

# Validação da limpeza de equipamentos numa indústria de medicamentos: estratégia para escolha do “pior caso”

Cleaning validation of equipments in medicines industry: strategy to select the “worst case”

<sup>1</sup>João Rui Barbosa de Alencar<sup>1,2</sup>, Maria Roseane dos Anjos Clementino<sup>1,3</sup> & Pedro José Rolim Neto<sup>3</sup>

**RESUMO** – A validação do processo de limpeza é parte integrante do conjunto de normas que compõem as boas práticas de fabricação de medicamentos. Processos de validação de limpeza são conduzidos de modo a assegurar que resíduos de produtos fabricados estejam dentro dos limites aceitáveis após a execução dos procedimentos de limpeza. Estratégias de agrupamento por produtos na validação de limpeza têm sido utilizadas, onde um grande número de produtos similares são fabricados nos mesmos equipamentos e que utilizam os mesmos procedimentos de limpeza. Este trabalho apresenta uma estratégia para escolha do produto “pior caso” em uma indústria farmacêutica (LAFEPE® (Recife - PE, Brazil)) formada por várias unidades de produção. A estratégia é baseada no cálculo de um índice que usa simultaneamente informações de toxicidade, solubilidade, dificuldade de limpeza além da taxa de ocupação de cada produto em cada unidade. Os produtos selecionados como pior caso foram mebendazol comprimidos para a unidade de formas farmacêuticas sólidas, zidovudina+lamivudina para a unidade de formas sólidas anti-retrovirais, paracetamol para a unidade de formas líquidas-gotas, sulfametoxazol+trimetoprima para a unidade de formas líquidas anitibióticas e mebendazol para a unidade de formas líquidas não antibióticas.

**PALAVRAS-CHAVE** – Validação de limpeza, medicamentos, pior-caso, estratégias de agrupamento de produtos.

**SUMMARY** – The cleaning validation is integrant part of the laws of good manufacturing practices of medicines. Cleaning validation procedures are carried out in order to assure that residues of are within acceptable limits after the cleaning process. Product grouping strategies for cleaning validation it has been utilized where there are a large number of similar products made on the same equipment and cleaned using the same cleaning standard operating procedures. This work presents a strategy to choice the “worst case” product in a pharmaceutical industry (LAFEPE® (Recife - PE, Brazil)) formed by several units of production. The strategy is based calculating an index that uses simultaneously information of toxicity, solubility, cleaning difficulty besides the occupation tax of each product in the unit. The products selected as “worse case” were: mebendazole tablets to solid pharmaceutical forms unit, zidovudine+lamivudine to antiretroviral unit, paracetamol to liquid pharmaceutical forms-drops, sulfamethoxazole + trimethoprim to antibiotic liquid pharmaceutical forms unit and mebendazole to liquid pharmaceutical not antibiotics forms unit.

**KEYWORDS** – Cleaning validation, medicines, worst-case, product grouping strategies.

## INTRODUÇÃO

Os processos farmacêuticos utilizam unidades de fabricação multipropósito que como tais, utilizam uma mesma unidade de fabricação ou conjunto de equipamentos para a produção de vários medicamentos. Nestas unidades deve estar assegurado que os resíduos do produto recém-fabricado, ainda porventura existentes após a limpeza dos equipamentos, não contaminem o produto seguinte. Este é um requisito imprescindível

dentro das boas práticas de fabricação de medicamentos, a validação de limpeza dos equipamentos e garantia da ausência de contaminação cruzada. Uma das características principais da validação de limpeza é que ela envolve tanto o produto finalizado quanto próximo produto a ser fabricado no equipamento já limpo. Logo, a sequência com que se fabricam os produtos nestas unidades, influencia a validação de limpeza da unidade multipropósito. Trata-se de um processo complexo, moroso, que envolve investimentos e resultados a longo prazo.

