



# **Avaliação de Processo de Limpeza com Degradação de Mupirocina Residual para Indústria Farmacêutica**

Joyce Cristina Castro

## **Projeto Final de Curso**

Orientadora:

Juacyara Carbonelli Campos, D. Sc.

Agosto de 2021

# **AVALIAÇÃO DE PROCESSO DE LIMPEZA COM DEGRADAÇÃO DE MUPIROCINA RESIDUAL PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

***Joyce Cristina Castro***

Projeto Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Química Industrial.

Aprovado por:

---

Renata Avena Maia, D.Sc.

---

Marcelo Mendes Viana, D. Sc.

Orientado por:

---

Juacyara Carbonelli Campos, D. Sc.

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Agosto de 2021

Castro, Joyce Cristina.

Proposta de Processo de Limpeza com Degradação de Mupirocina Residual/ Joyce Cristina Castro, Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2021

x, 60p.: il

(Projeto final) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2021.

Orientador: Juacyara Carbonelli Campos

1. Mupirocina. 2. Degradação. 3. Processo de limpeza. 4. Projeto final (Graduação – UFRJ/EQ). 5. Juacyara Carbonelli Campos, D. Sc. I. Título

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que me sustentou, me guiou e me permitiu chegar até aqui.

Aos meus pais, Eloyr e Alberto, que me ensinaram a importância da educação e me apoiaram nas minhas escolhas. Obrigada por tanto amor, meus maiores valores vem de vocês.

A minha irmã Milena que sempre acreditou em mim e me incentivou a ir além.

Ao meu namorado Thamis, por ter me apoiado desde o início da graduação de todas as formas possíveis e por não medir esforços para me ver feliz. Você sempre entendeu todas as vezes que eu não podia sair pois precisava estudar e muitas vezes estudou comigo para me apoiar. Eu não teria conseguido sem o seu apoio.

A todos os meus amigos da Escola de Química e do Laboratório LACASSO, pela amizade, companheirismo, pelas conversas químicas e cotidianas. Vocês tornaram os meus dias na faculdade mais felizes.

A professora Juacyara pela disponibilidade em me orientar neste estágio final da graduação.

Resumo do Projeto Final de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de bacharel em Química Industrial.

## **AVALIAÇÃO DE PROCESSO DE LIMPEZA COM DEGRADAÇÃO DE MUPIROCINA RESIDUAL PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Joyce Cristina Castro

Agosto, 2021

Orientadora: Prof. Juacyara Carbonelli Campos, D.Sc.

A indústria farmacêutica é de extrema importância para formulação e distribuição de medicamentos. No entanto, com a fabricação dos medicamentos gera-se rejeitos que chegam ao meio ambiente pela urina e fezes de seres humanos e animais por meio do esgoto sanitário, descartes indevidos de produtos, efluentes de estações de tratamento, além de muitos outros meios ainda desconhecidos. Diversos impactos ambientais são associados à presença de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) no meio ambiente, dentre eles: desenvolvimento de resistência bacteriana, efeitos reprodutivos relacionados à queda de fertilidade, aumento potencial da toxicidade de combinações químicas, dentre outros. Apesar do perigo relacionado à presença destes compostos no meio ambiente, em âmbito nacional, ainda não existem normas e padrões específicos para descarte de efluentes industriais com insumos ativos, o que torna ainda mais alarmante a situação. Diante da relevância deste tema, o presente trabalho avaliou a concentração do IFA mupirocina em uma planta de fabricação de medicamentos de uso tópico de uma indústria farmacêutica, e propôs um processo de limpeza capaz de degradar 100% deste IFA presente no tanque após fabricação do medicamento. Para tal, testou-se em escala laboratorial diferentes condições reacionais e realizou-se *scale-up* dos processos desenvolvidos. Com o novo processo de limpeza foi possível reduzir em 20 minutos o tempo total de limpeza comparado ao processo convencional, e reduzir o consumo anual de gás natural em

107,7m<sup>3</sup> o que representa uma redução de emissão de 2,43 ton de CO<sub>2</sub>/ano. Como principal ganho, evitou-se o lançamento de efluente contendo resíduo deste antibiótico nos corpos hídricos, diminuindo assim o impacto ambiental associado as atividades da indústria farmacêutica em estudo.

## SUMÁRIO

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Contextualização .....	1
1.2 Objetivos .....	3
1.2.1 Objetivo Geral .....	3
1.2.2 Objetivos Específicos .....	3
CAPÍTULO 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	4
2.1 Histórico das Indústrias Farmacêutica e Farmoquímica no Brasil.....	4
2.2 Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) .....	6
2.3 Produtos Farmacêuticos de Uso Tópico .....	7
2.4 Mupirocina.....	9
2.5 Impactos Ambientais .....	12
2.6 Legislação Ambiental .....	14
CAPÍTULO 3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3.1 Caracterização do Efluente .....	18
3.1.1 Processo de limpeza convencional .....	18
3.1.2 Amostragem do efluente e determinação da concentração de mupirocina	19
3.2 Teste de Degradação Forçada em Bancada .....	20
3.3 <i>Scale up</i> dos Testes de degradação Forçada .....	22
3.4 Otimização do Processo de Limpeza Proposto .....	24
3.4.1 Critérios de aceitação para o processo de limpeza .....	26
3.5 Metodologia Analítica .....	28
3.5.1 Determinação da concentração de mupirocina .....	28
3.5.2 Determinação de traços de divostar por espectrofotometria de UV .....	29
CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
4.1 Caracterização do Efluente .....	30
4.1.1 Determinação da concentração de mupirocina no efluente do processo de limpeza convencional.....	30
4.2 Teste de Degradação Forçada em Bancada .....	34
4.3 <i>Scale up</i> dos Testes de Degradação Forçada.....	39
4.4 Otimização do Processo Proposto.....	42
4.4.1 Critérios de aceitação do processo de limpeza. ....	43
4.4.2 Processo de limpeza proposto e seus benefícios.....	50

CAPÍTULO 5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	53
CAPÍTULO 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	55

