

FABIANA BRESSAN DE LIMA

Validação do processo de limpeza para lotes em campanha

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do certificado de
Especialista em Gestão e Engenharia da
Qualidade – MBA / USP.

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada
Netto

São Paulo
2014

FABIANA BRESSAN DE LIMA

Validação do processo de limpeza para lotes em campanha

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do certificado de
Especialista em Gestão e Engenharia da
Qualidade – MBA / USP.

Área de Concentração:
Gestão e Engenharia da Qualidade.

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada
Netto

São Paulo
2014

DEDALUS - Acervo - EPMN



31600022777

3671753

Catálogo-na-publicação

Lima, Fabiana Bressan de

**Validação do processo de limpeza para lotes em campanha
/ F.B. de Lima. -- São Paulo, 2014.**

77 p.

**Monografia (MBA em Gestão e Engenharia da Qualidade)
Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Programa de
Educação Continuada em Engenharia.**

**1.Garantia da qualidade 2.Engenharia da qualidade I.Univer-
sidade de São Paulo. Escola Politécnica. Programa de Educação
Continuada em Engenharia II.t.**

Dedico este trabalho à minha mãe Rosa Bressan de Lima, por todo incentivo e ajuda para que fosse possível a conclusão de mais esta etapa da minha formação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a algumas pessoas que, direta ou indiretamente, me ajudaram na elaboração desta monografia.

A Deus, acima de tudo, sem o qual nada seria possível, nada seria proveitoso, nada teria sentido e nada valeria à pena.

À minha família, que sempre foi minha base, meu suporte para todos os momentos e para todas as situações de minha vida e que sempre me apoiou para ir em busca de mais conhecimentos e de novos desafios.

Aos meus amigos e parceiros de trabalho, Priscila Leoratti e Augusto Braz, que trocaram suas experiências e conhecimentos profissionais com grandeza e paciência, fossem elas positivas ou negativas.

Ao professor e orientador Adherbal Caminada que facilitou a execução deste trabalho transmitindo seus conhecimentos sobre a elaboração, técnicas e normas de monografias.

Procure ser um homem de valor, em vez
de ser um homem de sucesso.

(Albert Einstein)

RESUMO

A validação de limpeza faz parte das boas práticas de fabricação de uma indústria farmacêutica, uma vez este processo executado, validado e documentado à a representação de que este processo é confiável e reprodutível. O objetivo da validação de limpeza é assegurar que os resíduos de produtos fabricados, resíduos dos agentes de limpeza e resíduos microbiológicos fiquem dentro dos limites aceitáveis após a execução do procedimento de limpeza. Em uma indústria farmacêutica, há diversos tipos de produção, entre elas encontramos a produção por campanha. A produção em campanha atende às necessidades de produção não contínuas (lote a lote), onde há o processo de fabricação de produtos idênticos seguidamente. Uma tentativa de redução de limpezas, mantendo os níveis microbiológicos, nos produtos que são produzidos em campanha, reflete em tempo de produção, melhoria e redução do processo de limpeza.

Palavras chaves: Validação. Limpeza. Campanha.

ABSTRACT

The cleaning validation is part of good manufacturing practices of a pharmaceutical industry, since this process runs, validated and documented to the representation of this process is reliable and reproducible. The objective of cleaning validation is to ensure that the waste products produced residues of cleaning agents and microbiological wastes remain within acceptable limits after running the cleaning procedure. In a pharmaceutical industry have various types of production, including the production in campaign. The production campaign meets the needs of production not continuous (batch to batch) where the process of manufacturing identical products below. An attempt to reduce cleaning, maintaining the microbiological levels in products that are produced in campaign reflected in production time, improvement and reduction of the cleaning process.

Keywords: Validation. Cleaning.Campaign.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|----------|---|----|
| Figura 1 | - Gabarito 5 x 5 cm (área total: 25 cm ²) | 32 |
| Figura 2 | - Sentido de amostragem | 33 |
| Figura 3 | - Swab microbiológico 3M® | 33 |
| Figura 4 | - Gabarito 8 x 8 cm (área total: 64 cm ²) | 34 |
| Figura 5 | - Swab físico-químico | 34 |
| Figura 6 | - Saco estéril | 35 |
| Figura 7 | - Pontos de amostragem da envasadora de pós Luna | 36 |

LISTA DE QUADROS

| | | |
|-----------|---|----|
| Quadro 1 | Plano de amostragem | 37 |
| Quadro 2 | Critérios de aceitação | 38 |
| Quadro 3 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X1 – 1ª Campanha | 39 |
| Quadro 4 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X2 – 1ª Campanha | 40 |
| Quadro 5 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X3 – 1ª Campanha | 40 |
| Quadro 6 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X4 – 1ª Campanha | 40 |
| Quadro 7 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X6 – 2ª Campanha | 41 |
| Quadro 8 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X7 – 2ª Campanha | 41 |
| Quadro 9 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X8 – 2ª Campanha | 41 |
| Quadro 10 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X9 – 2ª Campanha | 42 |
| Quadro 11 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X11 – 3ª Campanha | 42 |
| Quadro 12 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X12 – 3ª Campanha | 42 |
| Quadro 13 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X13 – 3ª Campanha | 43 |
| Quadro 14 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X14 – 3ª Campanha | 43 |
| Quadro 15 | Resultados microbiológicos após limpeza total do lote X5 – 1ª Campanha | 44 |
| Quadro 16 | Resultados físico-químicos (residual detergente) após limpeza total do lote X5 – 1ª Campanha | 44 |

| | | |
|-----------|---|----|
| Quadro 17 | Resultados físico-químicos (residual ativo) após limpeza total do lote X5 – 1ª Campanha | 45 |
| Quadro 18 | Resultados microbiológicos após limpeza total do lote X10 – 2ª Campanha | 45 |
| Quadro 19 | Resultados físico-químicos (residual detergente) após limpeza total do lote X10 – 2ª Campanha | 46 |
| Quadro 20 | Resultados físico-químicos (residual ativo) após limpeza total do lote X10 – 2ª Campanha | 46 |
| Quadro 21 | Resultados microbiológicos após limpeza total do lote X15 – 3ª Campanha | 47 |
| Quadro 22 | Resultados físico-químicos (residual detergente) após limpeza total do lote X15 – 3ª Campanha | 47 |
| Quadro 23 | Resultados físico-químicos (residual ativo) após limpeza total do lote X15 – 3ª Campanha | 48 |

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

| | |
|------------------------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| CLP | Controlador Lógico Programável |
| CIP | <i>Clean in place</i> |
| DL₅₀ | Dose Letal 50% |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| HPLC | <i>High-Performance Líquid Chromatography</i> |
| KG | Quilograma |
| NOEL | <i>NO Effect Level</i> |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 | Medicamento e a validação de limpeza | 16 |
| 1.2 | Objetivo | 18 |
| 1.3 | Escopo | 18 |
| 2 | FUNDAMENTAÇÃO | 20 |
| 2.1 | Revisão da literatura | 20 |
| 2.2 | Processos de limpeza | 20 |
| 2.2.1 | Limpeza manual | 21 |
| 2.2.2 | Limpeza automatizada | 21 |
| 2.2.3 | Limpeza semi-automatizada | 22 |
| 2.3 | Tipos de limpeza | 22 |
| 2.4 | Amostragem | 23 |
| 2.4.1 | Swab | 23 |
| 2.5 | Tipos de produção | 25 |
| 2.6 | Caracterização da organização | 26 |
| 2.6.1 | Perfil | 26 |
| 2.6.2 | Trajetória | 28 |
| 2.6.3 | Missão | 29 |
| 2.6.4 | Visão | 29 |
| 2.6.5 | Valores | 29 |
| 2.6.6 | Complexo industrial | 30 |
| 3 | ESTUDO DE CASO | 31 |
| 3.1 | Materiais e métodos | 31 |
| 3.2 | Amostragem microbiológica | 32 |
| 3.3 | Amostragem físico-química | 33 |
| 3.4 | Pontos de amostragem | 35 |
| 3.5 | Plano de amostragem | 37 |
| 3.6 | Critérios de aceitação | 37 |
| 4 | RESULTADOS | 39 |
| 4.1 | Resultados microbiológicos após limpeza parcial | 39 |
| 4.2 | Resultados microbiológicos e físico-químicos após limpeza total | 44 |