Recebido em 08/9/2005

<sup>1</sup>Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE, Recife - PE, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Centro de Tecnologia - Escola de Química- Ilha do Fundão, Bloco E, 21949.900 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Depto. Ciências Farmacêuticas - Av. Prof. Artur de Sá, S/N - Cidade Universitária - 50740.521 - Recife - PE-Brasil

Numa planta farmacêutica onde são fabricados  $n$  produtos, é natural que se pretenda validar a limpeza de todos os processos. Porém a dificuldade se avulta à medida que  $n$  cresce, uma vez que, crescem as possibilidades de novas seqüências de fabricação e com elas inúmeras situações distintas ao se considerar o produto fabricado e o produto subsequente. Estima-se que, numa planta onde são fabricados  $n$  produtos, o número de possibilidades para se validar a limpeza de equipamentos seja da ordem de  $n! / (n-2)!$ , onde  $n!$  é o fatorial do número  $n$  dado por  $n.(n-1).(n-2)$ . 3.2.1. Numa unidade que fabrica 5 produtos, o número de possibilidades para se validar a limpeza de todos os processos é 120 situações.

Diante do vultoso trabalho de se validar a limpeza de todos os processos de fabricação, passou-se a admitir a escolha de um produto, chamado de "piores caso" para representar a limpeza de todos os equipamentos da unidade; neste caso, assume-se que a aprovação da limpeza para o pior caso, ensejará a aprovação dos demais produtos fabricados na unidade. Trata de uma simplificação da validação dos processos de limpeza, atualmente aceitos dentro dos requisitos de boas práticas de fabricação.

Várias metodologias de validação de limpeza de equipamentos têm sido testadas (Mazonakis *et al*, 2002; Westman & Karisson, 2000; Mirza *et al*, 1999; Segretario *et al*, 1998; Hwang, R-C. *et al*, 1998; Shea *et al*, 1996; Alencar *et al*, 2004; Alencar *et al*, 2005), porém cada indústria tem desenvolvido seus próprios critérios e metodologias (Agalloco, 1992). Muitos critérios são utilizados para a escolha do pior caso, como o produto menos solúvel, ou o mais tóxico, ou o mais difícil de limpar, ou a inclusão de novos produtos, etc. Poucos trabalhos abordam a sistemática de se escolher um produto para representar o pior caso numa validação de limpeza. Em raríssimos estudos tratando sobre o assunto, LeBlanc (2001a, 2001b, 2004) aborda o assunto de forma sistemática e discute as vantagens e desvantagens de se eleger produtos para representar um grupo de outros. O objetivo deste trabalho é apresentar uma estratégia utilizada para seleção do "piores caso" na validação de limpeza dos equipamentos dos processos de fabricação do LAFEPE® – Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A (Recife – PE, Brasil) reunindo simultaneamente vários critérios de seleção e possibilitando a redução do tempo para validação de limpeza dos seus processos e conseqüente redução dos custos envolvidos.

## METODOLOGIA

A estratégia para escolha do pior caso para validação de limpeza adotada neste trabalho, se baseia na idéia de Rodricks (1984) que estabeleceu uma classificação para dar prioridade no gerenciamento dos riscos do uso de substâncias químicas. Naquele trabalho, um índice de risco foi criado, baseado num sistema de pontos que classifica as substâncias químicas segundo os seguintes fatores de avaliação: toxicidade aguda, carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade, persistência no meio ambiente, bioacumulação, efeitos estéticos e efeitos adversos crônicos. Para cada um destes fatores uma escala de pontos foi atribuída em função da magnitude do fator e a sua repercussão no índice de risco final. Multiplicando-se os pontos obtidos nas

escalas indicadas um índice de risco é calculado. Quanto maior o valor numérico obtido, maior o potencial de dano e maior a necessidade de uma ação, isto é, o índice de risco fornece uma base para a classificação e o estabelecimento de medidas prioritárias de controle. No presente trabalho, reuniu-se fatores que foram julgados importantes na validação de limpeza de um processo de produção de medicamentos. Da mesma forma que no trabalho de Rodricks (1984), uma escala de pontos foi atribuída a cada um destes fatores representando a magnitude de cada um dentro de uma escala. Ao final os fatores foram reunidos em torno de um índice, o qual chamamos de índice WCI (*Worst Case Index*), cuja magnitude do número obtido, representa o quanto um determinado produto pode ser representar a validação de limpeza de um grupo de medicamentos fabricados numa unidade multipropósito. Os fatores considerados importantes para escolha do pior caso na validação de limpeza, foram:

$fS$  - Solubilidade do fármaco em água expresso em ppm

$fT$  - Toxicidade do fármaco representado pela dose letal (DL50)

$fD$  - Fator representando o grau de dificuldade de limpeza dos equipamentos

$fO$  - Fator de ocupação de um determinado medicamento na linha de produção

Os dois primeiros falam por si e estão relacionados com a validação de limpeza uma vez que quanto menos solúvel em água for um determinado fármaco maior será a sua contribuição no índice WCI e vice versa; da mesma forma, quanto mais tóxico (menor DL50) for um determinado fármaco, maior sua contribuição no índice final WCI. Os parâmetros toxicidade e solubilidade nem sempre estiveram disponíveis na forma numérica nas fontes consultadas. As solubilidades, por exemplo, normalmente são expressas nas farmacopéias (Brasil, 1998; USA, 1999) de forma descritiva e em função da quantidade de solvente para solubilizar uma determinada quantidade de soluto. Para uniformizar números e expressões relativas a solubilidade, e em seguida aplicar a tabela de pontuação dos fatores, fez-se necessário definir e estabelecer uma tabela de referência para enquadrar ou cada expressões descritivas de solubilidade para depois poder-se aplicar a tabela de pontuação requerida para o cálculo de WCI. A toxicidade dos fármacos foi comparada através da DL50, cujos dados estiveram quase sempre disponíveis para ratos ou camundongos.

Com relação aos demais fatores,  $fD$  e  $fO$ , a relação não é tão óbvia. No caso de  $fD$ , este refere-se a experiência acumulada pelos operadores com cada produto ao se executar os procedimentos de limpeza, sendo que a pontuação atribuída pelos próprios operadores se relaciona com a dificuldade de limpar os equipamentos, isto é, quanto maior a pontuação atribuída a determinado produto, maior a dificuldade operacional de se executar os procedimentos de limpeza para o mesmo. No caso de  $fO$ , este se refere a um fator relacionado com o quanto um produto ocupa determinada linha de produção, isto é, está relacionado ao número de lotes produzidos de um determinado medicamento, o que indiretamente, dá uma idéia do quanto os procedimentos de limpeza foram executados para um determinado produto e ainda da probabilidade que um produto que se fabrica muito de possibilitar contaminação cruzada

de outros produtos, uma vez que um produto que pouco se fabrica possui uma probabilidade menor de contaminação. de outros produtos que aqueles cuja produção é menor. Esta é a lógica da escolha deste fator.

As Tabelas I, II, III e IV apresentam a pontuação a ser atribuída para cada fator dentro da escala de cada parâmetro.

Tendo definido os fatores, o índice WCI pode ser calculado de acordo com a equação 1.

$$WCI = \frac{f_r \cdot f_o \cdot f_D}{f_s} \quad \text{Equação (1)}$$

### O processo farmacêutico estudado

A indústria farmacêutica envolvida no presente estudo - LAFEPE® (Recife - PE - Brasil), possui no seu elenco de produção 48 medicamentos distribuídos conforme as áreas de produção especificadas na Tabela V (LAFEPE, 2004). Por imposição da legislação sanitária (Brasil, 2003), alguns medicamentos só podem ser produzidos em áreas específicas e segregadas, como

