada	1	2	NC (b)	1	1

Legenda:

- (a) Resultado acima do limite analítico (incontável ≥ 50 UFC's/Placa)
 (b) Resultado acima do limite analítico ($54 \geq 50$ UFC's/Placa)
 (c) Amostragem realizada para determinação de nova validade de limpeza
 (d) Amostragem realizada para confirmação da nova validação de limpeza
 NC Não conforme (ocorrência de desvio ao desvio analítico)

- Máquina de Revestimento

Tabela 5.8- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras da máquina de revestimento, para determinação da atividade microbiana.

Nº da amostragem	1	2	3
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote	A013	A014	A015
Resultado (UFC's/placa)	1 – Rede	8	7
	2 – Interior da Pá	0	4
	3 – Base do Pá	0	16
			9

- Revalidação de Limpeza.

Tabela 5.9- Resultados da contagem de UFC's/placa das amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicónico e compactadora para determinação da atividade microbiana.

Equipamento	Produto	Lote	Ponto crítico	Resultado (UFC's/Placa)
Blisteradora	Amizal 45mg	A017	1 – Parede da barrica	1
			2 – Placa perfurada	13
			3 – Calhas estreitas em curva	12
			4 – Escova de plástico	3
			5 – Válvula da tampa da barrica	12
			6 – Peça de adaptação da escova	0
Máquina de comprimir	Amizal 45mg	A010	1 – Sistema de alimentação de	0
			2 – Prato da máquina	0
			3 – Depósito de carregamento	1
			4 – Rampa de saída dos comprimidos	0
			5 – Entrada e saída do despoeirador	0
			6 – 1º andar	0
			7 – Último andar (14º)	0
Misturador bicónico	Amizal 45mg / Capritin 25mg(a)/ Biloban 40mg(b)	A017 / A001 (a)/ A023 (b)	1 – Rebordo interno da abertura larga	(a)(b) 3
			2 – Borracha amovível da tampa	(a) 0
			3 – Bisel a meio do equipamento	(a) 0
			4 – Ponto central entre os biseis	(a) 4

Resultados

			5 – Base do impulsionador de mistura	(a) 6
			6 – Válvula tipo borboleta	(a) 0
			7 - Parede de encaixe da válvula	(a) 13
Compactadora	Amizal 45mg	A017	1 – Depósito inicial, peça inferior	31
			2 - Rolos	0
			3 – Peça de proteção dos sem-fins	0
			4 - Senfim	0
			5 – Rolo do granulador	4
			6 – Rede fina do granulador	1

Legenda:

(a) Realizou-se uma nova amostragem devido a todos os pontos apresentarem um resultado inconclusivo, provenientes da amostragem de Amizal 45mg, Lote A017

(b) Realizou-se uma nova amostragem somente no ponto crítico 1, por apresentar resultado inconclusivo, proveniente da amostragem de Capritin 25mg, Lote A001

Desvios ao Limite Analítico (50 UFC's/Placa) na Determinação de Atividade Microbiana:

Tabela 5.10- Síntese dos desvios ao limite analítico análise de atividade microbiana:

Equipamento	Produtos e lotes com ocorrência de desvios	
Câmara de pesagem	Amizal 45mg, Lote A006 <u>Pontos críticos:</u>	
	1- Prato da balança do chão	4- Tomada
	Contagem: Incontável > 50 UFC's/Placa Foram contadas no mínimo 50 UFC's isoladas e distintas. As restantes encontravam-se sobrepostas.	Contagem: 54 UFC's > 50 UFC's/Placa Foram contadas 54 UFC'S isoladas.
Misturador Bicônico	Amizal 45mg, Lote A017 <u>Pontos críticos:</u> 1-7 (ver tabela 5.9)	
	Capritin 25mg, Lote A001 <u>Pontos críticos:</u> 1- Rebordo interno da abertura	
	Contagem: Inconclusiva Não se conseguiu contar o número de UFC's/Placa visto haver uma sobreposição de colônias em todo o rebordo do filtro, sob o agar. Observaram-se pequenas colônias dispersas no interior do agar, por baixo do aglomerado de colônias formado à volta do filtro.	

5.4. Teste Específico de Validação de Limpeza N^o4 - Determinação de Resíduos de Substância Ativa

- Misturador em Bin

Tendo em conta os resultados analíticos obtidos pela análise cromatográfica em HPLC (Anexo 4) e os dados necessários para a quantificação de amoxicilina triidratada nas amostras do misturador em bin, calcularam-se os respetivos teores, apresentados na tabela 5.11.

Tabela 5.11- Resultados do teor de amoxicilina triidratada das amostras do misturador em bin, calculados através da fórmula A4

N ^o da amostragem	1	2	3	4
Produto	Cipamox 500mg	Betamox 1g	Betamox 1g	Cipamox 1g
Lote	A001	A004	A009	A002
Resultado (µg/mL)				
A1 – Superfície interior superior	0,0000	0,0654	0,0050	0,0060
A2 – Superfície interior lateral	0,0000	0,0187	0,0091	0,0082
A3 – Parte interna da válvula de saída	0,0000	0,0458	0,0045	0,0159

- Câmara de Pesagem

Tendo em conta os resultados analíticos obtidos pela análise cromatográfica em HPLC (Anexo 5) e os dados necessários para a quantificação de idebenona nas amostras da câmara de pesagem, calcularam-se os respetivos teores, apresentados na tabela 5.12.

Tabela 5.12- Resultados do teor de idebenona das amostras da câmara de pesagem, calculados através da fórmula A4

N ^o da amostragem	1	2	3
Produto	Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote	A004	A005	A006
Resultado (µg/mL)			
A1 – Prato da balança no chão	0,4483	0,0000	0,0000
A2 – Grelha	0,0000	0,0000	0,0000
A3 – Lamelas	0,0000	0,0000	0,0000
A4 – Tomada	0,0000	0,0000	0,0000

- Máquina de Revestimento

Tendo em conta os resultados analíticos obtidos pela análise cromatográfica em HPLC (Anexo 6) e os dados necessários para a quantificação de idebenona nas amostras da máquina de revestimento, calcularam-se os respetivos teores, apresentados na tabela 5.13.

Tabela 5.13- Resultados do teor de idebenona das amostras da máquina de revestimento, calculados através da fórmula A4

Nº da amostragem		1	2	3
Produto		Amizal 45mg	Amizal 45mg	Amizal 45mg
Lote		A013	A014	A015
Resultado (µg/mL)	A1 – Rede	1,4852	0,0223	0,0000
	A2 – Pá	0,0000	0,0390	0,0000
	A3 – Base do Pá	0,0417	0,0264	0,0000

- Revalidação de Limpeza

Tendo em conta os resultados analíticos obtidos pela análise cromatográfica em HPLC (Anexo 17) e os dados necessários para a quantificação de idebenona nas amostras dos equipamentos em revalidação, calcularam-se os respetivos teores, apresentados na tabela 5.14.

Tabela 5.14- Resultados do teor de idebenona das amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicónico e compactadora, calculados através da fórmula A4

Equipamento	Produto	Lote	Ponto crítico	Resultado (µg/mL)
Blisteradora	Amizal 45mg	A011	A1 – Parede da barrica	0,0000
			A2 – Placa perfurada	0,0000
			A3 – Calhas estreitas em curva	0,0000
			A4 – Escova de plástico	0,0000
			A5 – Válvula de silicone da barrica	0,0000
			A6 – Peça de adaptação da escova	0,0000
Máquina de comprimir	Amizal 45mg	A010	A1 – Sistema alimentação de aranhas(a)	0,1530
			A2 – Prato da máquina	0,1347
			A3 – Depósito de carregamento	0,0000
			A4 – Rampa de saída dos comprimidos	0,0000
			A5 – Entrada e saída do despoeirador	0,0000
			A6 – 1º andar	0,0000
			A7 – Último andar (14º)	0,0000
Misturador bicónico	Amizal 45mg	A017	A1 – Rebordo interno da tampa amovível	0,0000
			A2 – Borracha amovível da tampa	6,8788

Resultados

			A3 – Bisel a meio do equipamento	0,0000
			A4 – Ponto central entre os biséis	0,0000
			A5 – Base do impulsionador de mistura	0,3159
			A6 – Válvula tipo borboleta	0,0000
			A7 - Parede de encaixe	0,0000
Compactadora	Amizal 45mg	A017	A1 – Depósito inicial, peça inferior	0,0000
			A2 - Rolos	0,2381
			A3 – Peça de protecção dos sem-fins	0,4560
			A4 - Senfim	0,0000
			A5 – Rolo do granulador	0,0000
			A6 – Rede fina do granulador	0,0000

Legenda:

(a) Peças semelhantes a aranhas

6. Interpretação dos Resultados

Misturador em Bin: Perante a análise das datas de amostragem para validação de limpeza do misturador em bin, conseguiu-se criar uma situação de “pior condição de limpeza” (período de tempo máximo entre a utilização do equipamento e a limpeza) com apenas um dia de espera entre a utilização do equipamento e a limpeza nos vários misturadores amostrados. O tempo mínimo entre a limpeza e as amostragens (validade de limpeza) foi de três dias e o máximo foi de seis dias. Para além do Pior-Caso A (Cipamox 500mg) determinado pela análise de risco, foram utilizados mais dois produtos para a validação do equipamento (Betamox 1g e Cipamox 1g) devido ao grande fluxo de produção destes e pela existência da mesma SA (amoxicilina triidratada). Desta forma optou-se por realizar quatro amostragens para análise.