| | | |
|---|---|----|
| 5 | DISCUSSÃO | 49 |
| 6 | CONCLUSÃO | 52 |
| | REFERÊNCIAS | 53 |
| | GLOSSÁRIO | 54 |
| | ANEXO A – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do primeiro lote do produto Galáxia Lote X1 – 1ª Campanha | 56 |
| | ANEXO B - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do segundo lote do produto Galáxia Lote X2 – 1ª Campanha | 57 |
| | ANEXO C - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do terceiro lote do produto Galáxia Lote X3 – 1ª Campanha | 58 |
| | ANEXO D - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do quarto lote do produto Galáxia Lote X4 – 1ª Campanha | 59 |
| | ANEXO E - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X5 – 1ª Campanha | 60 |
| | ANEXO F - Laudo dos resultados físico-químicos de residual de ativo após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X5 – 1ª Campanha | 61 |
| | ANEXO G – Laudo dos resultados físico-químicos de residual de detergente após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X5 – 1ª Campanha | 62 |
| | ANEXO H – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do primeiro lote do produto Galáxia Lote X6 – 2ª Campanha | 63 |
| | ANEXO I - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do segundo lote do produto Galáxia Lote X7 – 2ª Campanha | 64 |
| | ANEXO J - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do terceiro lote do produto Galáxia Lote X8 – 2ª Campanha | 65 |
| | ANEXO K - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do quarto lote do produto Galáxia Lote X9 – 2ª Campanha | 66 |
| | ANEXO L - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X10 – 2ª Campanha | 67 |

| | |
|--|----|
| ANEXO M - Laudo dos resultados físico-químicos de residual de ativo após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X10 – 2ª Campanha | 68 |
| ANEXO N – Laudo dos resultados físico-químicos de residual de detergente após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X10 – 2ª Campanha | 69 |
| ANEXO O – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do primeiro lote do produto Galáxia Lote X11 – 3ª Campanha | 70 |
| ANEXO P - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do segundo lote do produto Galáxia Lote X12 – 3ª Campanha | 71 |
| ANEXO Q - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do terceiro lote do produto Galáxia Lote X13 – 3ª Campanha | 72 |
| ANEXO R - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do quarto lote do produto Galáxia Lote X14 – 3ª Campanha | 73 |
| ANEXO S - Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X15 – 3ª Campanha | 74 |
| ANEXO T - Laudo dos resultados físico-químicos de residual de ativo após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X15 – 3ª Campanha | 75 |
| ANEXO U – Laudo dos resultados físico-químicos de residual de detergente após limpeza total do quinto lote do produto Galáxia Lote X15 – 3ª Campanha | 76 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Medicamento e a validação de limpeza

Os medicamentos ou fármacos são substâncias utilizadas para o tratamento de doenças; alívio de sintomas (efeitos), abrandar a dor, prevenção ou cura, e até para salvar vidas. São utilizados também para tratar um grande número de perturbações emocionais, como a depressão (História, 2014).

Existem diferentes tipos de fármacos e cada um tem uma função diferente e atua, em grande parte das vezes, numa única região do corpo, como o estômago. Com várias origens os medicamentos podem ser naturais, provenientes das plantas e ervas medicinais ou sintéticos, os artificiais (História, 2014).

Hoje, os medicamentos fazem parte da vida cotidiana, seja por uma dor de cabeça, por um machucado no joelho, seja para um tratamento oncológico ou psiquiátrico. A diversidade de medicamentos e tratamentos são inúmeras, isso faz com que a preocupação dos órgãos vigilantes seja cada vez maior, exigindo o máximo de boas práticas de fabricação das indústrias farmacêuticas.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão regulatório que determina as diretrizes que as indústrias farmacêuticas devem cumprir em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos em desenvolvimento destinados a ensaios clínicos. Estas resoluções estabelecem os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos de uso humano durante as inspeções sanitárias (Brasil, 2010).

São várias as normas estabelecidas que direcionam o processo de fabricação dos medicamentos para garantir sua eficácia e integridade nos mais diversos tipos de tratamento de saúde. A validação dentro de uma indústria farmacêutica é o mecanismo que garante que um sistema de fabricação possui capacidade de proporcionar de uma forma consistente e constante produtos medicamentosos,

seguindo todas as exigências farmacêuticas, para estabelecer um alto padrão de qualidade na produção dos medicamentos (Paulino, 2014).

Assegurar o fim a que se destina o medicamento, cumprir com os requisitos estabelecidos no seu registro e não colocar o paciente em qualquer situação de risco por um medicamento que apresenta qualidade, segurança ou eficácia inadequada são compromissos e responsabilidades do fabricante (Brasil, 2010).

BPF é a parte da Garantia da Qualidade que garante que os produtos são produzidos e controlados seguindo padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. A diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através dos ensaios nos produtos acabados, são garantidos através do cumprimento das BPF. Os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produto (Brasil, 2010).

As BPF são as regras que regem como um produto deve ser produzido com qualidade e dentro dos padrões determinados pelo órgão regulador do Brasil, a Anvisa.

O estudo de validação de limpeza é parte integrante da Garantia da Qualidade e é parte essencial das BPF (Brasil, 2010).

A validação de limpeza é o estudo que demonstra que os procedimentos de limpeza são eficazes na remoção de resíduos à níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores como tamanho de lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade e área de contato do equipamento com o produto (Brasil, 2010).

Os estudos de validação, podem abranger diversas áreas, como a validação dos processos produtivos de diferentes formas farmacêuticas como líquidos orais, sólidos, semissólidos, pós-orais, entre outros. A validação do tempo de estocagem, é o estudo que determina o tempo máximo em que um produto pode aguardar até que seja iniciada outra etapa do seu processo, há também a qualificação dos

equipamentos e validação dos processos de limpeza dos equipamentos (Estados Unidos, 1993).

O grande objetivo da validação de limpeza em um equipamento é verificar a eficácia do procedimento de limpeza. Avaliamos esta eficácia através de resultados analíticos e microbiológicos, verificando se os produtos residuais de outros medicamentos, residuais de detergentes de limpeza e microbiológicos se encontram dentro dos limites especificados, dessa maneira comprovamos se o procedimento de limpeza foi eficiente ou não.

1.2 Objetivo

A proposta desta monografia é evidenciar e documentar a redução do número de limpezas totais em uma linha de produção de envase de pós orais, passando à executar limpezas parciais entre lotes de mesma espécie (campanha), mantendo os níveis microbiológicos dentro dos limites aceitáveis de contaminação, assegurando ainda assim a confiabilidade do procedimento de limpeza parcial. Esta medida além de ser uma melhoria no procedimento de limpeza ainda acarretará a redução na demanda de tempo da equipe de validação e do controle de qualidade, diminuição do material de validação de limpeza além de aumentar a disponibilidade da envasadora de pós para a produção.

1.3 Escopo

Serão apresentados resultados microbiológicos das amostragens realizadas entre os lotes de campanha após limpeza parcial e resultados microbiológicos e físico-químicos para as amostragens realizadas após limpeza total do último lote produzido no equipamento foco, uma envasadora de sachês para pós-orais.

Para comprovar a reprodutibilidade dos resultados encontrados serão fabricados e avaliados três campanhas de cinco lotes do produto Galáxia. O procedimento de limpeza da envasadora de pós Luna será modificado e desafiado neste estudo para posterior implementação na fábrica.

O método de limpeza utilizado será o manual e serão utilizados swabs para as amostragens.

Os pontos críticos de amostragem já foram pré-determinados através de uma análise crítica.

Serão elucidados também os ganhos que o setor da validação e da produção terão com esta redução de validação de limpezas totais.

2. FUNDAMENTAÇÃO

2.1 Revisão da literatura

A Resolução Diretoria Colegiada (RDC) 17 de 16 de Abril de 2010, tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das BPF de medicamentos de uso humano durante as inspeções sanitárias. Esta resolução rege o setor da garantia da qualidade de uma indústria farmacêutica, nela existem as diretrizes para produção de produtos, boas práticas de fabricação, validação de produtos e equipamentos, reclamação de mercado, recolhimentos, desvios, entre outros.

Ainda assim, podem ser adotadas ações alternativas às descritas nesta resolução de forma a acompanhar o avanço tecnológico ou atender às necessidades específicas de determinado medicamento, desde que essas sejam validadas pelo fabricante e que a qualidade do medicamento seja assegurada.

A RDC 17 delimita as funções e responsabilidades da Anvisa com a indústria farmacêutica e os compromissos e responsabilidades do fabricante, estabelece também os requisitos mínimos para uma fabricação farmacêutica ser padronizada de acordo com os requisitos de BPF.

Os conceitos apresentados de BPF e validação de limpeza foram extraídos da RDC 17.

O *Food and Drug Administration* (FDA) publica regulamentos no registro federal dos Estados Unidos, é a publicação oficial do governo federal para notificar o público, dos muitos tipos de ações da agência. Os regulamentos federais são exigidos e autorizados por lei.