é o caso dos penicilâmicos, cefalosprínicos, não beta lactâmicos. Na indústria estudada, em cada uma destas áreas especiais só é fabricado um único produto, razão pela qual, estas áreas não serão consideradas na determinação do pior caso, uma vez que não há como considerar contaminação cruzada nestas áreas, ou melhor, o pior caso é o próprio produto fabricado. Também não foi considerada a área de tuberculostáticos, uma vez que, nesta unidade também só é fabricado um produto, em concentrações distintas. Na determinação do "pior caso" serão consideradas as áreas de sólidos, sólidos antirretrovirais, líquidos não antibióticos, líquidos não antibióticos na forma de gotas e líquidos antibióticos e será eleito um produto para cada uma dessas áreas como "pior caso" para validação de limpeza. Com isso espera-se que o número de produtos, cuja validação de limpeza deve ser efetuada, deverá ter 9 produtos, um por área de produção ao invés de 48 possíveis.

## RESULTADOS

Inicialmente foi feita uma compilação de todos os dados necessários para a determinação dos fatores quem compõem o índice WCI. O Anexo 1 (pág. 18) deste trabalho apresenta estes dados. De posse des-

**TABELA I**  
Fator Toxicidade  $f_r$  em função da  $DL_{50}$

$DL_{50}$ (oral-ratos) - mg/kg	Classificação	Pontos - $f_r$
$DL_{50} < 200$	Alta Toxicidade	3
$200 < DL_{50} < 2000$	Moderada Toxicidade	2
$DL_{50} > 2000$	Baixa Toxicidade	1

**TABELA II**  
Fator Solubilidade em Água  $f_s$  em ppm

Termo Descritivo	Solubilidade (S) em água (em ppm)	Classificação	Pontos - $f_s$
Muito Solúvel	$S > 1.000.000$	Alta Solubilidade	3
Facilmente Solúvel	$100.000 < S < 1.000.000$		
Solúvel	$33.000 < S < 100.000$		
Ligeiramente Solúvel	$10.000 < S < 33.000$	Moderada Solubilidade	2
Pouco Solúvel	$1.000 < S < 10.000$		
Muito Pouco Solúvel	$100 < S < 1.000$	Baixa Solubilidade	1
Praticamente Insolúvel ou Insolúvel	$S < 100$		

**TABELA III**  
Fator Dificuldade  $f_D$

Pontos - $f_D$	Dificuldade de Limpar
4	Muito difícil de limpar
3	Difícil de limpar
2	Dificuldade média de limpar
1	Fácil de limpar

**TABELA IV**  
Fator Ocupação  $f_o$

Pontos - $f_o$	Quantidade (lotes / ano)
5	Acima de 200 lotes
4	Entre 151 e 200 lotes
3	Entre 101 e 150 lotes
2	Entre 51 e 100 lotes
1	Até 50 lotes

**TABELA V**  
Número de Medicamentos Fabricados por Área de Produção

Área	Número de Produtos Fabricados
Sólidos	18
Sólidos Anti-retrovirais	8
Tuberculostáticos	2
Sólidos Penicilâmicos	1
Sólidos Cefalosporínicos	1
Sólidos Não Beta lactâmicos	1
Líquidos Não Antibióticos	7
Líquidos Não Antibióticos - Gotas	3
Líquidos Antibióticos	7
Total de Produtos: 48	

**TABELA VI**  
Cálculo do WCI – Área de Formas farmacêuticas Sólidas

Produto	$f_s$	$f_T$	$f_D$	$f_O$	WCI
Mebendazol	1	3	3	1	9,0
Captopril	3	1	2	5	3,33
Sulfametoxazol+ Trimetoprima	1	1	3	1	3,0
Glibenclamida	1	1	2	1	2,0
Ácido Ascórbico	1	1	1	2	2,0
Carbonato de Cálcio	1	1	2	1	2,0
Hidroclorotiazida	2	1	2	2	2,0
Metoclopramida	1	1	2	1	2,0
Clorpropamida	2	1	2	1	1,0
Metildopa	2	1	2	1	1,0
Cimetidina	3	1	2	1	0,67
Dipirona	3	1	2	1	0,67
Furosemida	3	1	2	1	0,67
Isoniazida	3	1	2	1	0,67
Pirazinamida	3	1	2	1	0,67
Propranolol	3	1	2	1	0,67
Acido Acetilsalicílico	2	1	1	1	0,5