Câmaras de Pesagem: Para a amostragem das câmaras de pesagem, verificou-se mais uma vez a impossibilidade de deixar o equipamento por limpar mais de um dia, devendo-se esta situação à regularidade diária de produção neste espaço. O tempo máximo conseguido entre a limpeza da área e a sua amostragem foi de cinco dias, e o mínimo foi de menos de um dia.

Foram também realizadas duas amostragens extra para além das três mínimas necessárias, para determinação da validade de limpeza (análise microbiológica). A primeira destas amostragens extra foi realizada logo a seguir à limpeza, para contagem do número de UFC's/placa inicial, e a segunda foi realizada quatro dias depois para confirmação dos resultados iniciais ou determinação da proliferação microbiológica.

Máquina de Revestimento: Na validação da máquina de revestimento não se conseguiu criar uma situação de “pior condição de limpeza” por mais de 24 horas, devido à utilização diária contínua e regular deste equipamento em que a limpeza é sempre efetuada no seguimento da produção. O tempo mínimo entre a limpeza e a amostragem do equipamento foi de menos de 24 horas e o máximo de cinco dias, não sendo necessárias amostragens adicionais às três mínimas para a validação. (Figura 6.1)

A figura 6.1 mostra o número máximo de dias conseguidos entre a utilização e limpeza dos equipamentos em validação (pior cenário de limpeza), assim como entre a limpeza e a amostragem (validade de limpeza).

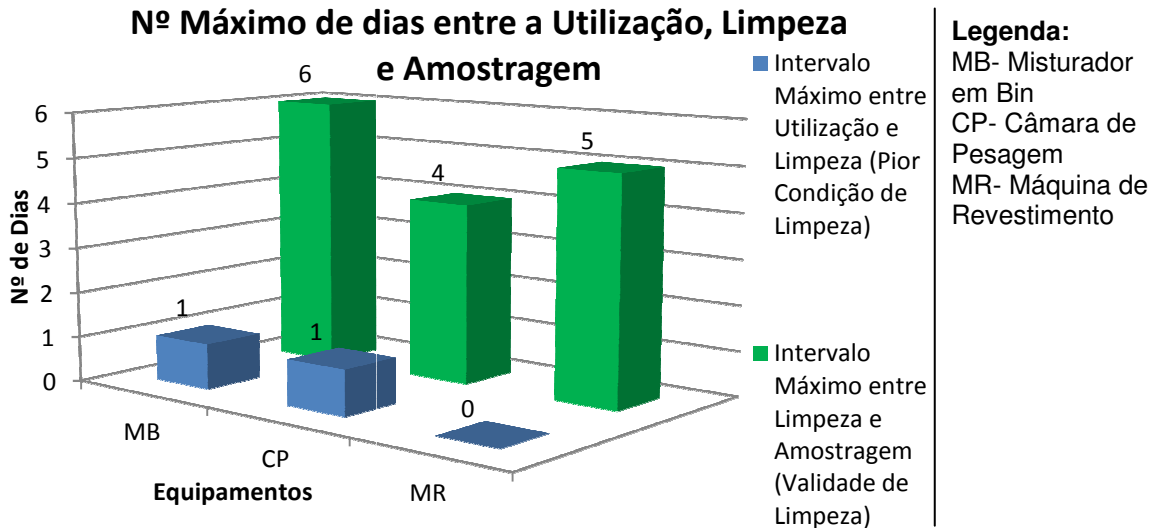


Figura 6.1- Gráfico representativo do número de dias conseguidos para “Pior Condição de Limpeza” e “Validade de Limpeza” dos equipamentos em validação de limpeza

Revalidação de Limpeza: Na revalidação de limpeza dos equipamentos (blisteradora, compactadora, máquina de comprimir e misturador bicónico) optou-se por não dar grande ênfase ao tempo de espera entre a produção, limpeza e amostragem dado já estarem determinados e ser apenas necessária uma amostragem por equipamento. Foram necessárias duas amostragens adicionais no misturador bicónico devido a resultados microbiológicos, que revelaram uma contagem inconclusiva de UFC's/placa (Tabelas 5.9 e 5.10).

Inspeção Visual: A inspeção visual e sensorial realizada para todas as amostragens dos equipamentos analisados mostraram-se conformes, pois a nível visual e olfativo não foi detetado nenhum tipo de sujidade ou odor. Todas as bancadas de apoio encontravam-se devidamente organizadas e arrumadas e os componentes a amostrar encontravam-se devidamente desmontados e expostos. Todos os equipamentos encontravam-se íntegros e nas condições necessárias para prosseguir com todas as amostragens para a validação. No total foram realizadas quatro inspeções visuais a mais no âmbito da análise microbiológica (câmara de pesagem e misturador bicónico), para além das mínimas necessárias inerentes a cada equipamento.

Determinação de Resíduos de Agentes de Limpeza: Na análise de carbono orgânico total, obteve-se em todas as amostragens valores conformes (Tabelas 5.2 a 5.5) e bastante inferiores ao limite analítico designado (10ppm). Como esperado, todas as amostras em branco revelaram valores de TOC abaixo dos valores das amostras dos locais analisados. De todos os equipamentos em validação, o valor mínimo da amostra

em branco foi de 0,095ppm (câmara de pesagem) e o máximo de 0,220ppm (máquina de revestimento). Não se obteve valor para a primeira amostra em branco da máquina de revestimento, devido a uma falha do equipamento de TOC aquando a sua análise, mas tendo em conta o historial dos restantes brancos analisados concluiu-se que não haveria necessidade de uma nova amostragem. Para os valores das amostras das áreas analisadas, o mínimo foi de 0,104ppm (câmara de pesagem) e o máximo foi de 3,980ppm (misturador em bin). De um modo geral as amostras provenientes da câmara de pesagem revelam o conjunto de valores de TOC mais baixos que os restantes equipamentos. Estes valores podem ser explicados pelo fato desta ser uma zona de trabalho ampla, com superfícies de linhas direitas e de fácil acesso, contrastando com equipamentos de produção farmacêutica. Por estas razões, existe uma maior facilidade de remoção de todos os agentes de limpeza utilizados.

O conjunto de valores de TOC mais elevados são provenientes do misturador em bin analisado e mais uma vez, esta situação deve-se ao *design* do equipamento analisado. Comparando com o outro equipamento em validação, o misturador em bin possui uma lavagem manual ao contrário da lavagem automática utilizada na máquina de revestimento. Esta situação pode gerar um decréscimo da eficácia e eficiência da limpeza devido à introdução do fator humano. O acesso dificultado ao interior do misturador, aumenta igualmente a dificuldade de remoção dos agentes de limpeza utilizados. A figura 6.2 representa os valores de TOC por equipamento e respetivas amostragens.

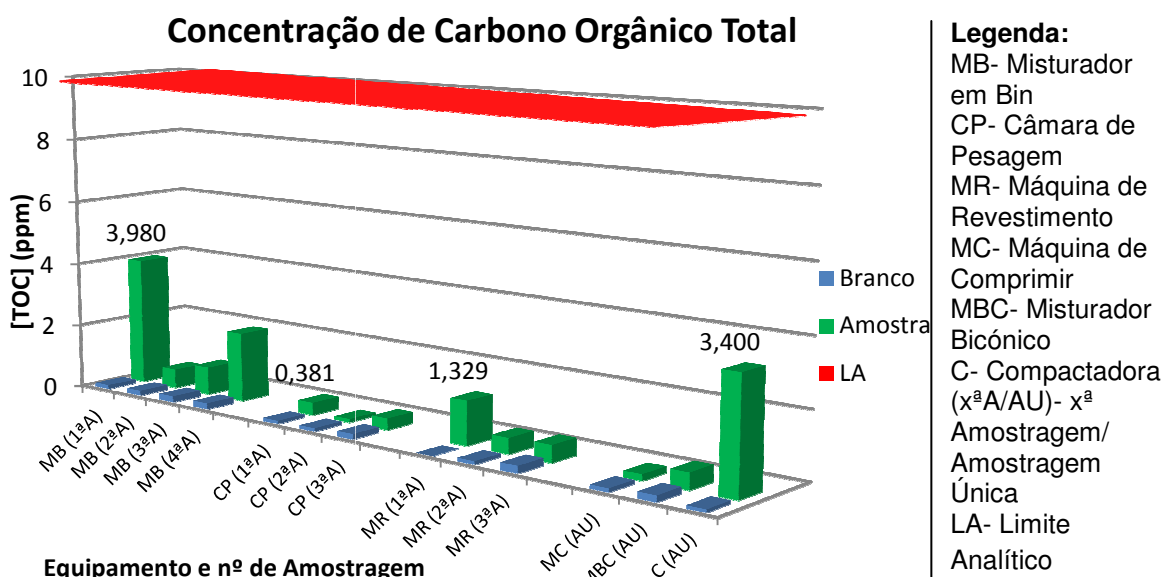


Figura 6.2- Gráfico representativo da concentração de TOC (ppm) dos brancos e amostras das várias amostragens realizadas nos equipamentos em validação e revalidação de limpeza

Determinação da atividade Microbiana: Na determinação da atividade microbiana verificou-se que para as validações do misturador em bin (Tabela 5.6), da máquina de revestimento (Tabela 5.8), e para as revalidações da blisteradora, compactador e máquina de comprimir (Tabela 5.9), os valores apresentaram-se conformes, todos abaixo do limite analítico (50UFC's/placa). O mesmo já não se verificou com a câmara de pesagem (Tabela 5.7) na amostragem que se destinava à determinação da validade de limpeza, dado que os valores dos pontos um e quatro ultrapassaram o valor do limite analítico (Tabela 5.10- valores não conformes).