O FDA controla os alimentos e medicamentos através de diversos testes e pesquisas, sejam eles de uso humano ou animal. Para um novo medicamento ou

alimento ser lançado no mercado ele deve ser testado e aprovado pelo FDA, caso contrário, sua liberação é impedida.

Através do FDA foi apresentado alguns tipos de validação, mas principalmente foi elucidado que um procedimento de limpeza deve ser desafiado quanto à sua eficiência ou não e quem realiza esse desafio é a validação de limpeza.

FDA e Anvisa são dois órgãos reguladores da fabricação de medicamentos e alimentos, com a diferença que o FDA é um órgão norte-americano e a Anvisa um órgão nacional. Traçando uma correlação pode-se dizer que a Anvisa é o representante do FDA no Brasil. Estes dois órgãos selaram um acordo de confidencialidade desde 2009, que realiza o compartilhamento de informações técnicas entre as duas instituições. A agência reguladora dos Estados Unidos ainda sim é mais rígida do que a Anvisa no Brasil, porém muitas práticas e recomendações provêm da instituição americana.

O artigo escrito por Jarbas Mingorance, retirado da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação (SBCC), esclarece quanto aos tipos de limpeza que podem ser realizadas em uma indústria farmacêutica, as vantagens e desvantagens de se utilizar instalações dedicadas e não dedicadas e acrescenta um olhar sobre lotes em campanha.

2.2 Processos de limpeza

A eficiência do procedimento de limpeza em remover os resíduos da substância fabricada anteriormente para limites aceitáveis é assegurada pelo estudo de validação de limpeza nos equipamentos (Estados Unidos, 1993).

Muitas vezes, o que determina o sucesso de um procedimento de limpeza é a integração da ação física associada à limpeza e desmontagem do equipamento (Mingorance, 2005).

O processo de limpeza em uma indústria farmacêutica deve ser escrito e oficializado em um procedimento padrão, esse procedimento padroniza o processo de limpeza dizendo exatamente como ela deve ser realizada em determinada área ou equipamento, se o equipamento deve ser desmontado, qual o tipo de sanitizante ou detergente deve ser utilizado, a concentração dos mesmos e assim por diante.

O fundamento básico do processo de limpeza na indústria é realizar a remoção completa ou dentro dos níveis de aceitação de resíduos de produtos anteriores, de agentes de limpeza e/ou de contaminantes microbiológicos evitando assim contaminações.

Os procedimentos de limpeza podem ser: manual, semi-automatizada e automatizada (Mingorance, 2005).

2.2.1 Limpeza manual

A limpeza manual é uma prática universal. Há muitas partes e peças de equipamentos nas quais a construção e/ou configuração só permitem a realização de uma limpeza manual. O controle da limpeza manual é atingido pelo treinamento do operador, procedimentos bem definidos, exame visual do equipamento após a limpeza e antes do próximo uso, e programas de controles de mudanças bem definidos. É desejável que se eleja piores casos de situações de limpeza e deve ser dada importância à robustez do método, pois a reprodutibilidade bem sucedida é essencial à aderência dos procedimentos escritos (Mingorance, 2005).

O processo de limpeza manual deve ser realizado por operadores bem treinados que podem utilizar uma variedade de utensílios e agentes de limpeza. Os controles dos parâmetros deste tipo de procedimento são de responsabilidade do operador. Tais parâmetros podem ser: quantidade de agentes de limpeza, volume de água de rinsagem, temperatura das soluções de limpeza e rinsagem e duração e parâmetros dos ciclos de limpeza e rinsagem. É importante especificar em procedimentos escritos, exatamente o que deve ou não ser desmontado do equipamento para assegurar a reprodutibilidade dos procedimentos de limpeza (Mingorance, 2005).

A limpeza manual é aquela onde o operador limpa mecanicamente equipamentos e utensílios, utilizando de esponjas e espumas específicas que não desprendem de muitos pedaços e partículas, agentes de limpeza e concentrações especificadas em procedimentos, assim como o tempo de enxágüe.

2.2.2 Limpeza automatizada

Na limpeza automatizada não há a intervenção humana. O equipamento possui um sistema que é programado para realizar diversos tipos de ciclos de limpeza, o que gera limpezas consistentes devido aos processos de automação. O método de limpeza automatizada também é muito conhecido na indústria como *clean in place* (CIP).

Existem alguns parâmetros que são críticos para este tipo de processo como a quantidade dos agentes de limpeza, volume da água de rinsagem, taxa de fluxo e temperatura das soluções de limpeza e rinsagem, duração dos ciclos de limpeza e rinsagem, faixas de operação e concentração de detergente (Mingorance, 2005).

Em uma limpeza automatizada o procedimento de limpeza deve garantir por exemplo que a quantidade de água destinada ao enxágüe é suficiente para realizar a remoção de todo o agente de limpeza inserido, por isso existem tantos parâmetros críticos à serem testados.

Geralmente é um sistema de interface, controlada por um controlador lógico programável (CLP), que controla e monitora os processos da limpeza automatizada, por isso é necessário que este sistema seja validado para assegurar o cumprimento dos parâmetros críticos dos ciclos de limpeza (Mingorance, 2005).

A grande vantagem da limpeza automatizada é que ela gera resultados reproduzíveis. O objetivo da validação do sistema automatizado é provar que o ciclo é robusto e que fornecerá resultados reproduzíveis sob um determinado conjunto de condições de operação, por isso é imprescindível para a limpeza automatizada (Mingorance, 2005).

2.2.3 Limpeza semi-automatizada

A limpeza semi-automatizada envolve vários níveis de controles automáticos. O operador pode utilizar um *spray* de alta pressão para limpar superfícies ou pode simplesmente abrir e fechar válvulas que alimentam *spray balls* dentro do equipamento. Este tipo de limpeza se aproxima do método manual, mas utiliza-se equipamentos mais sofisticados para auxiliar o operador (Mingorance, 2005).

Na limpeza semi-automatizada o operador não realiza a limpeza mecânica das superfícies, ele utiliza alguns “métodos auxiliares” como os *spray balls* o qual ele controla o tempo de utilização (início e parada).

Especificamente para este trabalho a escolha será pela limpeza manual, uma vez que o equipamento à ser estudado possui diversas peças que serão desmontadas e limpas para avaliação do procedimento de limpeza.

2.3 Tipos de limpeza

Nas indústrias farmacêuticas são comumente utilizados dois tipos de limpeza, a limpeza parcial e limpeza total de um lote.

A limpeza parcial é realizada somente entre a troca de lotes do mesmo produto, durante uma campanha de produção, nesta limpeza, não há a desmontagem do equipamento e é permitido a realização de uma limpeza leve no equipamento, geralmente utilizando ar comprimido.

Já a limpeza total é realizada após a fabricação de produtos “lote a lote” ou finalização de produção de lotes em campanha, sendo esta realizada manualmente ou através de um sistema automatizado, esta é considerada a limpeza pesada, onde há a desmontagem do equipamento, limpeza com agentes sanitizantes e limpeza da sala.

Será abordado os dois tipos de limpezas no nosso estudo de caso, pois a proposta é exatamente diminuir o número de limpezas totais substituindo algumas

por limpezas parciais. A idéia de substituir algumas limpezas totais por parciais vem do fato que uma limpeza parcial demanda de menos tempo para ser realizada do que uma limpeza total.

2.4 Amostragem

Para avaliarmos se o método de limpeza é eficiente ou não na remoção de resíduos, é necessário fazer uma amostragem do produto nas superfícies de contato dos equipamentos e estabelecer o nível de resíduos presentes. A escolha dos métodos de amostragem e análise dependerá da natureza do resíduo e equipamento de produção (Estados Unidos, 1993).

Os pontos a serem amostrados fazem parte de um plano de amostragem, onde os pontos mais críticos (difíceis de limpar ou que acumulam muitos resíduos) são avaliados e escolhidos como críticos através de uma planilha de análise crítica.

Existem diversas técnicas de amostragens como o swab, a rinsagem, a amostragem por solvente, o monitoramento direto da superfície e a análise visual. A técnica de escolha para este trabalho será a do swab, por isso estudaremos o mesmo à seguir.

2.4.1 Swab

O *swab* é uma espécie de cotonete, ele possui uma haste e em uma das pontas algodão, poliéster ou poliuretano, são fabricados exclusivamente para realizar a coleta de resíduos de superfícies.

A técnica de amostragem por *swab* é largamente utilizada, os *swabs* podem ser embebidos em solventes (água, etanol e metanol) que ajudam na solubilização e remoção física dos resíduos superficiais, ou podem ser usados à seco (Paulino, 2014).