**TABELA VIII**  
Cálculo do WCI – Área de Formas Farmacêuticas Líquidas Não Antibióticos

Produto	$f_s$	$f_T$	$f_D$	$f_O$	WCI
Mebendazol	1	3	3	1	9,0
Hidróxido de Alumínio	1	1	3	1	3,0
Polivitaminas	3	1	2	2	1,33
Salbutamol	3	1	2	2	1,33
Pirazinamida	3		2	1	0,67
Zidovudina	3	1	2	1	0,67

**TABELA X**  
Cálculo do WCI – Área de Formas Farmacêuticas Líquidos Antibióticos

Produto	$f_s$	$f_T$	$f_D$	$f_O$	WCI
Sulfametoxazol+ Trimetoprima	1	1	3	1	3,0
Eritromicina	1	1	2	1	2,0
Metronidazol	2	1	2	1	1,0
Cloranfenicol	2	1	2	1	1,0
Rifampicina	3	1	2	1	0,67

ta compilação foi feito o enquadramento de cada parâmetro e de cada produto nas Tabelas I, II, III e IV. As Tabelas VI, VII, VIII, IX e X apresentam o valor

**TABELA VII**  
Cálculo do WCI – Área de Formas Farmacêuticas Sólidas Antiretrovirais

Produto	$f_s$	$f_T$	$f_D$	$f_O$	WCI
Zidovudina+ Lamivudina	2	1	2	2	2,0
Zidovudina	2	1	2	1	1,0
Didanosina	3	1	2	1	0,67
Estavudina	3	1	2	1	0,67
Indinavir (Sulfato)	3	1	2	1	0,67
Lamivudina	3	1	2	1	0,67
Zalcitabina	3	1	2	1	0,67

**TABELA IX**  
Cálculo do WCI – Área de Formas Farmacêuticas Líquidas - Gotas

Produto	$f_s$	$f_T$	$f_D$	$f_O$	WCI
Paracetamol	1	1	2	2	4,0
Metoclopramida	1	1	2	1	2,0
Dipirona	3	1	2	1	0,67

**TABELA XI**  
Produtos “Pior Caso” para Validação de Limpeza por Área de Produção

Área de Fabricação	Produto “Pior caso”
Sólidos	Mebendazol
Sólidos Anti-retrovirais	Zidovudina + Lamivudina
Tuberculostáticos	Isoniazida + Rifampicina
Sólidos Penicilínicos	Ampicilina
Sólidos Cefalosporínicos	Cefalexina
Sólidos Não Beta lactâmicos	Rifampicina
Líquidos Não Antibióticos	Mebendazol
Líquidos Não Antibióticos – Gotas	Paracetamol
Líquidos Antibióticos	Sulfametoxazol+ Trimetoprima

de cada fator,  $f_s$ ,  $f_T$ ,  $f_D$  e  $f_O$ , respectivamente para as áreas de produção de formas farmacêuticas sólidas, formas sólidas anti-retrovirais, formas farmacêuticas líquidas não antibióticas, formas farmacêuticas líquidas-gotas e formas farmacêuticas líquidas antibióticas. Nessas tabelas podemos observar também o valor calculado para o índice WCI de cada produto o qual está apresentado em ordem decrescente do maior para o menor valor de WCI. Na Tabela VI, que reúne produtos fabricados na unidade de formas sólidas, o medicamento que apresenta o maior WCI é mebendazol, pesando sobre ele, um produto de toxicidade elevada, baixa solubilidade além de ser um produto de difícil limpeza segundo experiência dos operadores da área. Na seqüência, encontra-se o captopril, que a despeito de apresentar baixa toxicida-

de, alta solubilidade e moderada dificuldade de limpeza, apresenta a mais alta taxa de ocupação da unidade.