Estes resultados conduziram a uma investigação e após a análise dos registos de limpeza desta zona, verificou-se que esta instrução técnica de limpeza foi executada por uma nova funcionária que assumia esta função aproximadamente há um mês. Estando esta situação registada, e sem excluir a possibilidade de ter havido uma contaminação e proliferação microbiana devido ao ambiente nestes seis dias, tornou-se necessária a realização de mais duas amostragens; a primeira foi realizada logo após a limpeza para averiguar qual o número de UFC's/placa inicial e a segunda após quatro dias para confirmar a existência de alguma contaminação ambiental, ou se realmente teria sido um erro de execução da ITL. Os resultados em ambas as amostragens mostraram-se abaixo do limite analítico e sem significativo aumento de UFC's no decorrer dos quatro dias.

(Figura 6.3)

Com base nestes resultados, foram aplicadas as medidas corretivas previstas para esta situação. Foi ministrada à funcionária uma nova formação "*on job*" com acompanhamento da execução das ITL, por forma a evitar situações semelhantes no futuro.

Igualmente observaram-se problemas nos valores microbiológicos de todos os pontos críticos de amostragem do misturador bicónico em revalidação, tendo sido necessária a realização de duas novas amostragens. Estes valores revelaram-se inconclusivos devido a impossibilidade de contagem de colónias totalmente delimitadas e isoladas, sendo assim tornou-se impossível dizer se estes estariam acima do valor limite analítico. Numa análise pormenorizada dos filtros nas placas, observaram-se colónias contínuas (sobrepostas) sobre o rebordo do filtro e sobre o agar na zona circundante deste. À lupa pôde-se verificar crescimento microbiano no interior do agar, logo abaixo da zona circular colonial formada e exposta ao ar. Com base nestes dados, poder-se-á afirmar que existe uma probabilidade deste microrganismo possuir motilidade, mas dado que a sua identificação não foi realizada em laboratório, não se pôde confirmar esta hipótese. Existe

igualmente uma possibilidade destes resultados terem origem num erro humano aquando a execução analítica laboratorial. Após a segunda amostragem, obtiveram-se colónias isoladas, contáveis e abaixo do valor limite analítico em todos os pontos excetuando o ponto um.

Este ponto apresentava mais uma vez o mesmo tipo de colónias encontradas na primeira amostragem, dificultando mais uma vez uma contagem fiável. Por esta razão, decidiu-se fazer só uma terceira amostragem no ponto um, tendo apresentado no final um resultado contável e conforme no final. A figura 6.3 apresenta todos os valores do número de colónias microbianas por placa de todas as séries e pontos de amostragem dos equipamentos. Dos resultados conformes, registou-se um máximo de 33UFC's/placa na primeira amostragem da câmara de pesagem.

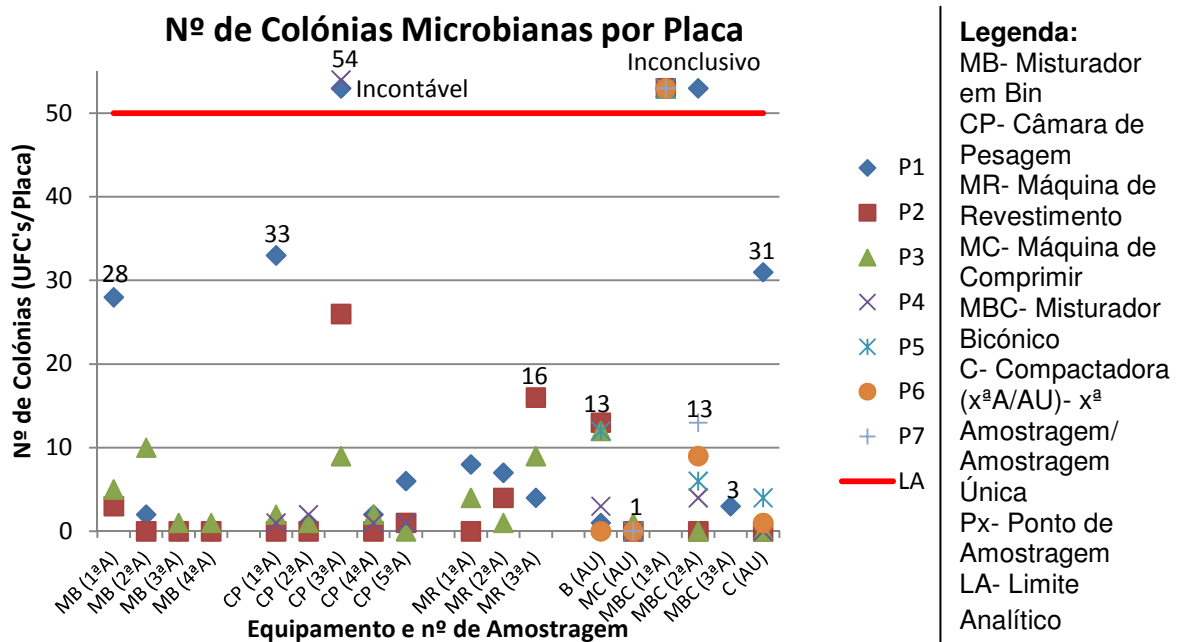


Figura 6.3- Gráfico representativo do número de colónias microbianas (UFC's/Placa) das várias amostragens realizadas nos equipamentos em validação e revalidação de limpeza

Através deste teste, apurou-se igualmente a validade de limpeza (correspondente a intervalo máximo de dias entre a limpeza e a amostragem – Figura 6.1) de seis dias para o misturador em bin, de quatro dias para a câmara de pesagem e de cinco dias para a máquina de revestimento.

Determinação de Resíduos de Substância Ativa: No teste da determinação da substância ativa pela análise em HPLC, obtiveram-se resultados conformes (Tabelas 5.11, 5.12, 5.13 e 5.14), abaixo dos valores limites analíticos calculados individualmente para cada equipamento. Mais uma vez verificou-se que dos equipamentos em validação, a câmara

de pesagem foi a que revelou valores mais baixos de concentração de substância ativa, sendo que em só um ponto é que revelou a existência de substância ativa. Desta vez, esta situação não se deve somente à facilidade de limpeza explicada anteriormente mas também porque o produto que contém a substância ativa apenas contacta diretamente as superfícies amostradas por contaminação proveniente das passagens entre recipientes. O misturador em bin e a máquina de revestimento revelam os valores mais altos, podendo ser explicados pela complexidade da sua forma (existência de aberturas estreitas ao interior do equipamento assim como de redes). Nos valores resultantes dos equipamentos em revalidação (Tabela 5.14), observou-se que aproximadamente 75% dos pontos analisados não revelaram vestígios de substância ativa.

De todos os equipamentos, a máxima concentração de substância ativa obtida foi de 6,8788µg/mL na borracha do misturador bicónico revelando que este poderá ser um ponto com necessidade de especial atenção. Este facto deve-se à natureza do material com que a borracha é fabricada, sendo este poroso e com a contínua utilização, tende a tornar-se amarelada. Estes dois fatores permitem um maior aprisionamento das partículas da idebenona nos poros da borracha e devido à sua cor amarela, torna-se ainda mais complicado verificar o estado da sua limpeza. A figura 6.4 apresenta os valores de concentração de substância ativa (amoxicilina triidratada e idebenona) nos vários pontos analisados, por cada série de amostragem e por equipamento.

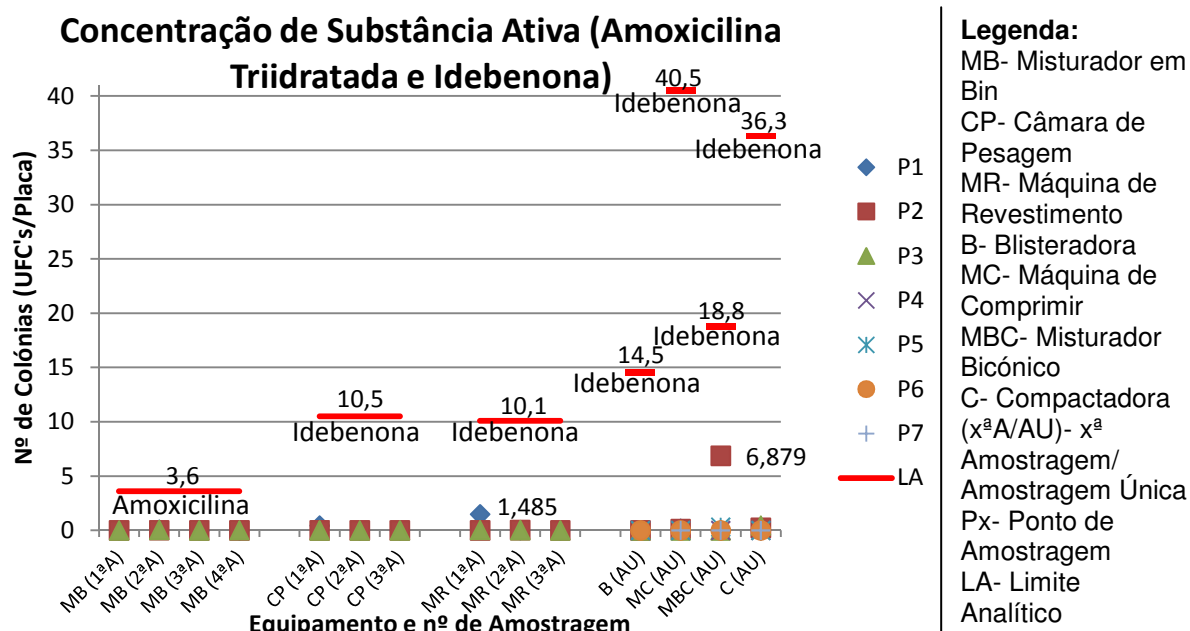


Figura 6.4- Gráfico representativo da concentração de substância ativa (amoxicilina triidratada e idebenona) (µg/mL) das várias amostragens realizadas nos equipamentos em validação e revalidação de limpeza

7. Conclusão

Neste processo de validação de limpeza efetuaram-se no mínimo três séries de amostragens para quatro testes, sendo estes inspeção visual, determinação de resíduos de agentes de limpeza, atividade microbiológica e resíduos de substância ativa. Os três equipamentos a validar foram misturador em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento e os quatro a revalidar foram a blisteradora, compactadora, máquina de comprimir e misturador bicónico. Para esta última situação foi estipulado que seria feita no mínimo uma série de amostragens num lote produzido por cada equipamento.