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da mupirocina.....	10
Figura 2. Processo de limpeza convencional da unidade de fabricação de tópicos.....	18
Figura 3. Pontos críticos de avaliação de limpeza.....	26
Figura 4. Mecanismo de hidrólise de ésteres em meio ácido e básico.....	35
Figura 5. Proposta de reação de hidrólise da mupirocina.....	36
Figura 6. Proposta de limpeza com degradação da mupirocina.....	39
Figura 8. Fluxo de processo de limpeza convencional.....	52
Figura 9. Proposta de reação de hidrólise da mupirocina.....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estabilidade ao calor de 62 antibióticos ou combinações após autoclavagem em 121°C por 15 minutos.....	11
Tabela 2. Sumário de resultados de degradação forçada.....	12
Tabela 3. Critérios de aceitação para o teste de residual de mupirocina e detergente.....	27
Tabela 4. Detalhes da amostragem dos contaminantes.....	28
Tabela 5. Condições cromatográficas da análise de mupirocina.....	29
Tabela 6. Concentração de mupirocina (Processo de limpeza convencional).....	32
Tabela 7. Concentração de mupirocina após degradação forçada.....	37
Tabela 8. Perfil de temperatura x tempo durante os ensaios de degradação forçada das amostras B.1, B.2 e B.3.....	38
Tabela 9. Concentração de mupirocina durante a etapa de scale up.....	40
Tabela 10. Informações gerais sobre os produtos fabricados para auxílio nos cálculos do critério de aceitação.....	44
Tabela 11. Quantidade de vezes que cada equipamento é usado na fabricação de todos os produtos para cálculo da área total por produto.....	45
Tabela 12. Área compartilhada (Produto em estudo x potenciais contaminados).....	45
Tabela 13. Definição do contaminado crítico.....	46
Tabela 14. Resultado de concentração de mupirocina µg/swab.....	49
Tabela 15. Absorbância da análise de concentração de Divostar Quattro.....	49
Tabela 16. Comparativo entre os processos de limpeza.....	52

# **CAPÍTULO 1.INTRODUÇÃO**

## **1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO**

As indústrias farmoquímica e farmacêutica estão inseridas nos ramos da química medicinal, biologia e ciências médicas, que se dedicam à pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias. A primeira é responsável por descobrir e melhorar substâncias químicas com atividade farmacológica em alvos terapêuticos, utilizados na produção de medicamentos, pesticidas e agrotóxicos (BARROS, 2008). Essas substâncias, que são conhecidas como IFAs, ou Insumo Farmacêutico Ativo, são a parte principal e essencial de um medicamento. Ainda hoje, mesmo possuindo empresas nacionais que produzem estes compostos, o Brasil importa grande parte de seus princípios ativos de dois países: Índia e China. Em grande parte, devido à produção local não acompanhar a demanda, além da necessidade de investimentos a longo prazo (GUPTA et al., 2018).

Tratando-se mais especificamente da indústria farmacêutica, esta tem como objetivos: pesquisar, desenvolver, e dar forma ao medicamento através da inserção de excipientes, e com isso, introduzi-lo ao mercado (GUPTA et al., 2018). O Brasil possui grandes, e importantes indústrias farmacêuticas como a EMS, Sanofi, Novartis, Aché, Eurofarma e Teuto Brasileiro, algumas delas também atuando na produção de medicamentos para animais.

De acordo com Françoso (2013), ao olhar para o cenário mundial, a indústria farmacêutica possui maior força, desenvolvimento e inovação na América do Norte, Europa Ocidental e Japão, que são responsáveis por quase 90% das vendas mundiais, além de possuírem grandes indústrias multinacionais, como a Johnson & Johnson, Bayer, Pfizer, GSK e Merck. Contudo, o Brasil, país em desenvolvimento, assume um papel cada vez mais relevante na produção de insumos ativos, estudo de novos medicamentos e implementação de novas tecnologias em sua rede nacional.

Como consequência do progresso observado nos setores responsáveis pela produção e comercialização de medicamentos, assim como acontece nos demais setores econômicos, observa-se grandes impactos ambientais, principalmente a poluição dos corpos hídricos com fármacos, que acabou por tornar-se uma problemática em escala global, onde os IFAs, são apontados como principais fontes de poluição (ANKUSH et al., 2018). Essas substâncias, em contato com a água de mares e rios, causam danos significativos na fauna dos ecossistemas aquáticos, podendo mudar sua natureza (MELO et al., 2009). Mesmo encontrados em baixas concentrações, por serem substâncias biologicamente ativas, podem desencadear efeitos tóxicos nos organismos aquáticos, modificando ciclos biogeoquímicos e causando desequilíbrio do ecossistema. Não sendo apenas a vida aquática acometida por efeitos adversos, mas também organismos humanos, em que doenças como câncer de útero e mama, má formação de recém-nascidos e infertilidade causada em homens por estrogênio são atribuídas (EERTMANS et al., 2003).

Tendo em vista a importância de antibióticos e outras classes de medicamentos para manutenção das práticas medicinais e a fragilidade das legislações ambientais no que tange ao descarte de efluentes de indústrias farmacêuticas, fica clara a necessidade de se buscar formas alternativas para minimizar os impactos ambientais gerados por este seguimento industrial. Assim, programas como AMR (*Antimicrobial Resistance Industry Alliance*) têm surgido onde as indústrias farmoquímicas e farmacêuticas, de forma mundial, se comprometem a buscar e desenvolver alternativas capazes de mediar e controlar a poluição em corpos hídricos por parte dos medicamentos (WHO, 2020). Atualmente, a maioria dos programas enfoca a toxicidade potencial para espécies aquáticas, transtornos para estações de tratamento de águas residuais ou potencial toxicidade na água potável humana. Os limites de emissão, especificamente para prevenir a resistência antimicrobiana, estão atualmente em desenvolvimento. A fabricação de antibióticos fornece uma metodologia e um conjunto de requisitos mínimos necessários para conduzir uma avaliação de risco local de controles macro e micro em suas cadeias de suprimentos, como por exemplo, no caso da penicilina, primeiro antibiótico usado contra a sífilis (BENTLEY, 2005).

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral desenvolver um processo de limpeza CIP (*Cleaning in Place*), limpeza no local, capaz de degradar rejeitos de um insumo farmacêutico ativo, a mupirocina, presente em uma planta de fabricação de produtos farmacêuticos tópicos, reduzindo a emissão deste antibiótico no meio ambiente.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a concentração de mupirocina (ácido pseudomônico A), nas águas oriundas do processo de limpeza convencional da planta de fabricação de produtos tópicos;
- Avaliar em escala laboratorial rotas de degradação para o insumo farmacêutico ativo mupirocina e as condições ótimas do processo em termos de pH, temperatura e tempo;
- Realizar *scale-up* dos processos desenvolvidos em escala laboratorial, avaliando sua eficiência na planta industrial;
- Otimizar o processo de limpeza CIP (*Cleaning in Place*), limpeza no local, de forma a tentar reduzir o consumo energético e o consumo de água durante o processo, mantendo a condição de adequação do processo de limpeza;
- Avaliar a efetividade da limpeza, de forma que não haja mupirocina residual e nem do produto usado na degradação, na planta de fabricação.

## **CAPÍTULO 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

No presente capítulo são apresentadas informações de cunho científico publicadas por diferentes autores e órgãos públicos, relativas aos principais temas abordados neste trabalho.