A técnica de *swab* será aplicada neste estudo, porque o equipamento avaliado será uma envasadora que será desmontada para a avaliação da limpeza

total e o *swab* será a técnica que conseguirá amostrar os pontos críticos pré-determinados na análise de risco citada anteriormente.

Vantagens:

- Dissolve e remove fisicamente as amostras;
- Pode amostrar uma ampla variedade de superfícies;
- Econômica e amplamente disponível;
- Pode permitir a amostragem de uma área definida;
- Permite coletar amostras para a detecção de resíduos do princípio ativo, contaminação microbiana e resíduos do agente de limpeza.

Limitações:

- Uma técnica que permite o contato do *swab* com o equipamento que pode ocasionar o desprendimento de partículas;
- A técnica pode influenciar nos resultados;
- O material do *swab* e o seu desenho pode limitar recuperação dos resíduos;
- Permite a avaliação de áreas grandes, complexas e difíceis de alcançar (por exemplo, fendas, tubos e válvulas);
- A realização da coleta depende muito do local escolhido.

2.5 Tipos de produção

A indústria farmacêutica pode ser realizar a produção do seus lotes de produtos de duas maneiras: lote a lote ou por campanha. Lotes produzidos em campanha atende às necessidades de produção não contínua em indústrias que fabricam seqüências de cargas idênticas de produtos em suas linhas de produção (Sap, 2014).

Produção lote a lote são produções de produtos diferentes, com diferentes tamanhos de lote, formulação, ativos entre outros, porém possuem a mesma forma farmacêutica.

Produção por campanha são produções do mesmo produto ou de produtos similares, divididos em diversos lotes, na mesma linha de produção. As campanhas podem ocorrer em uma linha de produção dedicada ou não-dedicada.

Os objetivos da administração de campanhas são os seguintes:

- redução de custos proveniente do agrupamento de seqüências de cargas idênticas de produção (Sap, 2014);
- previsão de custos mais precisa, através da clara distribuição dos custos fixos da campanha (custos com preparação, limpeza e desmontagem) (Sap, 2014).

Linhas de produções não-dedicadas se tornam um desafio maior. Deve-se tomar diversas medidas sistemáticas que assegurem que a possibilidade de contaminações cruzadas sejam eliminadas. Após o término da validação de limpeza, programas de monitoramento devem ser estabelecidos para assegurar que todos os controles estão sendo seguidos e que os limites estabelecidos estão sendo mantidos (Mingorance, 2005).

Para reduzir o risco de contaminação cruzada entre lotes a produção em campanha é utilizada nas instalações não-dedicadas. Como opção, pode ser realizada uma parada na produção entre os lotes da campanha para um procedimento de limpeza menos severo, porém após o término da campanha, deve ser realizada uma limpeza intensiva das instalações, antes de iniciar-se a fabricação de um produto diferente (Mingorance, 2005).

Neste trabalho nosso foco será o processo de validação de limpeza para lotes produzidos em campanha. A produção em campanha na empresa Alfa já é uma realidade, porém o processo de limpeza total à cada lote produzido, sendo o mesmo do produto anterior ou não, ainda é um processo moroso. Serão utilizados os lotes em campanha para desafiar um novo procedimento de limpeza que traga mais agilidade ao processo.

2.6 Caracterização da organização

2.6.1 Perfil

A indústria de medicamentos Alfa está entre as maiores indústrias farmacêuticas do país, possui capital nacional e fechado e atua em diversos segmentos farmacêuticos – prescrição médica, genéricos, hospitalar, licitações, oncologia, serviços a terceiros, veterinária, frascos e ampolas e exportação (Eurofarma, 2014).

Em 2012 a trajetória da empresa completou 40 anos, com um valor de vendas brutas de R\$ 1,8 bilhões, com 192 milhões de unidades (caixas) de medicamentos produzidas. Esse resultado levou a Alfa a conquistar o 4º lugar no *ranking* das maiores indústrias de genéricos do Brasil (Eurofarma, 2014).

A meta da empresa é estar em 90% do mercado latino-americano até 2015. Em 2009 a empresa iniciou o processo de internacionalização, com a aquisição de alguns laboratórios:

- Laboratório argentino Beta, com foco nas áreas de gastroenterologia e cardiologia;

- Em 2010, o laboratório A, presente no Uruguai e na Bolívia, com produtos para psiquiatria, neurologia, cardiologia e medicinal geral;

- Ainda em 2010, os laboratórios chilenos B e C, que atuam nos segmentos de prescrição médica, genéricos e produtos hospitalares, além de fabricar produtos para terceiros;

- Em 2012, adquiriu a fábrica S na Colômbia;

- E em 2013 entrou no mercado peruano com a aquisição do grupo D que possui origem familiar e boa colocação no mercado regional (Eurofarma, 2014)

Para a Alfa, o capital humano é o mais importante ativo da empresa, e para desenvolver e manter seus talentos a empresa busca criar um ambiente de trabalho estimulante, que valorize o alto desempenho de seus colaboradores e seja sempre baseado na ética e na transparência, para isso conta com programas de meritocracia e qualidade de vida. Esse compromisso é atestado pelos próprios colaboradores e pela opinião pública, que a classificaram pela 8ª vez consecutiva como a melhor farmacêutica para se trabalhar (Eurofarma, 2014).

Para sustentar a estratégia de crescimento sustentável da empresa ainda há a preocupação com as boas práticas de governança corporativa, mitigação de impactos diretos e indiretos sobre o meio ambiente e ações sociais responsáveis (Eurofarma, 2014).

2.6.2 Trajetória

Em 1972, ano de fundação da empresa, a proposta de negócios já era inovadora na indústria, antecipando uma tendência: a terceirização. A Alfa nasceu com o objetivo de fabricar medicamentos para outros laboratórios nacionais e estrangeiros (Eurofarma, 2014).

Tempo e investimentos em inovação, desenvolvimento, formação de colaboradores, gestão focada em eficiência, qualidade de produtos e satisfação dos seus clientes, fizeram a empresa crescer, adquirir outros laboratórios e ampliar seu escopo de atuação, passou a produzir e comercializar marcas próprias e sob licença de multinacionais (Eurofarma, 2014).

Em 1993 a companhia adotou o nome atual e em 2005 suas vendas alcançaram R\$ 745 milhões. Cinco anos depois, a receita total subiu para R\$ 1,3 bilhões. O crescimento da empresa tem sido de forma compartilhada com os colaboradores, o meio ambiente e as comunidades em que a empresa atua (Eurofarma, 2014).

Em 2010, a empresa ingressou em novos mercados por meio de investimentos em pesquisa clínica, biotecnologia e aquisição no mercado nacional (Eurofarma, 2014).

Em 2011 a empresa adquiriu algumas licenças de medicamentos nos países em que atua. Investiu em infraestrutura, na constituição de uma nova empresa e na integração entre subsidiárias e matriz (Eurofarma, 2014).

A Alfa completou 40 anos em 2012, realizou a criação e reformulação de áreas estratégicas da companhia, deu continuidade ao seu processo de internacionalização e deu passos importantes para se tornar uma grande multinacional brasileira (Eurofarma, 2014).

2.6.3 Missão

Assegurar o crescimento sustentável nos diversos ramos de atuação da empresa através do acesso à saúde e à qualidade de vida com tratamentos a preço justo e em operação rentável (Eurofarma, 2014).

2.6.4 Visão

Cobrir 90% do mercado latino-americano até 2015, com produtos inovadores próprios e com marcas próprias e estar entre as três maiores empresas farmacêuticas do Brasil em participação de mercado (Eurofarma, 2014).

2.6.5 Valores

Ética: o comportamento dos colaboradores é baseado na ética e transparência em todas as ações e operações realizadas (Eurofarma, 2014).

Comprometimento: colaboradores competentes e comprometidos com a empresa são valorizados e crescem com a empresa (Eurofarma, 2014).

Diversidade: são compromissos da organização o respeito à diversidade, à justiça e à igualdade nas relações entre empresas e colaborador (Eurofarma, 2014).

Desenvolvimento sustentável: a empresa atua e se relaciona com diversas comunidades, visando a responsabilidade social e a preservação do meio ambiente, as ações são voltadas ao bem-estar e ao desenvolvimento sustentável dessas comunidades (Eurofarma, 2014).

Risco: assumir riscos faz parte da atividade empresarial dinâmica e bem-sucedida (Eurofarma, 2014).

Foco: tem-se como meta a geração de resultados positivos para promover o crescimento da organização através do reinvestimento dos recursos no próprio negócio (Eurofarma, 2014).