Não ocorreu qualquer imprevisto de grande severidade em todo o processo, sendo que os existentes estiveram quase sempre relacionados com os planos de produção, onde houveram mudanças súbitas de datas de amostragem por alteração não esperada e de última hora da ordem do processo de fabrico.

De acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que todos os equipamentos em estudo (misturador em bin, câmara de pesagem e máquina de revestimento) foram devidamente validados no que respeita à aplicação das instruções técnicas de limpeza atualizadas e em utilização.

De um modo geral, os resultados obtidos em todos os testes situam-se muito abaixo dos valores dos limites de especificação analítica com exceção dos resultados microbiológicos referentes à amostragem da validade de limpeza, mas que após uma averiguação, concluiu-se que a falha foi causada por erro humano.

Relativamente à revalidação dos equipamentos (misturador bicónico, blisteradora, compactadora e máquina de comprimir) conclui-se que as instruções técnicas de limpeza utilizadas nas validações realizadas por elementos da equipa da garantia de qualidade, ainda se encontram adequadas aos processos existentes. Esta situação é sustentada pelo facto dos resultados analíticos dos testes realizados apresentarem-se inferiores aos limites analíticos estipulados. Porém até que se obtivessem estes resultados conformes, registaram-se valores denominados “inconclusivos”, na determinação de atividade microbiológica do misturador bicónico. Não se pôde afirmar que estes resultados ultrapassassem o limite analítico (50 UFC's/placa) pois a não conformidade residia na impossibilidade da contagem de colónias isoladas e distintas. Admitiu-se a possibilidade

de estarmos perante microrganismos móveis, mas como não foi feita a sua identificação em laboratório é impossível obter conclusões.

A análise dos dados permite afirmar que a limpeza é efetuada de modo correto e eficaz pelos funcionários já experientes e que se encontram devidamente formados. Esta situação, torna-se crucial que os novos funcionários das equipas de limpeza sejam acompanhados regularmente pelo elemento que lhes está designado a dar formação “*on job*”, por forma a manter um serviço de qualidade. O seu percurso inicial de aprendizagem e formação necessita de regular supervisão até que seja notório um desempenho pleno das suas funções. Só desta forma poderão ser evitadas situações que possam comprometer o serviço de excelência e qualidade na limpeza.

Ficou assim concluída a validação e revalidação de limpeza de todos os equipamentos onde houve início de processo de amostragem, garantindo que a possibilidade de contaminação cruzada entre produtos seja a mais baixa possível evitando ao máximo possíveis danos à saúde pública. Por validar, ficaram os equipamentos para os quais foram efetuados somente os protocolos de validação (agitador de hélice, reator de 2000L e granulador a húmido), mas que por incompatibilidade com os planos de produção, não puderam ser amostrados.

As validações realizadas possibilitaram ao setor da Garantia da Qualidade da Atral atingir várias metas propostas para a ano de 2012 no âmbito de todos os processos envolvidos na limpeza de equipamentos e instalações. Os resultados obtidos durante este processo forneceram informações cruciais para um melhor entendimento das características dos equipamentos, determinando quais os aspetos aos quais se deve ter mais atenção. De um modo geral, a conclusão destes trabalhos contribuiu de um modo significativo para o desenvolvimento da empresa, gestão de processos de produção e melhoria contínua da qualidade.

As validações e revalidações de limpeza nos equipamentos de produção farmacêutica da Atral irão continuar dado que é algo exigido pelas entidades reguladoras da indústria farmacêutica e haverá sempre modificações internas ao processo de fabrico para adequabilidade à realidade e melhoria contínua da qualidade da prestação de serviços aos seus clientes.

8. Bibliografia

- [1]. Oliveira, J. Otavio, “Gestão da Qualidade: Tópicos avançados”, Cengage Learning Editores, 2006, p. 3-8, p. 221
- [2]. Dooley, Kevin., “The Paradigms of Quality: Evolution and Revolution in the History of the Discipline”, Departments of Industrial Engineering & Management -Arizona State University, 2008 U.S.A.
- [3]. Ferro, R., Vidal, A., “Sebastião Alves, A vida é a obra que fica – Fotobiografia”, Publicações Dom Quixote, 2004, p.17-22
- [4]. Bharadia, Praful D., Bhatt, Jignyasha, “A review of current implementation strategies for validation of cleaning processes in the pharmaceutical industry”, Journal of Validation Technology, Nº 3, Vol. 12, May 2006, p. 218-230
- [5]. “Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use, Introduction”, EudraLex -The rules governing medicinal products in the European Union, December 2010, Brussels
- [6]. EMEA- European Medicines Agency, Science Medicines Health, An Agency of the European Union
- [7]. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- [8]. Hall, William E., “Pharmaceutical process validation - An international third edition, revised and expanded, Cap. 14 - Validation and verification of cleaning processes”, Drugs and the pharmaceutical sciences, Vol. 129, Marcel Dekker, 2003, p. 465-506
- [9]. “Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use, Part I – Chapter 1 Quality Management”, EudraLex -The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4, 14 February 2008, Brussels
- [10]. “Note for Guidance for Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients” ICH Topic Q7, European Medicine Agency, November 2000, London
- [11]. Harder, S. W., “The validation of cleaning procedures”, Pharmaceutical Technology, May 1984, p. 29-34
- [12]. Nassani, Mowafak, “Cleaning Validation in the pharmaceutical industry”, Journal of Validation Technology, Nº 4, Vol. 11, August 2005, p. 286-297
- [13]. Brewer, R., “Regulatory Aspects of Cleaning Validation,” presented at ISPE seminar, Rockville, Maryland, March 1996. P. 6–8
- [14]. “Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use- Part I – Chapter 5: Production”, EudraLex -The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4, 2010, Brussels

- [15]. “Regulatory Guidance of Cleaning Validation”, Health Science Authority, December 2008
- [16]. LeBlanc, Destin A., “Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished Drug Products”, Pharmaceutical Technology, Advanstar, October 1998, U. S. A.
- [17]. Urbanek, Emilia, et al., “Total and fresh organic carbon distribution in aggregate size classes and single aggregate regions”, Geoderma, Volume 164, Issues 3-4, 15 September 2011, p. 164-171
- [18]. “Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use, Annex 1- Manufacture of Sterile Medicinal Products” EudraLex -The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4, 14 February 2008, Brussels
- [19]. Fourman, G.L. and Mullen, M.V., “Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations,” Pharm. Technol. 17 (4), 1993, p. 54–60
- [20]. Protocolos/Relatórios de Validação de equipamentos, elaborados pelo setor GQ da Atral
- [21]. Ferreira, M., “Formulário de Matemática”, 2000, Editora Sílabo
- [22]. Protocolos/Relatórios de validação de métodos analíticos para validações de limpeza, elaborados pelo setor GQ da Atral
- [23]. Instruções técnicas de limpeza de equipamentos, elaborados pelo setor GQ da Atral

9. Anexos

Anexo 1- Análise de Risco dos Produtos do Misturador em Bin

Tabela 9.1- Determinação do produto Pior-Caso A, produzido nos últimos dois anos no misturador em bin do FSO2-UP

Parâmetros / Produtos	Concentração de SA	Solubilidade	Índice Frequência de produção	Dificuldade de remoção	Toxicidade	Índice de risco
Penamox vet 50+12,5mg	3	3	2	3	2	108
Penamox Vet 25 + 6,25mg/mL - 30 mL	3	3	2	3	2	108
Betamox Plus 1g	4	3	4	3	2	288
Betamox susp 125+31,25 mg/5mL 120mL	3	3	3	3	2	162
Betamox vet 25+6,25mg susp 30mL	3	3	2	3	2	108
Betamox 625mg	4	3	3	3	2	216
Betamox Suspensão 400mg + 57,5mg/ 5mL 100mL	4	3	3	3	2	216
Betamox Suspensão 400mg + 57,5mg/ 5mL - 60mL	4	3	3	3	2	216
Betamox Suspensão 250mg + 62,5mg/ 5mL - 60mL	3	3	3	3	2	162
Betamox Suspensão 250mg + 62,5mg/ 5ml - 100mL	3	3	3	3	2	162

Anexos

Betamox Suspensão 250mg + 62,5mg/ 5mL - 120mL	3	3	3	3	2	162
Cipamox 1g	4	3	4	3	2	288
Cipamox 500mg	4	3	4	3	2	288
Cipamox Suspensão 500mg/ 5mL	3	3	3	3	2	162
Cipamox Saquetas 3g	3	3	3	3	2	162
Floxil 500mg	2	3	3	3	2	108