### **2.1 HISTÓRICO DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICA E FARMOQUÍMICA NO BRASIL**

De forma histórica, a partir das Revoluções Industriais e do modelo econômico adotado pelo mundo, o capitalismo, foram trazidas diversas mudanças para o mundo moderno, contudo de acordo com Prado (2011), alguns fatores foram concomitantes para o surgimento das indústrias farmoquímica e farmacêutica no Brasil.

Segundo Teixeira (2021) a indústria farmoquímica existe no Brasil desde as décadas de 1950/60 a partir da produção dos primeiros princípios ativos, porém, após a criação da Central de Medicamentos (CEME), em 1971, que o Brasil iniciou, em baixa escala, a produção de Insumos Farmacêuticos Ativos nacionais, em que “o decreto 71.205/1972 definiu as prerrogativas da CEME. Deu conectividade às coisas e incentivou as atividades de pesquisa para a descoberta de novas matérias-primas e o aperfeiçoamento de técnicas e processos de fabricação de medicamentos”. Em 1972, fundou-se a Cristália, um complexo farmacêutico e farmoquímico, com mais de 110 patentes concedidas. Já em 1985, surgiu a Nortec Química, atualmente a maior produtora de IFAs da América Latina. As duas são referência em desenvolvimento, pesquisa e inovação. Entretanto, antes das farmoquímicas, as indústrias farmacêuticas já tinham se instalado e, entre 1930 e 1960, as indústrias passaram de matérias-primas vegetais e animais, dependente de insumos oriundos de outros países, para medidas desenvolvimentistas, de maior habilidade e recursos financeiros. Apesar da mudança de cenário, a atuação nacional estava limitada à importação de tecnologias e mão-de-obra qualificada.

Dois momentos foram cruciais para o desenvolvimento dessas indústrias no Brasil. O primeiro, no período da Segunda Guerra Mundial (1939-1945), que fez com que países estabelecessem acordos com empresas brasileiras devido à dificuldade de importação, pois duas grandes potências viviam momento de guerra. Apesar desses acordos, as indústrias brasileiras continuaram atrás, já que todo desenvolvimento, tecnologia e inovação permanecia nos países estrangeiros (ANTUNES, 2008).

Após a guerra, em 1949, suspendeu-se a legislação de patentes de medicamentos, o que gerou um menor investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), mas permitiu a produção de medicamentos similares em nível nacional, favorecendo a economia e os laboratórios responsáveis pela produção de medicamentos, antes, inviáveis para a tecnologia existente no Brasil (ACHILLADELIS, 2003).

O segundo momento, em 1974, em que o Brasil passava por intensa crise cambial e petrolífera, necessitando de uma produção interna de insumos farmacêuticos, em que, na década de 1980, o Brasil possuía cerca de 70 empresas nacionais e mais de 60 estrangeiras, que eram responsáveis por, aproximadamente, 61% da produção de fármacos (TEIXEIRA, 2001)<sup>1</sup>.

Apesar da demora na concessão de patentes pelo órgão do governo federal INPI, (criado em 1970), o Brasil passou a contar com indústrias com maior inovação e desenvolvimento, tecnologia da planta industrial, pesquisa mais avançada e incentivo à pesquisa com programas de bolsas, pesquisadores qualificados, Sistema Único de Saúde (SUS) e produção de genéricos através da quebra de patentes, além da produção de IFAs nacionais (GOUVEIA, 2007).

---

<sup>1</sup> A partir desses dois momentos, tanto as farmoquímicas, que são responsáveis pelos IFAs, quanto as farmacêuticas, que são responsáveis pela formulação do medicamento, tiveram um elevado progresso fabril, com maior nível de formação profissional, apesar da diminuição do número de empresas e da capacidade produtiva nacional.

## 2.2 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (IFAs)

De acordo com a RDC 29/2010 pela ANVISA, Fármaco ou Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), é toda substância, em conjunto com os reagentes necessários, introduzida na elaboração de um medicamento que, quando administrado em um paciente, atua como princípio ativo. Tais substâncias podem exercer duas funções: apenas atuar na atividade farmacológica ou gerar um efeito direto no diagnóstico de uma doença (DELUCIA et al., 2007). Como efeitos adversos, é possível que o organismo humano seja afetado, principalmente o fígado: órgão mais afetado pelo uso indiscriminado de medicamentos, além do estômago e demais órgãos do aparelho digestivo. Outro exemplo é a classe de medicamentos hormonais, que podem desencadear doenças no sistema reprodutor feminino.

Os insumos farmacêuticos representam a base da pirâmide produtiva da indústria farmacêutica. Sua produção ocorre, em mais de 90% em dois países: China e Índia (PORTAL SAÚDE BUSINESS, 2011). Eles são responsáveis, de forma global, pela exportação de IFAs para quase todas as classes de medicamentos desenvolvidas. A formulação de um insumo parte de um material de partida, seguida pela produção dos intermediários de síntese e do uso de catalisadores, elementos filtrantes e/ou adsorventes, chegando à síntese do insumo ativo (NICOLA, T., BRENNER, M., DONSBACH, K., KREYE, P., 2005). Entretanto, a produção da molécula desejada não é algo fácil ou barato, é necessária elevada tecnologia, que envolve a transformação de compostos químicos, que terão suas estruturas moleculares modificadas até a produção, em ampla escala, do IFA desejado (BNDES Setorial).

Além disso, é preciso que a indústria possua uma planta bem estruturada em farmoquímica e biotecnologia, principalmente, para seguir as quatro fases de desenvolvimento de um insumo ativo, que são descritas a seguir (BNDES, 2018). A primeira fase, ou fase de planejamento, estabelece o levantamento bibliográfico, avaliação da rota sintética, avaliação preliminar de custos variáveis e prospecção de mercado. A segunda fase, ou ensaios exploratórios, é responsável pelo recebimento de matéria-prima, desenvolvimento de métodos analíticos, experimentos exploratórios e análise crítica da continuidade do projeto. Já a terceira fase, ou etapa de

consolidação do processo, faz experimentos de consolidação da metodologia analítica, avaliação final de custos variáveis e emissão de relatório final de processo. Na quarta, e última etapa, que é a implantação na unidade industrial, fica encarregada dos experimentos para transferência de tecnologia, produção de lotes pilotos, emissão de relatório de produção dos lotes pilotos, emissão de relatório de avaliação de mercado e experimentos de degradação dos IFAs para menores impactos ambientais (AMENDE et al., 2019). Ao completar as quatro fases, ainda é necessário um estudo de estabilidade e a documentação técnica, em que demora-se cerca de três anos para que se possa produzir um IFA. Essas medidas são essenciais para diminuir a porcentagem de impurezas (BARI et al., 2007).