Na **Tabela VII**, que reúne produtos fabricados na unidade de formas sólidas anti-retrovirais e o medicamento que apresenta o maior WCI é zidovudina+lamivudina. Nesta unidade os produtos apresentaram fatores bem semelhantes, pesando sobre este produto, principalmente, uma taxa de ocupação diferenciada em relação aos demais produtos. Na sequência, encontra-se a zidovudina, que reúne praticamente as mesmas propriedades da associação zidovudina+lamivudina mas, cujo fator de ocupação foi menor.

A **Tabela VIII** reúne produtos fabricados na unidade de formas líquidas não antibióticas e o medicamento que apresenta o maior WCI é novamente o mebendazol suspensão, pesando sobre ele os mesmos motivos que na unidade de formas farmacêuticas sólidas: alta toxicidade, baixa solubilidade, dificuldade de limpeza pelos operadores além de uma taxa de ocupação moderada. Na linha de líquidos-gotas, o produto eleito como maior valor do índice WCI foi o paracetamol solução. No valor do WCI, pesou a baixa solubilidade em água e a moderada dificuldade de limpeza dos equipamentos pelos operadores além da alta taxa de ocupação da unidade por este produto. Na unidade de formas líquidas antibióticas, o maior índice WCI recaiu sobre o produto sulfametoxazol+trimetoprima, uma vez que reuniu baixa solubilidade, elevada dificuldade de limpeza dos equipamentos pelos operadores.

De posse da eleição do produto com maior índice WCI em cada área produtiva, a indústria farmacêutica aqui estudada, tem como referência para validação dos processos de limpeza os produtos listados na **Tabela XI**.

## CONCLUSÕES

Estratégias de agrupamento por produtos na validação de limpeza têm sido utilizadas onde um grande número de produtos similares são fabricados nos mesmos equipamentos e que utilizam os mesmos procedimentos de limpeza. Este trabalho apresenta uma estratégia para escolha do produto "piores casos" do complexo industrial farmacêutico - LAFÉPE® (Recife - PE, Brazil) formado por várias unidades de produção. A estratégia é baseada no cálculo de um índice - WCI - que considera, simultaneamente, informações de toxicidade, solubilidade, dificuldade de limpeza além da taxa de ocupação de cada produto em cada unidade. Trata-se de uma sistemática simples que aborda e avalia vários parâmetros críticos da validação de limpeza através do cálculo de índice e que certamente possibilita a obtenção de resultados de validação de limpeza dos processos de fabricação a curto, médio e longo prazo além de um menor custo envolvido nestas atividades.

## REFERÊNCIAS

1. Agalloco, J., "Points to Consider" in the Validation of Equipment Cleaning Procedures, *Journal of Parenteral Science & Technology*, 46 (5), pp. 163-168, 1992.
2. Alencar, J.R.B., Ramos, S.V.V., Machado, L.B., Oliveira, A.T.C., Mon-

teiro, D. B, Medeiros, F.P.M., Rolim Neto, P.J., Validação de Limpeza de Zidovudina: Estratégia Aplicada ao Processo de Fabricação de Medicamentos anti-retrovirais, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 40(1), pp. 1-8, 2004.