,

Anexo 2- Análise de Risco dos Produtos da Câmara de Pesagem

Tabela 9.2- Determinação do produto Pior-Caso A, pesado nos últimos cinco anos nas câmaras de pesagem 1A e 1B do setor FSO1

Parâmetros/ Produtos	Concentração de SA	Solubilidade	Índice			Índice de risco
			Frequência de produção	Dificuldade de remoção	Toxicidade	
Amizal 45mg	2	4	4	4	2	256
Atralidon 500mg	4	4	2	2	3	192
Biloban 40mg	2	4	4	3	2	192
Benflux 30mg	2	4	3	3	2	144
Bioquil 200mg	2	3	2	2	3	72
Bioquil 400mg	2	3	2	2	3	72
Capritin 25mg	2	3	2	3	2	72
Capritin 50mg	2	3	2	3	2	72
Cipancin 100mg	3	3	2	3	3	162
Ciplox 250mg	3	3	2	2	2	72
Ciplox 500mg	3	3	2	2	2	72
Ecapril 5mg	2	3	2	2	3	72
Ecapril 20mg	3	3	2	2	3	108
Ecamaís 10mg + 12,5mg	2	3	2	2	3	72
Ecamaís 20mg + 12,5mg	2	3	2	2	3	72
Gripetral 500mg	3	4	2	3	3	216
Moderlax 5mg	2	4	2	3	3	144
Pazolam 1mg	2	4	3	2	4	192
Pazolam 0,25mg	2	4	3	2	4	192
Pazolam 0,5mg	2	4	3	2	4	192
Finasterida 5mg	2	4	2	3	2	96
Stacer 300mg	3	2	3	2	3	108
Stimulex	2	4	3	3	2	144
Stimulex saquetas p/200ml	2	4	2	3	2	96
Stacer 150mg	3	2	3	2	3	108
Tenalgin 20mg	2	4	2	3	4	192
Tenil vet 50mg	2	4	2	3	3	144
Varimine	2	4	2	3	2	96
Varimine Stress	2	4	2	3	2	96
Varimine saquetas p/200ml	2	4	2	3	2	96

Anexos

Varimine Stress saquetas Tutti-frutti	2	4	2	3	2	96
Zinasen 10mg	2	4	2	3	3	144
Zurim 100mg	3	2	3	2	4	144
Zurim 300mg	3	2	3	2	4	144
Adipan Plurivite 100g	4	4	2	3	2	192
Varibiotico saquetas 10g	2	4	2	3	2	96
Adipan Varibiotico 100g	4	4	2	3	2	192
Ciplox 500mg	3	3	2	2	2	72
Sinvastatina 20mg	2	4	2	4	3	192
Cetirizina 10mg	2	4	2	4	3	192
Terbinafina	3	4	2	3	3	216
Mirtazapina 15mg	2	4	2	4	3	192
Azitromicina 500mg	4	4	2	2	3	192
Mirtazapina 30mg	2	4	2	4	3	192

Anexo 3- Análise de Risco dos Produtos da Máquina de revestimento

Tabela 9.3- Determinação do Produto Pior-Caso A, revestido nos últimos dois anos na máquina de revestimento de comprimidos

Parâmetros / Produtos	Concentração de SA	Solubilidade	Índice			Índice de risco
			Frequência de produção	Dificuldade de remoção	Toxicidade	
Amizal 45mg	2	4	4	4	2	256
Stacer 150mg	3	2	3	2	3	108
Biloban 40mg	2	4	4	3	2	192
Azitromicina 500mg	4	4	2	2	3	192
Sinvastatina 20mg	2	4	2	4	3	192
Cetirizina 10mg	2	4	2	4	3	192
Mirtazapina 15mg	2	4	2	4	3	192
Mirtazapina 30mg	2	4	2	4	3	192

Anexo 4- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem do Misturador em Bin

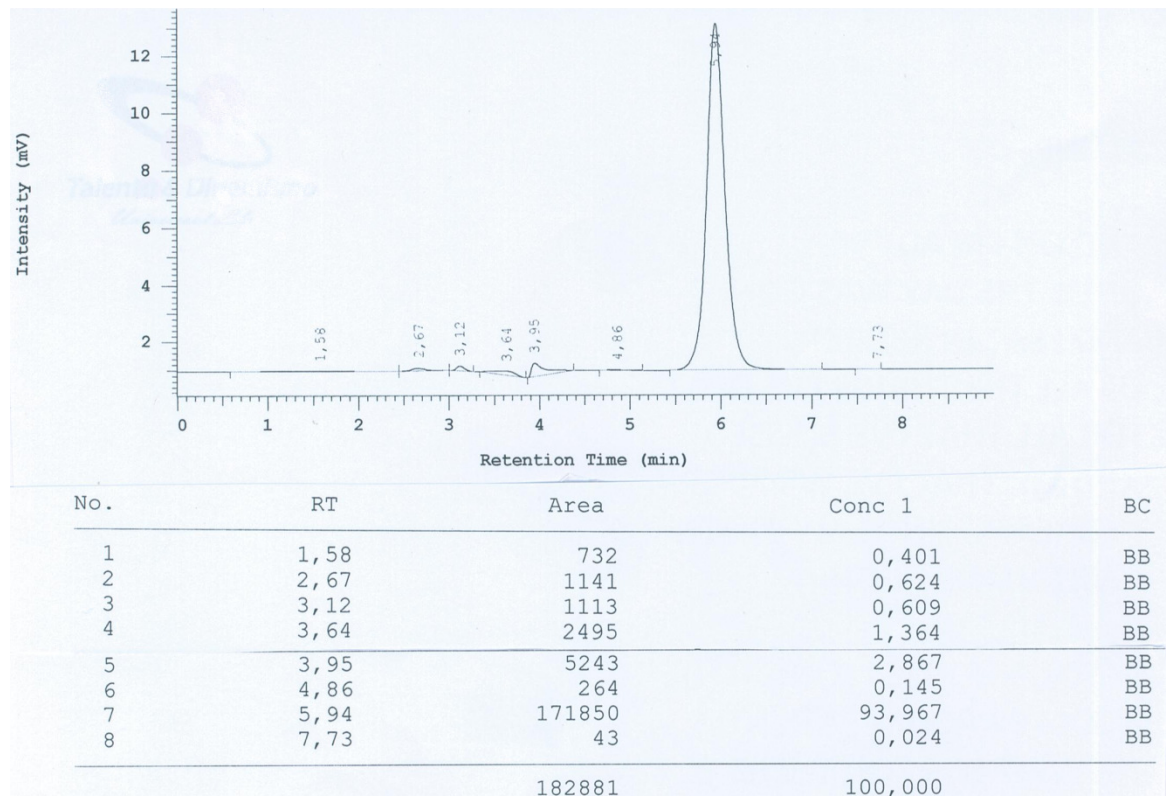


Figura 9.1- Exemplo de cromatograma da solução padrão: Terceira injeção, da primeira amostragem, da solução padrão de amoxicilina triidratada (P3)

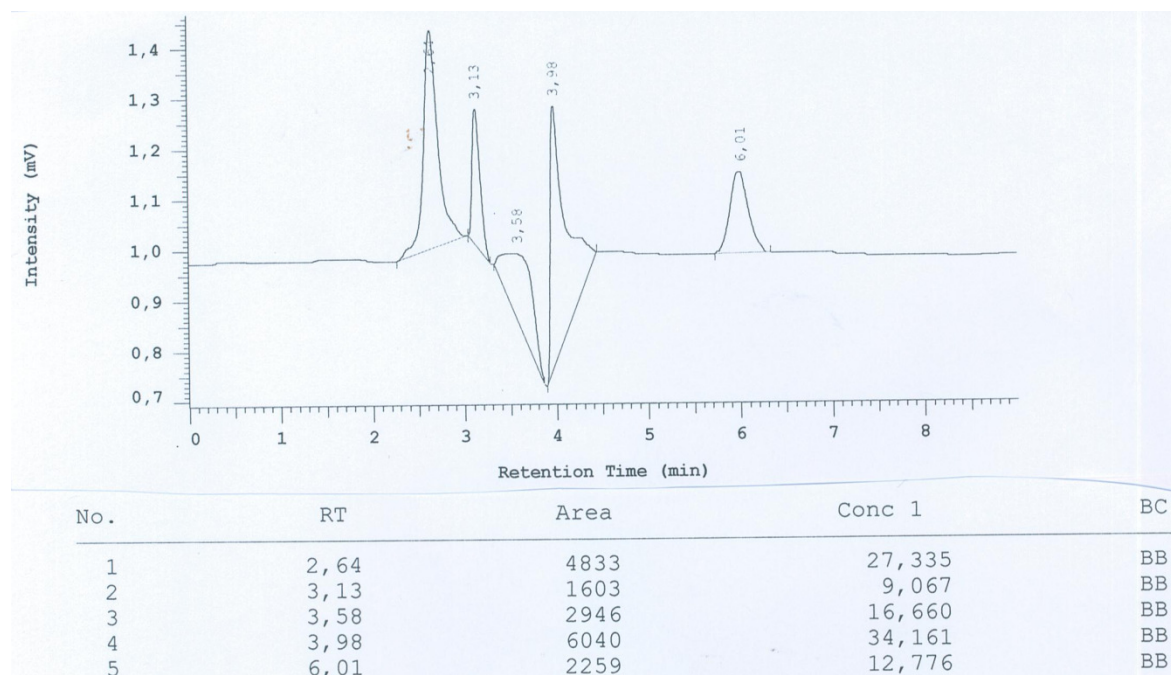


Figura 9.2- Cromatograma da solução amostra com maior área de pico: Segunda amostragem do ponto um (A1)