O órgão responsável pelo controle de qualidade e autorização da utilização, além do funcionamento das empresas, fabricação e elaboração das normas no Brasil, é a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Pelo elevado tempo de fabricação, necessidade de tecnologia avançada e mão-de-obra barata, os insumos são produzidos em maior escala na China e Índia.

No que tange à poluição ambiental causada pelo seguimento farmacêutico, os IFAs, são apontados como uma das principais fontes de poluição (ANKUSH et al., 2018). De acordo com Mompelat et al. (2009), é difícil realizar uma avaliação precisa do impacto ambiental causado por estes compostos, uma vez que há uma infinidade de fontes de entrada no ambiente e poucos dados disponíveis sobre sua distribuição em todas as fontes de emissão.

### **2.3 PRODUTOS FARMACÊUTICOS DE USO TÓPICO**

Os laboratórios das indústrias farmacêuticas possuem, como principal objetivo, fazer uso das formas farmacêuticas desenvolvidas e facilitar a administração do medicamento para os pacientes de diferentes faixas etárias, ou em condições especiais, de maneira a melhorar o aproveitamento e, como consequência, a atividade do medicamento em questão. Antes de adicionar excipientes e tornar um fármaco um medicamento de via oral, a estrutura molecular e o alvo terapêutico são analisados,

assim como fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos (STOCKEY, 2002). Dessa forma, medicamentos via oral precisam possuir um equilíbrio entre solubilidade e lipofilicidade para maior interação com o sítio de ligação (STOCKEY, 2002). Com essas questões, outras formas de introdução do fármaco podem ser encontradas, como: intravenosa, retal, vaginal, nasal, tópica, entre outros, confirmando o objetivo do medicamento e o alvo (SILVA, 2010). Os cremes e pomadas são classes de medicamentos semi-sólidos que, de acordo com Lachman (2001), são de uso tópico, capazes de aderirem à superfície aplicada por um tempo antes de serem removidos por lavagem.

Sendo assim, os cremes são formados por uma emulsão, que é constituída por três partes: fase lipofílica, fase hidrofílica e um tensoativo (FARM. BRAS., 2010; MOTTA, 2015). A aplicação é externa, em contato direto com a pele, ou membranas mucosas. Podem possuir um, ou mais, princípios ativos dissolvidos ou dispersos em sua base, com uma consistência fluida (FARM. BRAS., 2010; MOTTA, 2015). Essa classe é empregada como emoliente ou como tratamento de infecções cutâneas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). Logo, “Muitos pacientes e médicos preferem os cremes às pomadas devido à maior facilidade de espalhamento e remoção.” (ALLEN, 2013, p.283). Com relação à apresentação, possuem “aparência opaca, em contraste com pomadas translúcidas.” (LACHMAN, 2001, p.908).

As pomadas dispõem de uma base não aquosa e são constituídas pela dispersão de uma, ou mais, substâncias ativas em baixas concentrações, tendo por base, ou corpo, a parafina líquida ou vaselina, em que o polietileno também pode ser incorporado, o que resulta em uma matriz plástica (SPELLMEIER, 2005). As misturas de polietilenoglicóis originam produtos com consistência de pomada e solúveis em água. De forma geral, as matérias-primas dessa classe são fundidas simultaneamente. De acordo com Lachman (2001), os fármacos são acrescentados ao produto no estado líquido. No caso dos sólidos insolúveis, é necessário que sejam submetidos a um tipo de moagem, que passa por um moinho coloidal, até que se dispersem por completo no produto (LACHMAN, 2001). A forma farmacêutica da pomada deve possuir efeito oclusivo, ou seja, que impede a passagem de ar, e ação

endodérmica com penetração cutânea. São de forma macia e aspecto pegajoso, o que dificulta a sua remoção.

## 2.4 MUPIROCINA

A mupirocina (ácido pseudomônico A) é um princípio ativo da categoria de antibióticos tópicos. Esta molécula apresenta ampla atividade bactericida, capaz de se ligar às enzimas isoleucil-tRNA-sintetase, de forma a estruturar o RNA bacteriano e a síntese de proteínas (WILLIAMSON et al., 2017). De acordo com a IUPAC, é conhecida como 9-[[3-metil-1-oxo-4-]terahidro-3,4-dihidroxi-5-[[3-(2-hidroxi-1-metilpropil)oxiranil]metil]-2H-piran-2-il]-2-butenil]oxi]-[2s- $\alpha$ (E),3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ [2R\*,3R\*(1R\*,[2R]])-(E)-(2S,3R,4R,5S)-5-[(2S,3S,4S,5S)-2,3-epoxi-5-hidroxi- $\beta$ -metil-2H-priman-2-ácido crotonico, éster com 9-hidroxinonanoico, BRL 4910A, ácido pseudomônico. É uma substância que se apresenta na forma de um pó branco e cristalino, sendo solúvel em acetona e diclorometano, e levemente solúvel em água. Produzida pela fermentação do meio de cultura de *Pseudomas fluorescens*, possui papel fundamental no tratamento de infecções bacterianas tópicas, pois é capaz de inibir a reprodução de bactérias Gram-positivas e alguns micro-organismos Gram-negativos (WILLIAMSON et al., 2017).

A molécula apresenta elevada estabilidade, ou seja, um perfil recalcitrante, e sua estrutura química é formada por uma cadeia lateral de ácidos graxos, ligada ao ácido mônico por uma ligação do tipo éster (Figura 1), que mimetiza o esqueleto carbônico da isoleucina e compete com esse aminoácido pelo sítio ativo da enzima alvo: isoleucil-tRNA-sintetase bacteriana (KOROLKOVAS, 2011; MARTINDALE, 2011; THOMAS et al., 2010). Ainda segundo os autores citados, como consequência da inibição competitiva, o aminoácido não é incorporado à cadeia polipeptídica nascente, em que se interrompe a síntese proteica bacteriana.

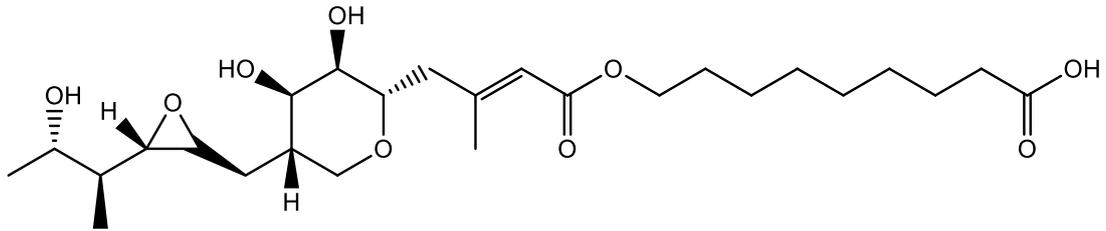


Figura 1. Estrutura química da mupirocina (Fonte: United States Pharmacopeia (USP) Reference Standard, adaptada).