Nacionalidade: tem-se orgulho de ser uma empresa brasileira e de manter compromisso com o desenvolvimento dos países em que atua, mantendo o respeito às tradições e aos costumes dos povos e culturas com os quais mantém relações comerciais e operações próprias (Eurofarma, 2014).

2.6.6 Complexo industrial

O prédio administrativo e quatro fábricas da empresa ficam em São Paulo, na capital paulista. O novo complexo industrial da empresa fica localizado no município de Itapevi em São Paulo. A fabricação dos medicamentos veterinários fica localizado na planta fabril localizada no Rio de Janeiro (Eurofarma, 2014).

3. ESTUDO DE CASO

Foi escolhido como metodologia o estudo de caso, pois este trabalho provém da necessidade que a indústria farmacêutica Alfa observou em facilitar a produção de lotes de um mesmo produto em um mesmo equipamento. A fabricação do produto denominado como Galáxia é realizada em campanha. Notou-se então que havia um afunilamento do produto quando entrava na etapa de envase, isso porque o tempo de limpeza da envasadora Luna entre cada um dos lotes era muito grande, desta maneira foi avaliada a possibilidade de diminuir este tempo realizando limpezas parciais. Para provar que a implantação das limpezas parciais não afetariam a qualidade do produto foi iniciado o estudo demonstrado à seguir, caso esse estudo obtivesse sucesso teríamos ganhos em tempo de processo envase e melhoria no procedimento de limpeza.

Como já especificado anteriormente, será tratado especificamente do envase do produto denominado com alfa, em uma linha de envase de pós orais, conhecida como linha de envase Luna. A envasadora Luna é utilizada na embalagem primária (envase) de pós.

Por definição, o pó oral utilizado neste trabalho é um granulado destinado a ser dissolvido na água antes da administração. A solução produzida pode ser levemente leitosa devido aos excipientes utilizados na fabricação dos granulados. Podemos definir granulado como uma forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes. Consiste de agregados sólidos e secos de volumes uniformes de partículas de pó resistentes ao manuseio (Brasil, 2014).

O produto galáxia segue a linha de produção do tipo campanha, fixaremos para a produção a campanha de 5 lotes do produto galáxia para estudo, caso o estudo obtenha resultados positivos, a produção poderá manter a fabricação deste produto da maneira proposta.

3.1 Materiais e métodos

A proposta é realizar limpezas parciais na envasadora de pós, entre os lotes de campanha do produto galáxia, e ao final do último lote produzido dessa campanha, realizar uma limpeza total. Nas limpezas parciais, serão amostrados *swabs* microbiológicos, para avaliar se a contagem microbiológica se manterá dentro do nível aceitável e na limpeza total serão amostrados *swabs* microbiológicos e físico-químicos para avaliar se o procedimento de limpeza mantém os residuais de detergente e ativo dentro dos limites aceitáveis, assim como os contaminantes microbiológicos.

Para desafiar e modificar o procedimento de limpeza da envasadora de pós Luna, será avaliada a reprodutibilidade de resultados em três campanhas do produto Galáxia, com a produção de cinco lotes por campanha.

3.2 Amostragem microbiológica

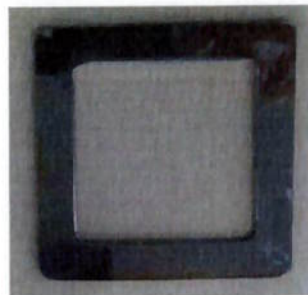
As amostragens microbiológicas devem ser realizadas antes das amostragens físico-químicas, quando aplicável.

Utilizaremos o *swab* industrializado QuickSwab do fornecedor 3M®.

Durante a amostragem, o bastão *swab* deve ter contato apenas com a área amostrada, não podendo tocar no analista ou outras partes do equipamento. Caso isso ocorra, proceder nova amostragem.

As amostragens devem obedecer à um gabarito de aço inox, que corresponde à 25cm² de área.

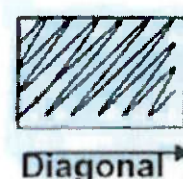
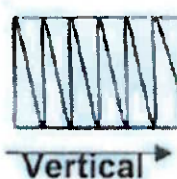
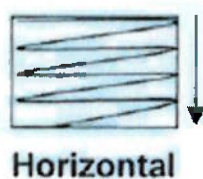
Figura 1 – Gabarito 5 x 5 cm (Área total: 25 cm²)



Fonte: A autora.

Abaixo segue o descritivo da sequência de amostragem descrita utilizando a área de 25cm² do gabarito:

Figura 2 – Sentido de amostragem



Fonte: A autora.

Após a amostragem com *swab*, quebrar cuidadosamente a válvula que contém o lacre vermelho, na parte superior onde está o caldo Lethen, de modo que todo o conteúdo escorra onde está a ponta de polietileno, molhando-o.

Figura 3 – Swab microbiológico 3M



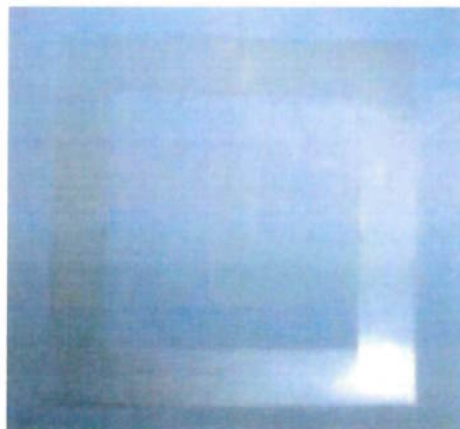
Fonte: A autora.

Após a amostragem, os *swabs* microbiológicos devem ser enviados imediatamente ao setor da microbiologia, onde a análise será realizada.

3.3 Amostragem físico-química

A amostragem deve ser realizada numa área equivalente à 64cm^2 utilizando um gabarito e swab umedecido com solvente para a coleta das amostras físico-químicas. O solvente deve ser preparado pelo controle de qualidade e ser compatível com o utilizado nas análises para a detecção de ativo ou detergente. Neste estudo, o solvente utilizado será de 1 grama de metabissulfito de sódio em 2 litros de água.

Figura 4 – Gabarito 8 x 8 cm (área total: 64 cm^2)



Fonte: A autora.

Esfregar o swab (figura 4) conforme já ilustrado (figura 2), procurando “limpar” o local da amostragem, com auxílio do gabarito de 64 cm^2 .

Figura 5 – Swab físico-químico



Fonte: A autora.

Os *swabs* amostrados devem ser acondicionados em sacos estéreis apropriados, livres de contaminantes e em seguida enviados para análise no controle de qualidade físico-químico.

Figura 6 – Saco estéril



Fonte: A autora.