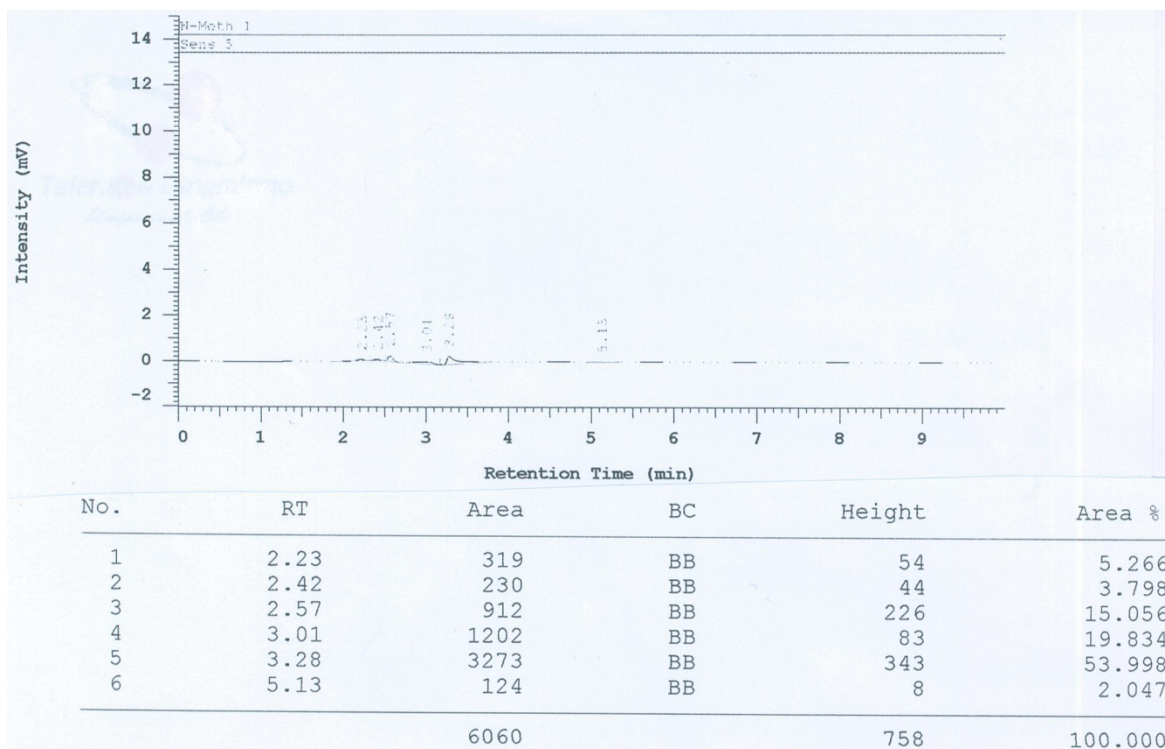


Figura 9.3- Cromatograma da solução amostra com menor área de pico: Terceira amostragem do ponto três (A3)

Tabela 9.4- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras do misturador em bin, para determinação de resíduos de amoxicilina triidratada

Produto e lote	Nº da amostragem	Nº de Injeção padrão (Px) e de amostra (Ax)	Tempo de retenção (minutos)	Área do pico "Aa"
Cipamox 500mg - Lote A001	1	P1	4,772	159,25740
		P2	4,770	159,03062
		P3	4,769	158,95398
		P4	4,767	158,60236
		P5	4,772	158,87689
		P6	4,772	159,01547
		A1	0,000	0,00000
		A2	0,000	0,00000
Betamox 1g - Lote A004	2	P1	5,840	135137
		P2	5,870	168458
		P3	5,890	170000
		P4	5,920	171960
		P5	5,940	171850
		P6	5,970	175061

		A1	6,010	2259
		A2	6,010	645
		A3	6,080	1581
Betamox 1g - Lote A009	3	P1	5,020	136164
		P2	5,020	135840
		P3	5,030	136059
		P4	5,030	135250
		P5	5,030	136214
		P6	5,030	135368
		A1	5,130	138
		A2	5,130	249
		A3	5,130	124
Cipamox 1g - Lote A002	4	P1	5,020	136164
		P2	5,020	135840
		P3	5,030	136059
		P4	5,030	135250
		P5	5,030	136214
		P6	5,030	135368
		A1	5,130	163
		A2	5,090	225
		A3	5,080	436

Tabela 9.5- Dados para o cálculo do teor de amoxicilina triidratada nas amostras do misturador em bin

Produto e lote	Nº da amostragem	Média "Ap"	Desvio de padrão	Desvio de padrão relativo (%)	Toma "Tp(mg)"	Atividade "P"	Volume total diluição "Vp(mL)"
		Áreas das soluções padrão					
Cipamox 500mg - Lote A001	1	158,96	0,22	0,14	28,7	0,865	5000
Betamox 1g - Lote A004	2	171465,80	2475,52	1,44			
Betamox 1g - Lote A009	3	135815,83	422,71	0,31			
Cipamox 1g - Lote A002	4	135815,83	422,71	0,31			

Anexo 5- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem da Câmara de Pesagem

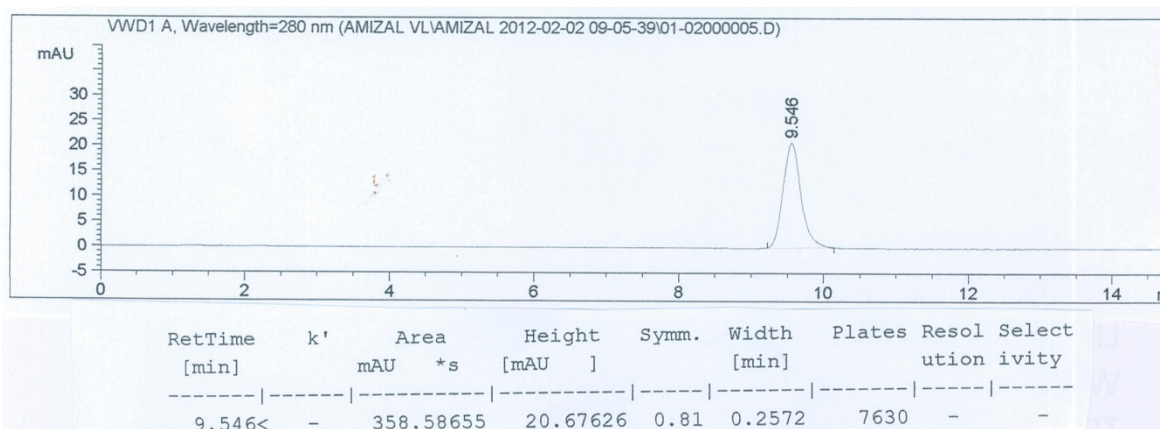


Figura 9.4- Exemplo de cromatograma da solução padrão: Quinta injeção, da primeira amostragem, da solução padrão de idebenona (P5)

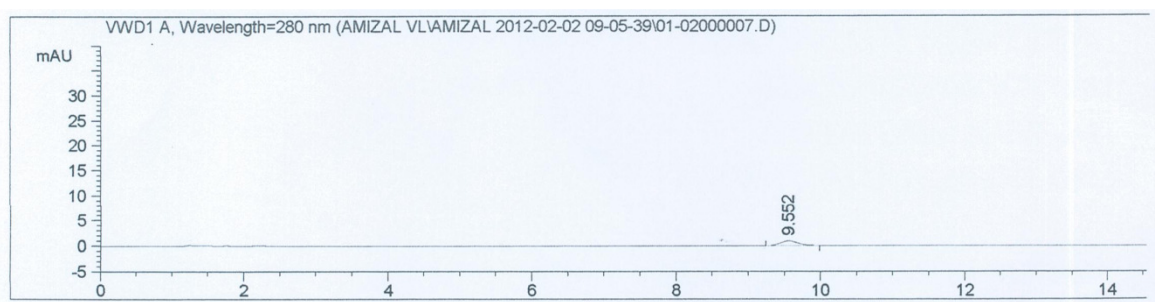


Figura 9.5- Cromatograma da solução amostra com maior e única área de pico: Primeira amostragem do ponto um (A1)

Tabela 9.6- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras da câmara de pesagem, para determinação de resíduos de idebenona

Produto e lote	Nº da amostragem	Nº de injeção padrão (Px) e de amostra (Ax)	Tempo de retenção (minutos)	Área do pico "Aa"
Amizal 45mg - Lote A004	1	P1	9,538	360,06558
		P2	9,546	358,95923
		P3	9,561	358,71786
		P4	9,562	358,85867
		P5	9,546	358,58655
		P6	9,551	358,54135
		A1	9,552	16,20484
		A2	0,000	0,00000

		A3	0,000	0,00000
		A4	0,000	0,00000
Amizal 45mg - Lote A005	2	P1	9,538	360,06558
		P2	9,546	358,95923
		P3	9,561	358,71786
		P4	9,562	358,85867
		P5	9,546	358,58655
		P6	9,551	358,54135
		A1	0,000	0,00000
		A2	0,000	0,00000
		A3	0,000	0,00000
		A4	0,000	0,00000
Amizal 45mg - Lote A006	3	P1	(a)	(a)
		P2	(a)	(a)
		P3	(a)	(a)
		P4	10,680	372,14471
		P5	9,249	370,75211
		P6	9,251	371,06461
		A1	0,000	0,00000
		A2	0,000	0,00000
		A3	0,000	0,00000
		A4	0,000	0,00000

Legenda:

(a) Devido a uma instabilidade inicial do sistema cromatográfico HPLC, estes valores não puderam ser contabilizados para a realização dos cálculos.