Sendo comercializada na concentração de 2%, possui baixa toxicidade humana. Foi introduzida no mercado como uma pomada contendo como base o polietilenoglicol, que possui potencial nefrotóxico e, por isso, não é indicado o uso em mucosas, lesões que não apresentam a pele íntegra, feridas abertas e queimaduras em pacientes com insuficiência renal (BRUNS et al., 1982). Entretanto em sua forma de pomada para uso nasal contém princípios como a parafina e mistura de ésteres de glicerina, que são inativos, anulando a restrição acima (REAGAN et al., 1991).

Traub et al. (1995) realizaram um estudo sistemático para avaliar a estabilidade ao calor de um grande número de antibióticos, dentre eles a mupirocina. Em seu trabalho, foram preparadas soluções de 62 antibióticos e estas soluções separadas em 3 alíquotas. A primeira alíquota de cada antibiótico foi deixada em temperatura ambiente, a segunda exposta a temperatura de 56°C por 30 minutos em banho-maria e a terceira foi autoclavada a 121°C por 30 minutos. Seus resultados mostraram que comparado a outros antibióticos, a mupirocina é estável termicamente, apresentando atividade mesmo após ser submetida a autoclave. Na Tabela 1, é possível observar como foram classificados os antibióticos testados após autoclavagem a 121°C por 15 min.

Tabela 1. Estabilidade ao calor de 62 antibióticos ou combinações, após autoclavagem em 121°C por 15 minutos.

<b>Estável termicamente</b>	<b>Parcialmente estável termicamente</b>	<b>Termolábil</b>
Amicacina		Amoxicilina + ácido clavulânico
Azlocilina		Cefamandole
Aztreonam		Cefazolina
Claritromicina		Cefalotina
Cloranfenicol		Cefixime
Ciprofloxacino		Cefotaxima
Clindamicina		Cefotiam
Coumermicina	Amoxicilina	Cefoxitina
Fosfomicina	Ampicilina	Cefpirome
Gentamicina	Ampicilina + sulbactam	Ceftazidima
Josamicina	Carbenicilina	Ceftizoxima
Canamicina	Ácido fusídico	Ceftriaxona
Mezlocilina	Nitrofurantoína	Cefuroxima
<b>Mupirocina</b>	Penicilina G	Ácido clavulânico
Ácido nalidíxico	Polimixina B	Doxiciclina
Netilmicina	Rifampicina	Eritromicina
Norfloxacino	Tazobactam	Imipenem
Novobiocina	Teicoplanina	Latamoxef
Ofloxacino		Meropenem
Oxacilli		Meticilina
Sulbactam		Piperacilina
Tobramicina		Piperacilina + tazobactam
Trimetoprima		Temocilina
Trimetoprima + Sulfametoxazol		Tetraciclina
Vancomicina		Ticarcilina
		Timentin

Fonte: Adaptado de Traub et al. (1992).

Attar et al. (2017) mostraram em sua pesquisa, uma série de testes de degradação forçada da mupirocina, promovendo reações em meio ácido, alcalino, neutro, além de testar reações térmicas, fotolíticas e oxidativas utilizando peróxido de hidrogênio. Na Tabela 2, é possível observar o resultado sumarizado de seus testes.

Tabela 2. Sumário de resultados de degradação forçada da mupirocina.

<b>Condição</b>	<b>Tempo (horas)</b>	<b>% de degradação</b>
Degradação alcalina	5	55,78
Degradação térmica	5	35,99
Degradação ácida	5	34,44
Degradação oxidativa	5	26,05
Degradação fotolítica	5	23,80
Degradação neutra	5	16,90

Fonte: Adaptado de Attar et al. (2017),.

Como pode ser observado na Tabela 2, Attar et al. (2017) obtiveram uma maior porcentagem de degradação da mupirocina utilizando degradação alcalina, seguido da degradação térmica, ácida, oxidativa, fotolítica e por fim neutra . Foi observada uma degradação térmica da mupirocina de 35,99%, sendo assim, entende-se que os 64,01% de mupirocina não degradada pode ser responsável pela atividade antimicrobiana observada por Traub et al (1995) em seu trabalho.

## **2.5 IMPACTOS AMBIENTAIS**

Junto com o desenvolvimento industrial, dos parques tecnológicos e aumento da demanda dos produtos em nível global, os números de rejeitos gerados pelas indústrias aumentaram de forma proporcional ao crescimento e necessidade, já que o modelo socioeconômico busca cada vez mais aumentar a produção. A indústria farmacêutica, sendo de extrema importância para a formulação e distribuição de medicamentos, é uma das principais geradoras de rejeitos. Tratando-se de um tipo de produto que envolve substâncias até mesmo nocivas ao organismo durante o processo, muito é questionado sobre como esses rejeitos são descartados, ou

degradados, e quais impactos estão desencadeando no meio ambiente (MOMPELAT, 2009).

Os produtos farmacêuticos chegam ao meio ambiente pelos humanos ou animais, pela urina ou fezes, pelo sistema de esgoto e no afluente das estações de tratamento de águas residuais. Além disso, descartes de produtos farmacêuticos que estão sendo utilizados na agricultura, indústria e tratamento médico também contribuem para a poluição dos corpos hídricos (GADIPELLY et al., 2014).

Segundo Dalrymple et al. (2007), compostos farmacêuticos incluindo antibióticos usados no tratamento de humanos e animais, são encontrados em águas residuais e no meio ambiente causando impactos ambientais que incluem: desenvolvimento de resistência bacteriana nos processos de tratamento de água e no meio aquático; retardamento da oxidação de nitritos e metanogênese; e aumento potencial da toxicidade de combinações químicas e metabólitos. Além disso, ainda não é claramente compreendido, seus potenciais efeitos nas pessoas e ecossistemas aquáticos.

A classe de antibióticos, sendo bastante utilizada desde a penicilina, possuem enorme importância no tratamento de diversas doenças. De acordo com Kolpin et al. diversos antibióticos, como tetraciclina, sulfonamidas, fluoroquinolonas, entre outros, são despejados de forma inapropriada nos corpos hídricos. A ocorrência desses fármacos nas águas, conforme Jorgensen et al (2000) e Kolár et al (2001), é resistência bacteriana em diversas espécies como *Aeromonas* e *Escherichia coli*, isso porque a concentração encontra-se na escala de ng/L. Além disso, foi observada (WOLLENBERGER et al) toxicidade crônica com microcrustáceo da espécie *Daphnia magna* para nove antibióticos. Logo, não apenas a resistência é encontrada no descarte dessa classe de fármacos nos corpos hídricos. O desenvolvimento e crescimento de diversas espécies foram alterados. Mas o solo, em contato com essas águas, também apresentou modificações como inibição do mecanismo de descontaminação por meio de pesticidas, além de bioacumulação em diferentes compartimentos da planta, crescimento e modificação da comunidade microbiana do solo.