3. Alencar, J.R.B., Jimenez, R.C.C., Santos, R., Ramos, S.V.V., Oliveira, M.A.O., Oliveira, A.T.C., Lima, L.G., Rolim Neto, P.J., Validação de Limpeza de Equipamentos Multipropósito Para Formas Farmacêuticas Líquidas: Estudo de Caso da Zidovudina Xarope, submetido à *Acta Farmacêutica Bonaerense*, ainda não publicado, 2005.
4. Brasil (2003), Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC Nº210 de 04.08.2003, Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, Diário Oficial da União de 14.08.2003.
5. Brasil (1998), Ministério da Saúde, Decreto Nº96.607 de 30.08.1998, Farmacopéia Brasileira, 4a Ed, Parte 1, Diário Oficial da União de 31.08.1988, Suplemento.
6. Hwang, R.C., Kowalski, D.L., Truelove, J.E., Definição do Processo e Análise dos Dados para Validação de Limpeza, *Pharmaceutical Technology*, Ed. Brasileira, 2 (5), pp 4-8, 1998.
7. Lafepe (2004), Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A, Memento Terapêutico., 2ª Edição, Ed. CEPE, Recife-PE, Brasil, 250p.
8. LeBlanc, D.A., Product Grouping Strategies for Cleaning validation; Cleaning Memo for July 2001, Capturado em 03.set.2001, (2001a). Disponível na Internet <http://www.cleaningvalidation.com>.
9. LeBlanc, D.A., Equipment Grouping Strategies for Cleaning validation; Cleaning Memo for August 2001, Capturado em 03.set.2001, (2001b). Disponível na Internet <http://www.cleaningvalidation.com>.
10. LeBlanc, D.A., Selecting Worst-Case Products for Grouping; Cleaning Memo for October 2004, Capturado em 13.nov.2004. Disponível na Internet <http://www.cleaningvalidation.com>.
11. Mazonakis, N.E., Karathanassi, P.H., Panagiotopoulos, D.P., Hamosfakidi, P.G., Melissos, D.A., Cleaning validation in the toiletries industry, *Analytica Chimica Acta*, 467, pp 261-266, 2002.
12. Mirza, T., Lunn, M.J., Keeley, F.J., George, R.C., Bodenmiller, J.R., Cleaning level acceptance criteria and a high pressure liquid chromatography procedure for the assay of Meclizine Hydrochloride residue in swabs collected from pharmaceutical manufacturing equipment surfaces, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 19, pp. 747-756, 1999.
13. Rodricks, J.V.; Risk Assessment At Hazardous Waste Disposal Sites, Hazardous Waste, Vol. 1, Number 3, pp. 333-362, 1984.
14. Romãnach, R.J.; Garsia, S.F.; Villanueva, O. and Perez, F.; Esforço conjunto na Limpeza de Equipamentos de uma Fábrica de Ingredientes Ativos Farmacêuticos, *Pharmaceutical Technology*, Ed. Brasileira, Fevereiro, pp 30-36, 1999.
15. Segretario, J., Cook, S.C., Umbles, C.L., Walker, J.T., Wooddeshick, R.W., Rubino, J.T., Shea, J.A., Validation of Cleaning Procedures for Highly Potent Drugs. II. Bisnafide, *Pharmaceutical Development and Technology*, 3(4), pp. 471-476, 1998.
16. Shea, J.A., Shamrock, W.F., Abboud, C.A., Wooddeshick, R.W., Nguyen, L.S., Rubino, J.T., Segretario, J., Validation of Cleaning Procedures for Highly Potent Drugs. I. Losoxantrone, *Pharmaceutical Development and Technology*, 1(1), pp. 69-75, 1996.
17. Siri, Safety Information Resources Inc., Siri MSDS Index, Capturado em 21.dez.2004. Disponível na Internet <http://hazard.com>.
18. The Merck Index, Twelfth Edition, Merc & Co. Inc., USA, 1996.
19. USA, United States Pharmacopeial Convention, U.S.P 24, 1999.
20. Westman, L. and Karisson, G., Methods for Detecting Residues of Cleaning Agents During Cleaning Validation, *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, Vol 54, No.5, pp. 365-372, 2000.

Endereço para correspondência

João Rui Barbosa de Alencar  
Largo de Dois Irmãos, 1117  
52171.011 - Recife - PE  
e-mail: ruialencar@yahoo.com.br  
Tel.: (0xx81)3267-1161  
Fax: (0xx81)3441-3375

# Validação de limpeza de equipamentos numa indústria de medicamentos: estratégia para escolha do “pior caso”

ANEXO 1 – Dados coletados, relativos aos produtos fabricados, áreas de produção, toxicidade, solubilidade, dificuldade de limpeza, ocupação