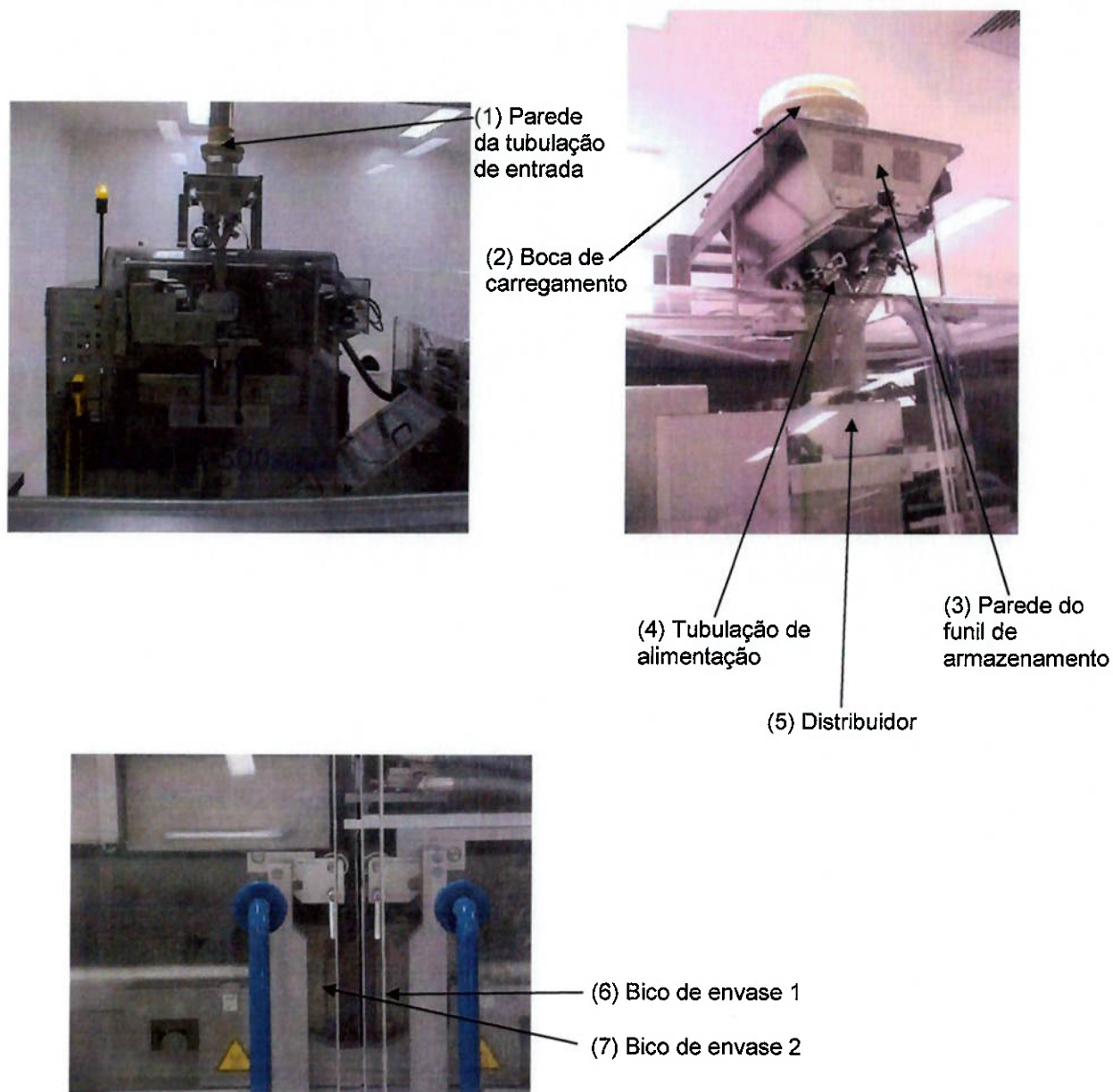
3.4 Pontos de amostragem

Os pontos de amostragem, foram determinados a partir de uma análise crítica do equipamento (envasadora Luna), essa análise crítica foi estabelecida através de uma análise de risco dos pontos críticos de limpeza da envasadora.

Desta maneira, estabelecemos os seguintes pontos de amostragem:

- parede da tubulação de entrada;
- boca de carregamento;
- parede do funil de armazenamento;
- tubulação de alimentação;
- distribuidor;
- bico de envase 1;
- bico de envase 2;

Figura 7 – Pontos de amostragem da envasadora de pós Luna



Fonte: A autora.

3.5 Plano de amostragem

O plano de amostragem a seguir é um modelo do que será realizado após a limpeza final da campanha. As amostragens realizadas após limpeza parcial, entre os lotes, são reduzidas em número de pontos, devido à condição do equipamento e somente será verificado a condição microbiológica.

Quadro 1 – Plano de amostragem

| Equipamento | nº da Amostra | Pontos | Residual de agente de limpeza | Residual de ativo | Microbiológico |
|-----------------|---------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|----------------|
| | | | Swab | Swab | Swab |
| Envasadora Luna | 1 | Parede da tubulação de entrada | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | Boca de carregamento | 1 | 1 | 1 |
| | 3 | Parede do funil de armazenamento | 1 | 1 | 1 |
| | 4 | Tubulação de alimentação | 1 | 1 | 1 |
| | 5 | Distribuidor | 1 | 1 | 1 |
| | 6 | Bico de envase 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 7 | Bico de envase 2 | 1 | 1 | 1 |

Fonte: A autora.

Para as amostragens realizadas após limpeza parcial, o equipamento não será desmontado por completo, dessa maneira não será possível realizar a coleta de todos os pontos, assim serão considerados apenas os pontos tubulação de alimentação, distribuidor, bico de envase 1 e bico de envase 2.

3.6 Critérios de aceitação

Os critérios de aceitação para os residuais de ativo foram estabelecidos após a realização de cálculos que levam diversas informações em consideração como as doses mínimas e máximas terapêuticas, tamanho do lote, área do equipamento, área de amostragem do *swab*, entre outros.

Os critérios de aceitação para determinação dos limites máximos do residual de agente de limpeza (detergente), terão seus cálculos baseados no cálculo de *NO Effect Level* (Noel), uma vez que não é aplicável o conceito de dose terapêutica diária. Será utilizada como indicador de toxicidade a dose letal (DL₅₀) do agente de limpeza, que deverá ser enviada pelo fabricante do mesmo ou obtida na ficha de segurança do produto.

Estabeleceu-se como peso médio adulto o valor de 70 kilograma (kg) e peso médio infantil o valor de 12 kg para realização dos cálculos de dosagem terapêutica.

O critério de aceitação microbiológico deve ser baseado nos estudos e necessidades de cada área. Cada área da indústria farmacêutica recebe uma classificação de acordo com o número de partículas que esta área pode ter, desta forma, a envasadora de pós Luna se encontra em uma área de classificação conhecida como Grau D, assim os resultados encontrados devem estar de acordo com o critério descrito conforme tabela abaixo.

Quadro 2 – Critérios de aceitação

| Equipamento | nº da Amostra | Pontos | Residual de agente de limpeza | Residual de ativo | Microbiológico |
|-----------------|---------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|---|
| Envasadora Luna | 1 | Parede da tubulação de entrada | ≤10 ppm | ≤ 0,73 ppm | Grau D / ≤ 100 UFC/25cm ² |
| | 2 | Boca de carregamento | | | |
| | 3 | Parede do funil de armazenamento | | | |
| | 4 | Tubulação de alimentação | | | |
| | 5 | Distribuidor | | | |
| | 6 | Bico de envase 1 | | | |
| | 7 | Bico de envase 2 | | | |

Fonte: A autora.

O critério microbiológico estabelecido será utilizado para as amostragens realizadas na limpeza parcial e na limpeza final (total).

4. RESULTADOS

Após todos os *swabs* serem amostrados, enviados aos setores responsáveis pelas análises e analisados, o controle de qualidade microbiológico e físico-químico emitiram seus laudos com os resultados. A seguir, todos os resultados obtidos encontram-se compilados e tabelados para uma avaliação mais rápida e abrangente.

Foram fabricados cinco lotes em campanha, desta maneira serão quatro limpezas parciais entre os lotes do mesmo produto (produto galáxia) e uma limpeza total após a fabricação do quinto e último lote. Todos os resultados obtidos devem se encontrar dentro dos critérios de aceitação já estabelecidos.

4.1 Resultados microbiológicos após limpeza parcial

A seguir, apresentam-se as tabelas com os resultados dos testes de verificação da contagem microbiana dos lotes X1 a X14.

Quadro 3 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X1 – 1ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA – 1ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X1 | | Data da Amostragem: 14.04.2014 | | Acompanhamento: 1º(x) 2º() 3º() 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 4 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X2 – 1ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 1ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------|
| Nº do lote: X2 | | Data da Amostragem: 21.04.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º(x) 3º() 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 5 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X3 – 1ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 1ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------|
| Nº do lote: X3 | | Data da Amostragem: 28.04.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º() 3º(x) 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 5 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 6 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X4 – 1ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 1ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------|
| Nº do lote: X4 | | Data da Amostragem: 05.05.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º() 3º() 4º(x) | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 11 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 7 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 7 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X6 – 2ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA – 2ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X6 | | Data da Amostragem: 15.05.2014 | | Acompanhamento: 1º(x) 2º() 3º() 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | 5 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 8 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X7 – 2ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 2ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X7 | | Data da Amostragem: 19.05.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º(x) 3º() 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | 6 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 9 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X8 – 2ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 2ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X8 | | Data da Amostragem: 21.05.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º() 3º(x) 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 5 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 4 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | 6 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 10 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X9 – 2ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 2ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X9 | | Data da Amostragem: 26.05.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º() 3º() 4º(x) | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 7 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 6 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 6 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | 8 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 11 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X11 – 3ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA – 3ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X11 | | Data da Amostragem: 02.06.2014 | | Acompanhamento: 1º(x) 2º() 3º() 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 12 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X12 – 3ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 3ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X12 | | Data da Amostragem: 05.06.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º(x) 3º() 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 13 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X13 – 3ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 3ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X13 | | Data da Amostragem: 09.06.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º() 3º(x) 4º() | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 4 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 5 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 14 – Resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X14 – 3ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA - 3ª Campanha | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|
| Nº do lote: X14 | | Data da Amostragem: 11.06.2014 | | Acompanhamento: 1º() 2º() 3º() 4º(x) | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Tubulação de alimentação | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 6 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | 6 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | 3 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | 4 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

4.2 Resultados microbiológicos e físico-químicos após limpeza total

A seguir apresentam-se resultados de diversos testes de verificação dos lotes X5, X10 e X15.