Diversos outros autores, apontam os impactos ambientais causados por rejeitos farmacêuticos. Maranghi et al. (2007) relatam efeitos reprodutivos relacionados à queda de fertilidade em animais expostos a poluentes orgânicos persistentes. Eertmans (2003) alerta sobre agentes químicos atuando como desreguladores endócrinos, impactando na saúde reprodutiva masculina, causando aumento da incidência de câncer testicular, deteriorização da qualidade do esperma, dentre outros.

Tendo em vista todos os possíveis impactos, conhecidos e desconhecidos, causados pela presença de rejeitos de origem farmacêutica no meio ambiente e a falta de controle sobre as diversas fontes de lançamento, se torna cada vez mais necessário a redução de emissão destes compostos nos corpos hídricos. Neste panorama, as legislações ambientais podem ser um divisor de águas.

## **2.6 LEGISLAÇÃO AMBIENTAL**

Como solução para diminuir os impactos ambientais, todo efluente, independente da natureza, deve passar por tratamento preliminar primário, secundário e terciário. Dessa forma, o efluente pode ser lançado de maneira direta, ou indireta, desde que atenda os parâmetros do corpo hídrico superficial receptor. Caso o lançador confira características ao receptor, o efluente deverá passar novamente pela rede de tratamento (CONAMA, 2005).

De forma a complementar a resolução CONAMA nº 357/2005, a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais de enquadramento podem ser encontradas na resolução nº 397/2008 (BRASIL, 2005). E complementando e alterando essa, surge em 2011 a resolução de nº 430 que estabelece as condições e padrões de descarte de efluentes.

Não apenas o CONAMA, mas a Lei Federal de Crimes Ambientais de nº9605/98 dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas lesivas ao

meio ambiente, sendo uma específica para corpos hídricos no Artigo 33 (BRASIL, 1998).

“Provocar, pela emissão de efluentes ou carreamento de materiais, o perecimento de espécimes da fauna aquática existentes em rios, lagos, açudes, lagoas, baías ou águas jurisdicionais brasileiras: Pena – detenção, de um a três anos, ou multa, ou ambas cumulativamente.”

Outros órgãos são responsáveis por traçar diretrizes e leis em respeito, ordem e condutas não lesivas ao meio ambiente, como o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais (IBAMA) e Agência Nacional das Águas (ANA), sendo o segundo, assim como o CONAMA, responsável pela regulamentação do descarte de efluentes no Brasil (BRASIL, 1981).

Em âmbito nacional, apenas alguns estados possuem padrões específicos para descartes de efluentes farmacêuticos e relacionados à avaliação de toxicidade e carga orgânica e não na emissão de insumos farmacêuticos ativos e nem fármacos específicos nos corpos hídricos. Em nível global, a Europa e Estados Unidos estão bem à frente do Brasil no que tange proteção ao meio ambiente e iniciativas específicas voltadas para rejeitos farmacêuticos.

Em 2019, a União Europeia em uma comunicação ao parlamento, ao Conselho e ao Comitê Econômico e Social Europeu, desenvolveu uma abordagem estratégica para produtos farmacêuticos no meio ambiente. Nesta abordagem, define-se o problema discorrendo-se sobre as concentrações de produtos farmacêuticos no meio ambiente, suas fontes e efeitos, incluindo a resistência bacteriana. Além disso, são definidos os principais objetivos da abordagem estratégica, como: investigar mais profundamente os potenciais riscos dos resíduos farmacêuticos no meio ambiente, incentivar a inovação, identificar lacunas de conhecimento e apresentar soluções para preenchê-las e garantir as ações para enfrentar os riscos, entre outras. A Agência Europeia do Meio Ambiente (EEA) é o órgão regulador do meio ambiente na União Europeia.

Tratando-se dos Estados Unidos, percebe-se que este encontra-se adiante no quesito de legislações específicas para efluentes farmacêuticos. Por meio da Agência

de Proteção Ambiental Norte Americana (EPA), e através das diretrizes e normas para efluentes de fabricação farmacêutica, regula-se os efluentes de origem farmacêutica no país (EPA, 2021).

### CAPÍTULO 3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente capítulo descreve a metodologia experimental e os procedimentos analíticos utilizados neste trabalho. As análises e os testes experimentais foram realizados em uma indústria farmacêutica, cujo nome deve ser mantido em confidencialidade, no período de fevereiro de 2020 a novembro de 2020.

Na indústria farmacêutica do presente trabalho, utilizava-se o mesmo processo de limpeza para remoção dos rejeitos dos tanques de fabricação (residual dos produtos), doravante denominado processo de limpeza convencional ou CIP (*cleaning in place*) convencional, independente do produto fabricado. A operação não possuía como objetivo o tratamento do efluente gerado, apenas a remoção dos rejeitos dos produtos deixados no tanque após a fabricação, de modo que fosse fabricado o próximo medicamento sem riscos de contaminação cruzada. Vale ressaltar, que a existência de um processo de limpeza padronizado é muito positivo para a rotina da indústria, uma vez que diminui a complexidade do processo, evitando erros que podem gerar desvios de qualidade.

Este trabalho concentrou-se na avaliação dos efluentes gerados após a fabricação de medicamento de base pomada com o insumo farmacêutico ativo mupirocina. Após a fabricação do medicamento foram avaliadas rotas alternativas ao processo convencional desenvolvido para a planta em questão, que era realizado em três etapas principais. A Figura 2 ilustra um esquema do processo de CIP convencional, onde entende-se que a mupirocina encontra-se majoritariamente na primeira água drenada. Esta por sua vez, não é exposta à nenhum tipo de processo específico de degradação, somente havendo o aquecimento da água e a manutenção da mesma sob forte agitação.

### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO EFLUENTE

#### 3.1.1 Processo de limpeza convencional

A Figura 2 mostra de forma resumida, o CIP convencional realizado para limpeza do reator da área de fabricação de produtos tópicos da indústria farmacêutica em estudo.