Tabela 9.7- Dados para o cálculo do teor de idebenona nas amostras da câmara de pesagem

Produto e lote	Nº da amostragem	Média "Ap"	Desvio de padrão	Desvio de padrão relativo (%)	Toma "Tp(mg)"	Atividade "P"	Volume total diluição padrão "Vp(mL)"
		Áreas das soluções padrão					
Amizal 45mg - Lote A004	1	358,95	0,18	0,05	10	0,993	1000
Amizal 45mg - Lote A005	2	358,95	0,18	0,05			
Amizal 45mg - Lote A006	3	371,32	0,73	0,20			

Anexo 6- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem da Máquina de Revestimento

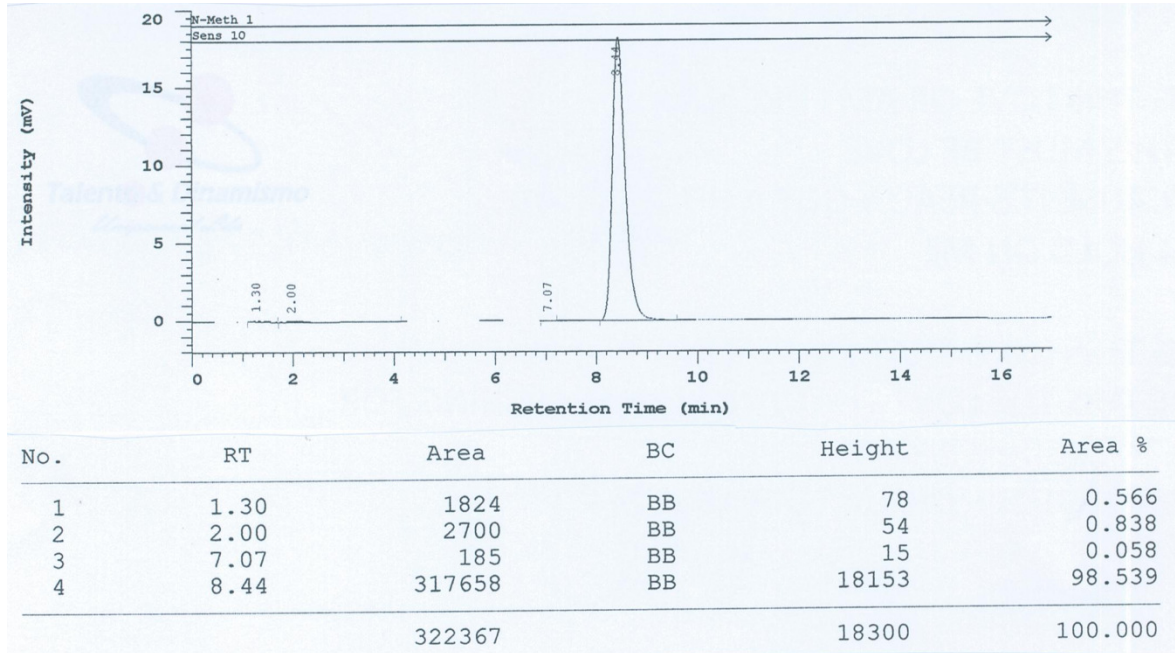


Figura 9.6- Exemplo de cromatograma da solução padrão: Quinta injeção, da primeira amostragem, da solução padrão de idebenona (P5)

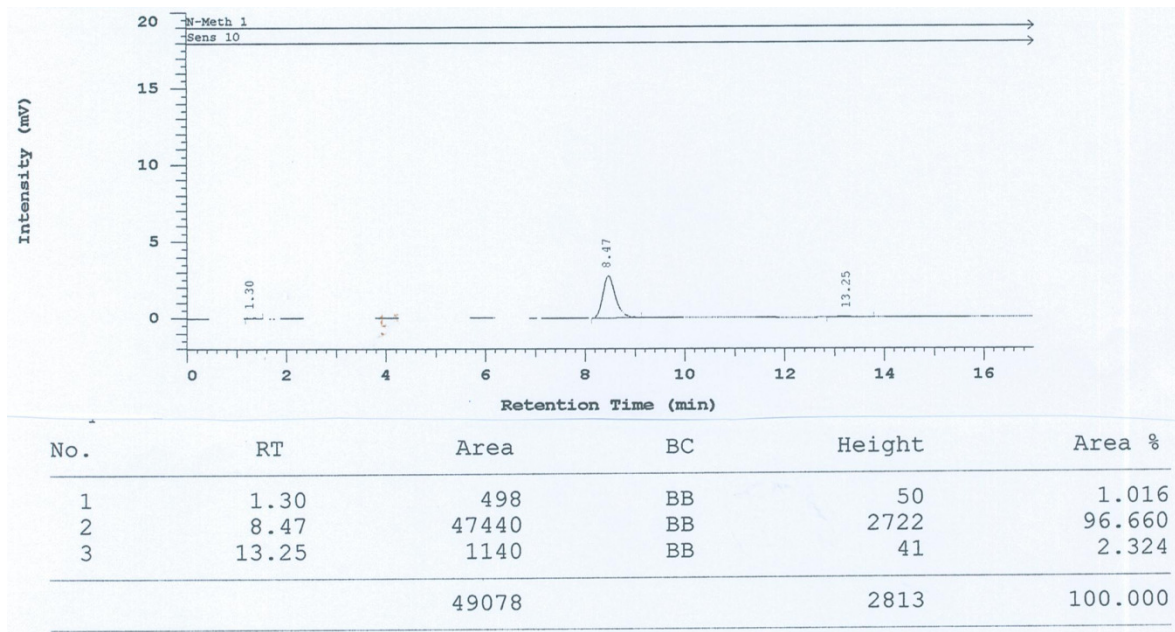


Figura 9.7- Cromatograma da solução amostra com maior área de pico: Primeira amostragem do ponto um (A1)

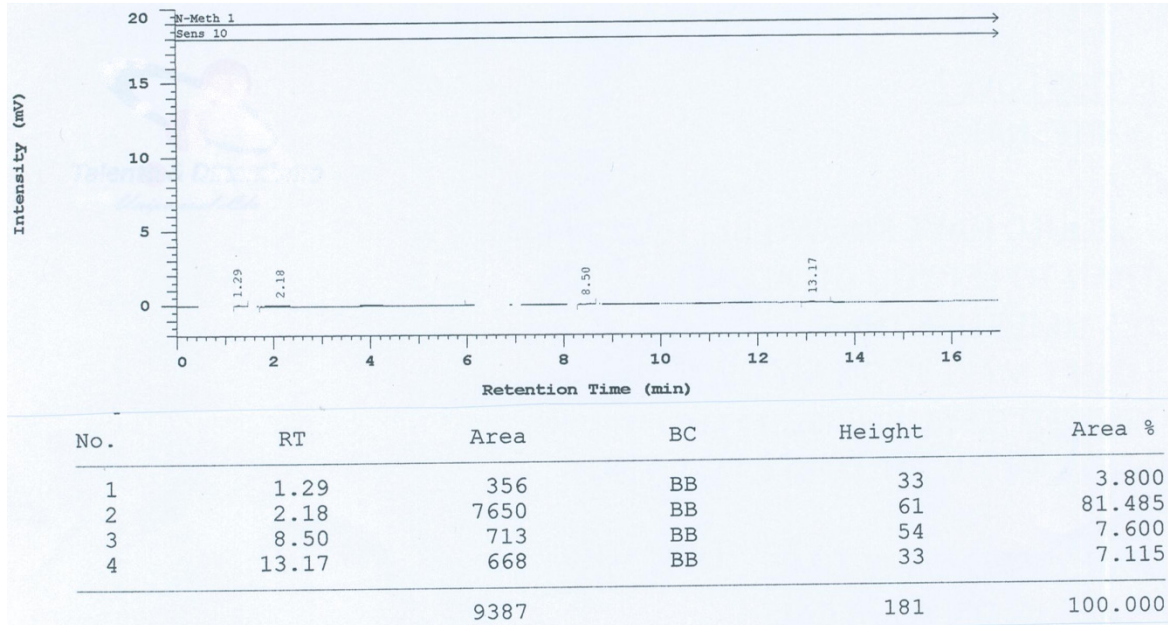


Figura 9.8- Cromatograma da solução amostra com menor área de pico: Segunda amostragem do ponto um (A1)

Tabela 9.8- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras da máquina de revestimento, para determinação de resíduos de idebenona

Produto e lote	Nº da amostragem	Nº de injeção padrão (Px) e de amostra (Ax)	Tempo de retenção (minutos)	Área do pico "Aa"
Amizal 45mg - Lote A013	1	P1	8,550	315152
		P2	8,510	317039
		P3	8,500	317985
		P4	8,490	318201
		P5	8,440	317658
		P6	8,460	317027
		A1	8,470	47440
		A2	0,000	0
		A3	8,450	1332
Amizal 45mg - Lote A014	2	P1	8,550	315152
		P2	8,510	317039
		P3	8,500	317985
		P4	8,490	318201
		P5	8,440	317658
		P6	8,460	317027
		A1	8,500	713
		A2	8,480	1247
		A3	8,490	842