Quadro 15 – Resultados microbiológicos após limpeza total do lote X5 – 1ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA – 1ª Campanha | | | | | |
|--|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Nº do lote: X5 | | | Data da Amostragem: 12.05.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm ²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 16 – Resultados físico-químicos (residual de detergente) após limpeza total do lote X5 – 1ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – RESIDUAL DE DETERGENTE – 1ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------|---------------------|
| Nº do lote: X5 | | | Data da Amostragem: 12.05.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | ≤ 10 ppm | < 10 ppm | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 10 ppm | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 10 ppm | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 10 ppm | Atende |
| | Distribuidor | | | < 10 ppm | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 10 ppm | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 10 ppm | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 17 – Resultados físico-químicos (residual de ativo) após limpeza total do lote X5 – 1ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – RESIDUAL DE ATIVO – 1ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Nº do lote: X5 | | | Data da Amostragem: 12.05.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | $\leq 0,73$ ppm | < 0,73 ppm | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Distribuidor | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 0,73 ppm | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 18 – Resultados microbiológicos após limpeza total do lote X10 – 2ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA – 2ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|---|----------------------------|
| Nº do lote: X10 | | | Data da Amostragem: 29.05.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Boca de carregamento | | | 2 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 19 – Resultados físico-químicos (residual de detergente) após limpeza total do lote X10 – 2ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – RESIDUAL DE DETERGENTE – 2ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------|---------------------|
| Nº do lote: X10 | | | Data da Amostragem: 29.05.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | ≤ 10 ppm | < 10 ppm | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 10 ppm | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 10 ppm | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 10 ppm | Atende |
| | Distribuidor | | | < 10 ppm | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 10 ppm | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 10 ppm | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 20 – Resultados físico-químicos (residual de ativo) após limpeza total do lote X10 – 2ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – RESIDUAL DE ATIVO – 2ª Campanha | | | | | |
|--|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------|---------------------|
| Nº do lote: X10 | | | Data da Amostragem: 29.05.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | $\leq 0,73$ ppm | < 0,73 ppm | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Distribuidor | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 0,73 ppm | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 21 – Resultados microbiológicos após limpeza total do lote X15 – 3ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – CONTAGEM MICROBIANA – 3ª Campanha | | | | | |
|---|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|---|----------------------------|
| Nº do lote: X15 | | | Data da Amostragem: 16.06.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado (UFC/25cm²) | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | ≤ 100 UFC/25cm ² | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Distribuidor | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 1 UFC/25 cm ² | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 22 – Resultados físico-químicos (residual de detergente) após limpeza total do lote X15 – 3ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – RESIDUAL DE DETERGENTE – 3ª Campanha | | | | | |
|--|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Nº do lote: X15 | | | Data da Amostragem: 16.06.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | ≤ 10 ppm | < 10 ppm | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 10 ppm | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 10 ppm | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 10 ppm | Atende |
| | Distribuidor | | | < 10 ppm | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 10 ppm | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 10 ppm | Atende |

Fonte: A autora.

Quadro 23 – Resultados físico-químicos (residual de ativo) após limpeza total do lote X15 – 3ª Campanha.

| RESULTADOS DOS TESTES DE VERIFICAÇÃO – RESIDUAL DE ATIVO – 3ª Campanha . | | | | | |
|---|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Nº do lote: X15 | | | Data da Amostragem: 16.06.2014 | | |
| Equipamento | Ponto de amostragem | Tipo de amostra | Critério de Aceitação | Resultado | Atende / Não atende |
| Envasadora Luna | Parede da tubulação de entrada | Swab | $\leq 0,73$ ppm | < 0,73 ppm | Atende |
| | Boca de carregamento | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Parede do funil de armazenamento | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Tubulação de alimentação | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Distribuidor | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Bico de envase 1 | | | < 0,73 ppm | Atende |
| | Bico de envase 2 | | | < 0,73 ppm | Atende |

Fonte: A autora.

5. DISCUSSÃO

Com base nos resultados obtidos e apresentados no capítulo anterior, podemos verificar que a realização da limpeza parcial entre os lotes produzidos em sistema de campanha do produto Galáxia foi eficiente em manter os níveis microbiológicos dentro do critério de aceitação determinado, assim como a limpeza total realizada após a produção dos últimos lotes das campanhas, foram eficazes em manter os residuais de ativo, detergente (agente de limpeza) e nível microbiológico dentro dos critérios de aceitação determinados.

Desta maneira, torna-se aceitável que sejam realizadas limpezas parciais entre os lotes de uma campanha do mesmo produto, desde que, após a produção do último lote da campanha, seja realizada uma limpeza total do equipamento.

Avaliaram-se três campanhas de produção de cinco lotes do mesmo produto, desta maneira a validação de limpeza reduzida por limpezas parciais entre lotes, só poderá ser aplicada para campanhas do mesmo tamanho, ou seja, para campanhas com, no máximo, cinco lotes de produção.

Verificou-se que houve reprodutibilidade de resultados microbiológicos entre os lotes em campanha e dos resultados de residuais de ativo e detergente e microbiológico após limpeza total do último lote de cada campanha.

Anterior a este estudo, a rotina produtiva da linha de envase de pós Luna era de realizar uma limpeza total a cada lote de envase finalizado, mesmo se os lotes fossem do mesmo produto e sequenciais. Após o desenvolvimento deste estudo, pode-se realizar as limpezas parciais entre os lotes do mesmo produto (em campanhas de cinco lotes) e a uma limpeza total somente após a produção do quinto lote.

A limpeza total é uma limpeza pesada que utiliza sala e equipamento, sendo o equipamento desmontado e limpo conforme procedimento de limpeza, com o auxílio de agentes de limpeza. Esta limpeza demanda um longo tempo, o mínimo 6 horas,

para ser executada e finalizada. Com isso, para realizar a produção de 5 lotes do mesmo produto perdia-se cerca de 35 horas, somente em limpeza.

Com a implementação da limpeza parcial (com ar comprimido) entre os lotes do mesmo produto, o tempo de limpeza para uma campanha de 5 lotes foi reduzido de 35 horas para 14 horas, isso porque as limpezas parciais demandam um tempo muito menor, de no máximo, de 2 horas para serem executadas, desta maneira são quatro limpezas parciais de 2 horas e apenas uma limpeza total de 6 horas.

A mudança para limpeza parcial entre lotes de campanha agregou benefícios para diversas áreas como produção, controle de qualidade e validação.

Para a produção, houve um ganho significativo em tempo de *set-up* (limpeza) da linha de envase de pós, ganhando em produtividade, pois a envasadora é disponibilizada mais rápido para a produção, para o envase de outros produtos da mesma linha.

Um lote do produto Galáxia leva cerca de 8 horas para ter o seu envase completo concluído, com a redução das limpezas totais preparam-se 21 horas, o que significa o envase de mais de dois lotes do Galáxia.

Para a área da validação, houve ganhos em horas de mão-de-obra e em material empregado na amostragem. Considerando os cinco lotes em campanha e as limpezas totais, um analista da validação levava 5 horas para realizar a coleta de todos os *swabs* e utilizava aproximadamente 70 *swabs* físico-químicos e 35 *swabs* microbiológicos. Com a mudança para limpezas parciais entre lotes, um analista da validação agora desprende apenas 2 horas para realizar a coleta de todos os *swabs* necessários e consome 14 *swabs* físico-químicos e 23 *swabs* microbiológicos.

Para o controle de qualidade, o maior benefício evidenciado foi o tempo de análise. A análise de 70 *swabs* físico-químicos consome cerca de 48 horas de um analista entre preparo de reagentes, preparação das amostras, preparo do equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), injeção, corridas de branco, padrão e amostras e coleta de resultados do equipamento. Com a redução

das limpezas totais, houve também a redução do número de *swabs* físico-químicos analisados, passando para aproximadamente 10 horas o tempo gasto no controle de qualidade para análise dos *swabs*.

Com a comprovação de que a limpeza parcial entre os lotes de campanha mantém os níveis microbiológicos dentro dos critérios de aceitação e que a limpeza após a produção do quinto lote da campanha continuava a ser eficiente, houve a melhoria no procedimento de limpeza e operação da envasadora de pós Luna, com implementação imediata após treinamento dos colaboradores envolvidos da área.

Como método preventivo de garantir que o procedimento de limpeza desafiado continua eficiente, à cada dois anos é realizado o monitoramento de apenas uma campanha para avaliar se os níveis microbiológicos e físico-químicos se mantiveram dentro dos limites de aceitação. Este tempo de dois anos pode ser adiantado caso haja alguma mudança no equipamento ou produto avaliado no estudo.