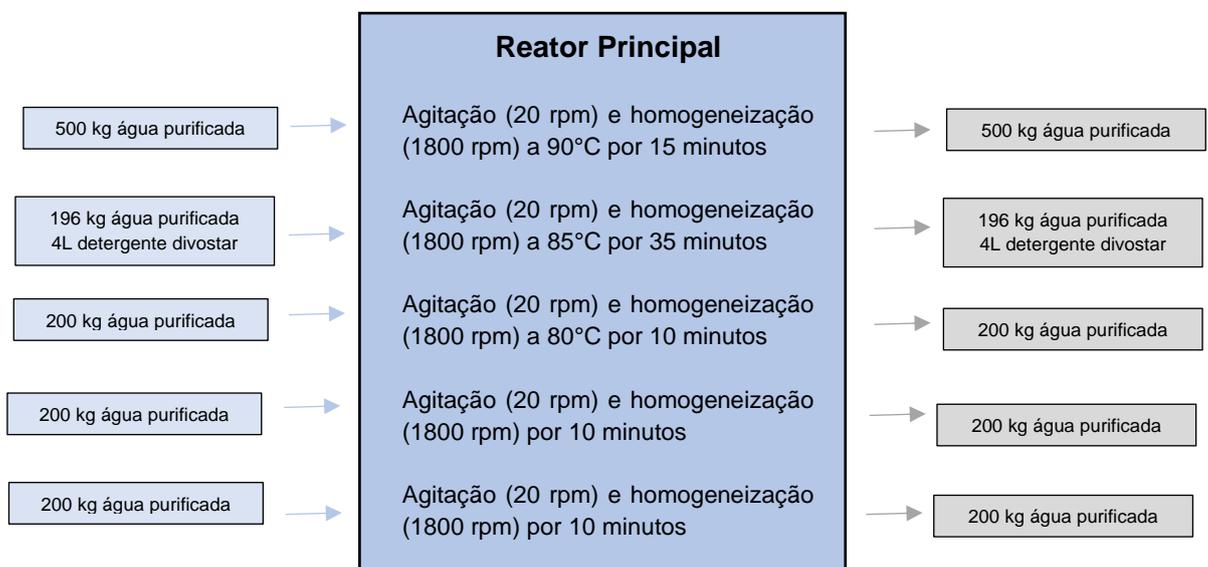


Figura 2. Processo de limpeza convencional da unidade de fabricação de tópicos  
(Fonte: elaboração própria).

Como observado na Figura 2, inicialmente são adicionados 500 kg de água purificada no reator sujo de rejeitos de produto. Em seguida, é configurada uma temperatura de 90 °C na camisa do reator. Assim que a temperatura é atingida, inicia-se a agitação a 20 rpm e a homogeneização a 1800 rpm, após 15 minutos, o primeiro efluente é drenado. Em seguida, são adicionados 196 kg de água e 4L do detergente Divostar Quattro da fabricante Diversey. Quando o reator atinge a temperatura de 85°C, inicia-se a agitação a 20 rpm, homogeneização a 1800 rpm e recirculação. Após 35 minutos, o segundo efluente é drenado. Por fim, são adicionados 200 kg de água potável. Após 10 minutos, o terceiro efluente é drenado, esta etapa é então repetida mais duas

vezes, utilizando água purificada a temperatura ambiente, finalizando o processo de limpeza.

### **3.1.2 Amostragem do efluente e determinação da concentração de mupirocina**

Para avaliação da concentração de mupirocina (insumo farmacêutico ativo) de forma a entender a concentração do ativo a ser degradado, foram retiradas amostras dos cinco efluentes gerados no processo de CIP convencional, conforme descrito abaixo:

- Uma amostra da 1° água drenada para avaliação da concentração inicial de mupirocina (**Amostra A.1**);
- Uma amostra da 2°, 3°, 4° e 5° águas drenadas para avaliação de concentração de mupirocina (**Amostras A.2, A.3, A.4 e A.5**);

Adicionalmente, foram coletadas outras 3 amostras do primeiro efluente para simulação de degradação forçada em bancada (descrita no item 3.2), estas foram denominadas **B.1**, **B.2** e **B.3** e em cada amostra aplicou-se condições específicas para forçar a degradação do ativo.

A análise de concentração de mupirocina nos efluentes gerados no processo de limpeza foi realizada por meio de método analítico validado localmente que visa determinar traços de mupirocina de forma a suportar validações de limpeza dos equipamentos usados na fabricação dos produtos farmacêuticos, conforme descrito no item 3.5.1.

### 3.2 TESTE DE DEGRADAÇÃO FORÇADA EM BANCADA

Após determinação da quantidade de mupirocina presente no efluente do processo de limpeza convencional ( amostras A.1, A.2, A.3, A.4 e A.5), partiu-se para os testes de degradação forçada, avaliando-se o pH, temperatura e tempo, em escala laboratorial.

Para ensaio de degradação forçada foram separados três béqueres, onde foram adicionados volumes correspondentes a 100 mL da primeira água de lavagem drenada ( amostras B.1, B.2 e B.3).

- Uma amostra (**Amostra B.1**) da primeira água drenada para adição de Divostar Quattro,
- Uma amostra (**Amostra B.2**) da segunda água drenada para adição de Divostar Quattro + NaOH
- Uma amostra (**Amostra B.3**) da terceira água drenada para adição de NaOH.

Uma vez que utilizava-se um detergente alcalino no processo de limpeza convencional, optou-se por testar seu uso como agente degradativo, além do NaOH.

A amostra B.1 foi adicionado 1,96g de detergente Divostar Quattro , a quantidade adicionada foi inferior à prevista inicialmente (3,10 g), devido a um erro laboratorial. A amostra B.2 foi adicionado 2,03g de detergente Divostar Quattro e em seguida, com a dosagem de NaOH 5 mol/L, aumentou-se o pH da amostra em uma unidade. À amostra B.3 foi adicionado NaOH 1mol/L, até obter-se o mesmo pH da amostra B.1.

Para degradação das amostras, inicialmente previu-se a adição de 4 mL de Divostar Quattro em 196 mL do efluente drenado, resultando em uma concentração de 0,02mL de detergente por mL de solução. Utilizando esta proporção, buscou-se utilizar uma condição análoga à utilizada na segunda água de lavagem do CIP

convencional. No entanto, durante o teste adicionou-se uma quantidade inferior de detergente, correspondendo a proporção de 0,013mL por mL de efluente.

A amostra B.2 foi feita a adição de 2,03g de detergente Divostar Quattro correspondendo a proporção de 0,014 mL de detergente por mL de efluente, inferior a prevista inicialmente, como ocorrido com a amostra B.1. Em seguida, com a dosagem de NaOH 5 mol/L, desejou-se aumentar o pH da amostra em uma unidade. A amostra foi agitada e o pH medido, obtendo-se o valor de 13,46.

A amostra B.3 foi feita a adição de NaOH 1 mol/L, até obter-se o pH da amostra B.1. A amostra foi agitada e o pH medido, obtendo-se o valor de 12,56.