Amizal 45mg - Lote A015	3	P1	8,321	362,31552
		P2	8,315	364,17648
		P3	8,308	362,50339
		P4	8,335	362,66266
		P5	8,309	361,88358
		P6	8,312	362,76025
		A1	0,000	0,00000
		A2	0,000	0,00000
		A3	0,000	0,00000

Tabela 9.9- Dados para o cálculo do teor de idebenona nas amostras da máquina de revestimento

Produto e lote	Nº da amostragem	Média "Ap"	Desvio de padrão	Desvio de padrão relativo (%)	Toma "Tp(mg)"	Atividade "P"	Volume total diluição "Vp(mL)"
Amizal 45mg - Lote A013	1	317177,00	1102,27	0,35	10	0,993	1000
Amizal 45mg - Lote A014	2	317177,00	1102,27	0,35			
Amizal 45mg - Lote A015	3	362,72	0,78	0,21			

Anexo 7- Análise dos Resultados Cromatográficos da Amostragem da Blisteradora, Máquina de Comprimir, Misturador Bicônico e Compactadora

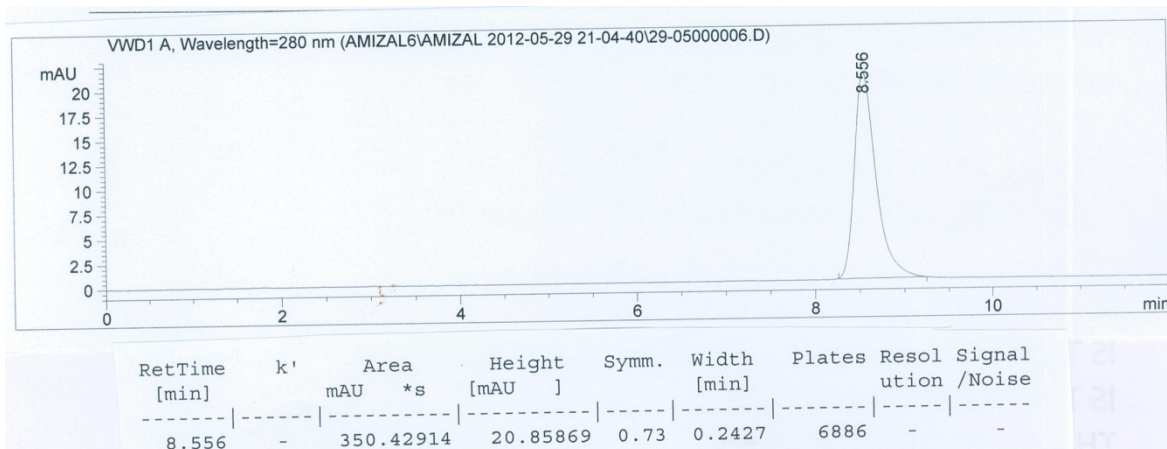


Figura 9.9- Exemplo da cromatograma de solução padrão: Quinta injeção, da amostragem do misturador bicônico, da solução padrão de idebenona (P5)

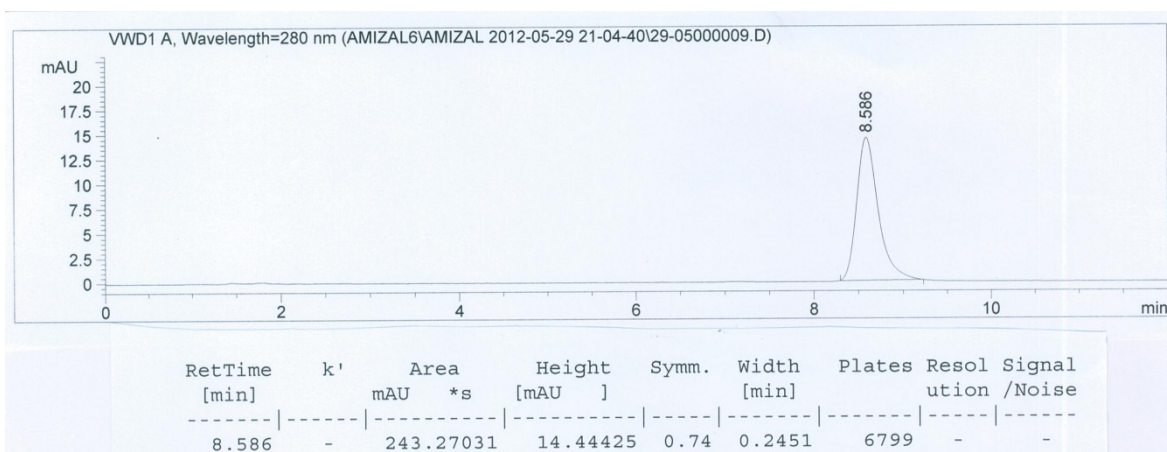


Figura 9.10- Cromatograma da solução amostra com maior área de pico: Ponto dois (A2) da amostragem do misturador bicônico

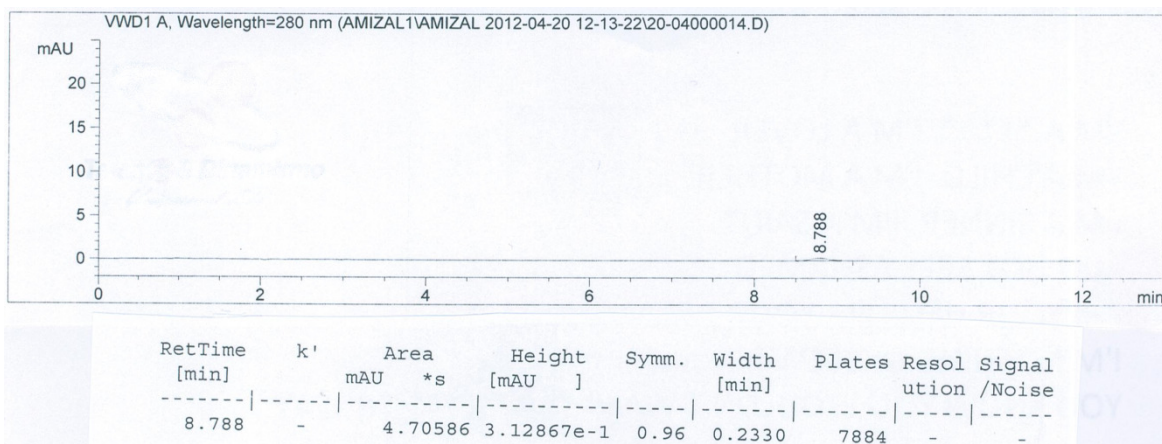


Figura 9.11- Cromatograma da solução amostra com menor área de pico: Ponto dois (A2) da amostragem da máquina de comprimir

Tabela 9.10- Resultados da cromatografia em HPLC das amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora, para determinação de resíduos de idebenona

Equipamento	Produto e lote	Nº da amostragem	Nº de injeção padrão (Px) e de amostra (Ax)	Tempo de retenção (minutos)	Área do pico "Aa"
Blisteradora	Amizal 45mg - Lote A011	Única	P1	8,835	347,57077
			P2	8,827	345,82880
			P3	8,816	346,94507
			P4	8,797	346,83481
			P5	8,800	347,53815
			P6	8,806	347,24100
			A1	0,000	0,00000
			A2	0,000	0,00000
			A3	0,000	0,00000
			A4	0,000	0,00000
			A5	0,000	0,00000
			A6	0,000	0,00000
Máquina de comprimir	Amizal 45mg - Lote A010		P1	8,835	347,57077
			P2	8,827	345,82880
			P3	8,816	346,94507
			P4	8,797	346,83481
			P5	8,800	347,53815
			P6	8,806	347,24100
			A1	8,768	5,34984
			A2	8,788	4,70586
			A3	0,000	0,00000
			A4	0,000	0,00000
			A5	0,000	0,00000
			A6	0,000	0,00000
A7	0,000	0,00000			
Misturador bicônico	Amizal 45mg - Lote A017	P1	8,526	350,77682	
		P2	8,554	351,62897	
		P3	8,554	351,64423	
		P4	8,562	351,38608	
		P5	8,556	350,42914	
		P6	8,580	351,19696	
		A1	0,000	0,00000	
		A2	8,586	243,27031	
		A3	0,000	0,00000	
		A4	0,000	0,00000	

			A5	8,570	11,17285
			A6	0,000	0,00000
			A7	0,000	0,00000
Compactadora	Amizal 45mg - Lote A017		P1	8,526	350,77682
			P2	8,554	351,62897
			P3	8,554	351,64423
			P4	8,562	351,38608
			P5	8,556	350,42914
			P6	8,580	351,19696
			A1	0,000	0,00000
			A2	8,647	8,42221
			A3	8,649	16,12596
			A4	0,000	0,00000
			A5	0,000	0,00000
			A6	0,000	0,00000

Tabela 9.11- Dados para o cálculo do teor de idebenona nas amostras da blisteradora, máquina de comprimir, misturador bicônico e compactadora

Equipamento	Produto e lote	Média "Ap"	Desvio de padrão	Desvio de padrão relativo (%)	Toma "Tp(mg)"	Atividade "P"	Volume total diluição "Vp(mL)"
Blisteradora	Amizal 45mg - Lote A011	346,99	0,64	0,19	10	0,993	1000
Máquina de comprimir	Amizal 45mg - Lote A010	346,99	0,64	0,19			
Misturador bicônico	Amizal 45mg – Lote A017	351,18	0,49	0,14			
Compactadora	Amizal 45mg - Lote A017	351,18	0,49	0,14			