6. CONCLUSÕES

Após a análise de todos os conceitos, estudo de viabilidade da proposta, programação e fabricação dos lotes do produto Galáxia, execução dos testes, entrega e análise dos resultados, pode-se observar que houve a obtenção de resultados satisfatórios em todos os aspectos abordados.

A programação de fabricação dos lotes do produto Galáxia foi um desafio à ser vencido, o produto em questão estava com os estoques em sua capacidade máxima quando o estudo foi solicitado, e os produtos da empresa Alfa só entram na programação quando seu estoque está em baixa. Após diversas reuniões com o grupo de programação e sua gerência, verificou-se que o estudo poderia trazer vantagens de produção no futuro e decidiu-se por fabricá-los.

Obteve-se sucesso no controle microbiológico da limpeza desafiada, a limpeza parcial. Até então, a limpeza parcial não era adotada em linhas de envase da empresa Alfa, por falta de um estudo que comprovasse que os níveis microbiológicos se manteriam dentro dos critérios de aceitação e que a limpeza total realizada após a produção do último lote da campanha fosse eficaz na retirada do residual de ativo e detergente.

O estudo apresentado agregou muitos benefícios à empresa, como economia em materiais e reagentes, aumento na produtividade da linha de envase de pós, deslocamento de analistas de validação e controle de qualidade para outras atividades, pela economia de tempo adquirida, entre outros.

Com base no estudo realizado nas três campanhas de produção do produto Galáxia, o procedimento operacional padrão de limpeza e operação da envasadora de pós Luna encontra-se hoje vigente e contemplando a limpeza parcial para lotes em campanha.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde, ANVISA. Resolução da diretoria colegiada – RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 19 de abril de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde, ANVISA. Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/497d908047458b5f952bd53fbc4c6735/vocabulario_controlado_medicamentos_Anvisa.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 02 Ago. 2014.

ESTADOS UNIDOS, FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, Division of Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, 1993.

EUROFARMA. **Institucional.** Disponível em: <<http://www.eurofarma.com.br/index.asp>>. Acesso em: 18 Mai. 2014.

HISTÓRIA DOS MEDICAMENTOS. Disponível em: <<http://sindifarma-to.sicomercio.org.br/noticias/524/historia-dos-medicamentos>>. Acesso em: 18 Mai. 2014.

MINGORANCE, Jarbas. **Sistema da validação de limpeza (parte 1).** Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, 2005.

_____. **Sistema da validação de limpeza (parte 2).** Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, 2005.

PAULINO, Alan Paulo. **Validação dos Processos de Limpeza: um olhar na praticabilidade em indústrias de medicamentos.** Coordenação de pós-graduação lato sensu da Universidade católica de Goiás. Disponível em: <http://www.cpgls.ucg.br/ArquivosUpload/1/File/CPGLS/IV%20MOSTRA/SADE/SAUDE/Validao%20dos%20Processos%20de%20Limpeza%20_%20um%20Olhar%20na%20Praticabilidade%20em%20Indstrias%20de%20Medicamentos.pdf>. Acesso em: 18 Mai. 2014.

SAP **HELP** **PORTAL.** Disponível em: <https://help.sap.com/saphelp_46c/helpdata/pt/24/ac6403f62011d19bd4080009b31c68/content.htm>. Acesso em: 18 Mai. 2014.

GLOSSÁRIO

Contaminação cruzada - Contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado com outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção.

DL₅₀ (dose letal 50%) – concentração de uma substância química capaz de matar 50% da população de animais testados. Essa dose mede-se em miligramas (mg) de substância por cada quilograma (kg) de massa corporal do animal testado;

Fármaco – é substância química que é o princípio ativo do medicamento;

Gabarito – aparato em formato de um quadrado, com medidas internas conforme amostragem (medida interna disponível para contato do swab na superfície amostrada – micro: 25cm² e físico-químico: 64cm²);

Limpeza manual: limpeza realizada diretamente pelos operadores e auxiliares de produção, seguindo o fluxo de limpeza descrito no procedimento operacional padrão de limpeza para o equipamento/rota ser avaliado;

Limpeza parcial – limpeza realizada na troca de lotes do mesmo produto, durante campanha de produção;

Limpeza total – limpeza realizada após a fabricação de produtos “lote a lote” ou finalização de produção de lotes em campanha, sendo esta realizada manualmente e/ou através de CIP;

Marketshare – significa participação de mercado, em português, e é a fatia ou cota de mercado que uma empresa tem no seu segmento ou no segmento de um determinado produto. O *marketshare* serve para avaliar a força e as dificuldades de uma empresa, além da aceitação dos seus produtos.

Spray Ball – Cabeçote rotativo ou não, confeccionado em aço inox, alumínio ou polímero utilizado para limpeza e desinfecção de tanques ou contentores rígidos, com conexão roscada ou sanitária;

Swab físico-químico – aparato constituído de haste com ponta de algodão, poliéster ou poliuretano, utilizado para amostragem de sujidades em superfícies;

Swab microbiológico – aparato constituído de haste com ponta estéril de algodão, poliéster ou poliuretano, e reservatório de meio conservante para transporte;

Rinsagem – técnica indireta de amostragem para coleta de resíduos de detergente e/ou sanitizante, ativo ou microbiologia, geralmente aplicada em locais de difícil acesso;

Terceirização – contratação de terceiros, por parte de uma empresa, para a realização de atividades que não lhe são essenciais, a fim de racionalizar seus custos, economizar recursos e desburocratizar sua administração.

do produto Galáxia – 1ª Campanha

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESPECIAL
LABORATÓRIO MICROBIOLÓGICO**

[illegible]

[illegible]

ANEXO D – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X4 do produto Galáxia – 1ª Campanha

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESPECIAL
LABORATÓRIO MICROBIOLÓGICO

[illegible]

| | |
|--|---|
| PRODUTO: GALÁXIA | LOTE: X5 – 1ª CAMPANHA |
| DATA DE ENTRADA: 12.05.2014 | |
| TESTES | RESULTADOS |
| ANÁLISE MICROBIOLÓGICA PARA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | |
| EQUIPAMENTO: ENVASADORA LUNA | ESPECIFICAÇÃO: ≤ 100 UFC/25cm ² |
| FASE: LIMPEZA TOTAL | |
| 1) Parede da tubulação de entrada | < 1 UFC/25cm ² |
| 2) Boca de carregamento | < 1 UFC/25cm ² |
| 3) Parede do funil de armazenamento | < 1 UFC/25cm ² |
| 4) Tubulação de alimentação | < 1 UFC/25cm ² |
| 5) Distribuidor | < 1 UFC/25cm ² |
| 6) Bico de envase 1 | < 1 UFC/25cm ² |
| 7) Bico de envase 2 | < 1 UFC/25cm ² |

[illegible]

[illegible]

ANEXO H – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X6 do produto Galáxia – 2ª Campanha

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESPECIAL
LABORATÓRIO MICROBIOLÓGICO

[illegible]

ANEXO L – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza total do lote X10 do produto Galáxia – 2ª Campanha

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESPECIAL
LABORATÓRIO MICROBIOLÓGICO

| LABORATÓRIO MICROBIOLÓGICO | |
|--|---------------------------|
| PRODUTO: GALÁXIA | LOTE: X10 – 2ª CAMPANHA |
| DATA DE ENTRADA: 29.05.2014 | |
| TESTES | RESULTADOS |
| ANÁLISE MICROBIOLÓGICA PARA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | |
| EQUIPAMENTO: ENVASADORA LUNA | |
| FASE: LIMPEZA TOTAL | |
| ESPECIFICAÇÃO: ≤ 100 UFC/25cm ² | |
| 1) Parede da tubulação de entrada | 2 UFC/25cm ² |
| 2) Boca de carregamento | 2 UFC/25cm ² |
| 3) Parede do funil de armazenamento | < 1 UFC/25cm ² |
| 4) Tubulação de alimentação | < 1 UFC/25cm ² |
| 5) Distribuidor | < 1 UFC/25cm ² |
| 6) Bico de envase 1 | < 1 UFC/25cm ² |
| 7) Bico de envase 2 | < 1 UFC/25cm ² |

ANEXO Q – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza parcial do lote X13 do produto Galáxia – 3ª Campanha

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESPECIAL
LABORATÓRIO MICROBIOLÓGICO

[illegible]

ANEXO S – Laudo dos resultados microbiológicos após limpeza total do lote X15 do produto Galáxia – 3ª Campanha

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESPECIAL
LABORATÓRIO MICROBIOLÓGICO

[illegible]

[illegible]