Produto	Forma Farmacêutica	Área de Produção	Toxicidade – DL <sub>50</sub> (ratos mg/kg)	Solubilidade (em água)	Dificuldade	Ocupação (NºLots/ano)
Ácido Acetilsalicílico	Comprimidos	Sólidos	1500	10.000 ppm	Fácil	26
Ácido Ascórbico	Comprimidos	Sólidos	11900	800.000 ppm	Fácil	78
Captopril	Comprimidos	Sólidos	6000	Solúvel	Média	206
Carbonato de Cálcio	Comprimidos	Sólidos	7340	Insolúvel	Média	33
Cimetidina	Comprimidos	Sólidos	5000	Solúvel	Média	37
Furosemida	Comprimidos	Sólidos	600	Ligeiramente Solúvel	Média	28
Glibenclâmida	Comprimidos	Sólidos	20.000	Insolúvel	Média	44
Hidroclorotiazida (25 e 50mg)	Comprimidos	Sólidos	8000	Muito Pouco Solúvel	Média	87
Isoniazida	Comprimidos	Sólidos	150	Solúvel	Média	4
Mebendazol	Comprimidos	Sólidos	40	Insolúvel	Difícil	9
Metildopa	Comprimidos	Sólidos	5000	10.000 ppm	Média	4
Metoclopramida	Comprimidos	Sólidos	500	20 ppm	Média	0
Pirazinamida	Comprimidos	Sólidos	2200	Ligeiramente solúvel	Média	6
Propranolol	Comprimidos	Sólidos	466	Solúvel	Média	46
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Comprimidos	Sólidos	5513	Insolúvel	Difícil	42
Didanosina	Comprimidos / Pó	Sólidos Antiretrovirais	> 2000	Ligeiramente solúvel	Média	40
Estavudina (30 e 40mg)	Cápsulas	Sólidos Antiretrovirais	> 2000	Solúvel	Média	18
Indinavir (Sulfato)	Cápsulas	Sólidos Antiretrovirais	> 2000	100.000 ppm	Média	2
Lamivudina	Comprimidos	Sólidos Antiretrovirais	> 2000	Solúvel	Média	13
Zalcitabina	Comprimidos	Sólidos Antiretrovirais	> 2000	Solúvel	Média	0
Zidovudina	Cápsulas	Sólidos Antiretrovirais	3084	25.000 ppm	Média	11
Zidovudina + Lamivudina	Comprimidos	Sólidos Antiretrovirais	> 2000	Solúvel	Média	66
Dipirona	Solução Oral	Líquidos - Gotas	1700	Solúvel	Média	20
Metoclopramida	Solução Oral	Líquidos – Gotas	500	20 ppm	Média	3
Paracetamol	Solução Oral	Líquidos – Gotas	330	Insolúvel	Média	51
Eritromicina	Suspensão Oral	Líquidos Antibióticos	5000	24 ppm	Média	35
Metronidazol	Suspensão Oral	Líquidos Antibióticos	3000	10.000 ppm	Média	28
Rifampicina	Suspensão Oral	Líquidos Antibióticos	1720	Ligeiramente solúvel	Média	0
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Suspensão Oral	Líquidos Antibióticos	5513	Insolúvel	Difícil	22
Cloranfenicol	Suspensão Oral	Líquidos Antibióticos	2500	2500 ppm	Média	0
Hidróxido de Alumínio	Suspensão Oral	Líquidos Não Antibióticos	> 2000	Insolúvel	Difícil	34
Mebendazol	Suspensão Oral	Líquidos Não Antibióticos	40	Insolúvel	Média	35
Pirazinamida	Suspensão Oral	Líquidos Não Antibióticos	2200	Ligeiramente solúvel	Média	1
Polivitaminas	Solução Oral	Líquidos Não Antibióticos	11900	Solúvel	Média	47
Salbutamol	Xarope	Líquidos Não Antibióticos	660	Solúvel	Média	43
Zidovudina	Xarope	Líquidos Não Antibióticos	3084	25.000 ppm	Média	14

Fonte dos dados: Brasil (1998), Merck Index (1996), SIFI (2004)