As amostras foram agitadas manualmente e seu pH medido utilizando o pHmetro de bancada B474 da marca Micronal, previamente calibrado. Em seguida, a solução foi aquecida até a temperatura de 90°C. Após atingir essa temperatura, foram retiradas alíquotas de 20mL conforme abaixo:

- Em 40 minutos, foram retiradas alíquotas das amostras B.1, B.2 e B.3.
- Em 60 minutos, foram retiradas alíquotas das amostras B.1, B.2 e B.3.
- Em 120 minutos, foi retirada uma alíquota da amostra B.3.

Inicialmente havia se previsto a retirada da primeira alíquota após 30 minutos, no entanto, devido à dinâmica do teste, não foi possível retirar as amostras no tempo previsto. Também optou-se por diluir as amostras em 20x para a leitura no HPLC, porém, após a leitura da amostra B.1 em 40 minutos, já não foi possível detectar pico de mupirocina no cromatógrafo. Desta forma, procedeu-se com a leitura dos demais tempos sem a realização da diluição.

Neutralizou-se as amostras após o tempo de reação, de forma a consumir a base presente no meio, minimizando a degradação da mupirocina presente na amostra. Além disso, a colocação em banho de gelo até o momento da análise visou minimizar as reações de degradação da mupirocina. Após neutralização, analisou-se a

concentração de mupirocina por HPLC conforme método experimental apresentado no item 3.5.1.

### **3.3 SCALE-UP DOS TESTES DE DEGRADAÇÃO FORÇADA**

A partir dos resultados dos testes de degradação forçada, propôs-se um *scale-up* dos processos desenvolvidos em escala laboratorial, avaliando se seria obtida a mesma eficiência observada em bancada.

Sendo assim, afim de comparar a proporção de princípio ativo nas diferentes águas de lavagem oriundas do processo de limpeza proposto, foram analisadas 6 amostras coletadas, uma a cada 10 minutos, durante as duas primeiras etapas do processo de limpeza.

Segue abaixo uma breve descrição das etapas:

#### **Etapa 1 - Tempo total: 30 minutos**

- 15 minutos: Homogeneizador (1800 rpm) e agitador (20 rpm).
- 15 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via *spray ball* (cabeçotes rotativos para limpeza de tanque que utilizam altas pressões e um programa de deslocamento do jato tornando o processo de limpeza mais eficiente).

Os parâmetros de velocidade de homogeneização e agitação foram mantidos conforme era executado no processo de limpeza convencional apenas sendo adicionada a recirculação via *spray ball*, com o intuito de tornar o processo de limpeza mais eficiente.

## **Etapa 2 - Tempo total: 30 minutos**

- 15 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via *spray ball*.
- 15 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via moinho coloidal.

Nesta etapa os parâmetros de homogeneização também foram mantidos conforme processo anterior apenas adicionando as recirculações via *spray ball* e moinho coloidal. As demais etapas do processo se mantiveram inalteradas.

O tempo de limpeza para cada água aquecida foi iniciado após a temperatura do equipamento atingir o valor almejado, as temperaturas almejadas para cada etapa do processo foram inseridas através da IHM (visor de interação homem/máquina) e a transferência de calor foi controlada pela camisa do reator que utiliza a água como fluido circulante. O tempo aproximado para cada aquecimento foi de:

- Primeira água – 400L – 90°C: 35 minutos
- Segunda água – 200L – 85°C: 25 minutos
- Terceira água – 200L – 80°C: 20 minutos

Durante o processo, foram retiradas alíquotas de água a cada 10 minutos durante as duas primeiras etapas, até o tempo total de 30 minutos em cada etapa. As águas de lavagem foram resfriadas através da utilização de água corrente e fria. Em seguida, tiveram seus pHs ajustados para a faixa de 6-7, por meio da dosagem de HCl 5 mol/L e HCl 0,5 mol/L. Uma vez neutralizadas e resfriadas, as amostras foram reservadas em temperatura de câmara fria ( $2^{\circ} < T < 8^{\circ}\text{C}$ ) e, após aproximadamente 24 horas, foram submetidas à cromatografia líquida de alta performance (HPLC) para análise da concentração de mupirocina conforme método descrito no item 3.5.1.

### 3.4 OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO DE LIMPEZA PROPOSTO

A partir dos resultados dos testes de degradação forçada inicialmente realizados em laboratório e do *scale-up* para a planta industrial descritos nos itens anteriores, propôs-se a melhoria do processo com a finalidade de garantir a implementação de um processo de limpeza otimizado e com resultados satisfatórios para degradação da mupirocina.

Foi realizado um processo otimizado de CIP do tanque de fabricação, onde foram executadas algumas alterações, conforme abaixo:

- Foi alterada a quantidade de solução na primeira etapa com a inclusão de detergente na primeira etapa, sendo realizada a adição de 300L de solução (294 L de água potável + 6 L de Divostar Quattro).
- Foi retirada a terceira água quente do processo, cuja temperatura era de 80°C.
- Foi retirada a adição de Divostar Quattro da segunda água de processo.

Segue abaixo uma breve descrição das etapas:

#### **Etapa 1 - Tempo total: 35 minutos**

- 15 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via moinho coloidal.
- 20 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via *spray ball* (cabeçotes rotativos para limpeza de tanque que utilizam altas pressões e um programa de deslocamento do jato tornando o processo de limpeza mais eficiente).

**Etapa 2 - Tempo total: 10 minutos**

- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via moinho coloidal.
- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via *spray ball* (cabeçotes rotativos para limpeza de tanque)

**Etapa 3 - Tempo total: 10 minutos**

- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via moinho coloidal.
- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via *spray ball* (cabeçotes rotativos para limpeza de tanque)

**Etapa 4 - Tempo total: 10 minutos**

- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via moinho coloidal.
- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via *spray ball* (cabeçotes rotativos para limpeza de tanque)

Após a finalização da etapa 4, foi avaliada a condutividade, uma vez que o detergente utilizado possui elevada concentração de hidróxido de sódio, a avaliação de condutividade foi utilizada para detecção de detergente residual. Caso ela não estivesse enquadrada na faixa  $\leq 5,0 \mu\text{S}/\text{cm}$  (especificação já definida no processo convencional), deveria-se realizar etapa de recirculação extra de água purificada sem aquecimento conforme etapa abaixo:

**Etapa extra - Tempo total: 10 minutos**

- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via moinho coloidal.

- 5 minutos: Homogeneizador (1800 rpm), agitador (20 rpm) e recirculação via *spray ball* (cabeçotes rotativos para limpeza de tanque)

### 3.4.1 Critérios de aceitação para o processo de limpeza

Após a finalização da limpeza, foram amostrados *swabs* (marca InLab) dos pontos ilustrados na Figura 3 do reator de fabricação do produto tópico em estudo.

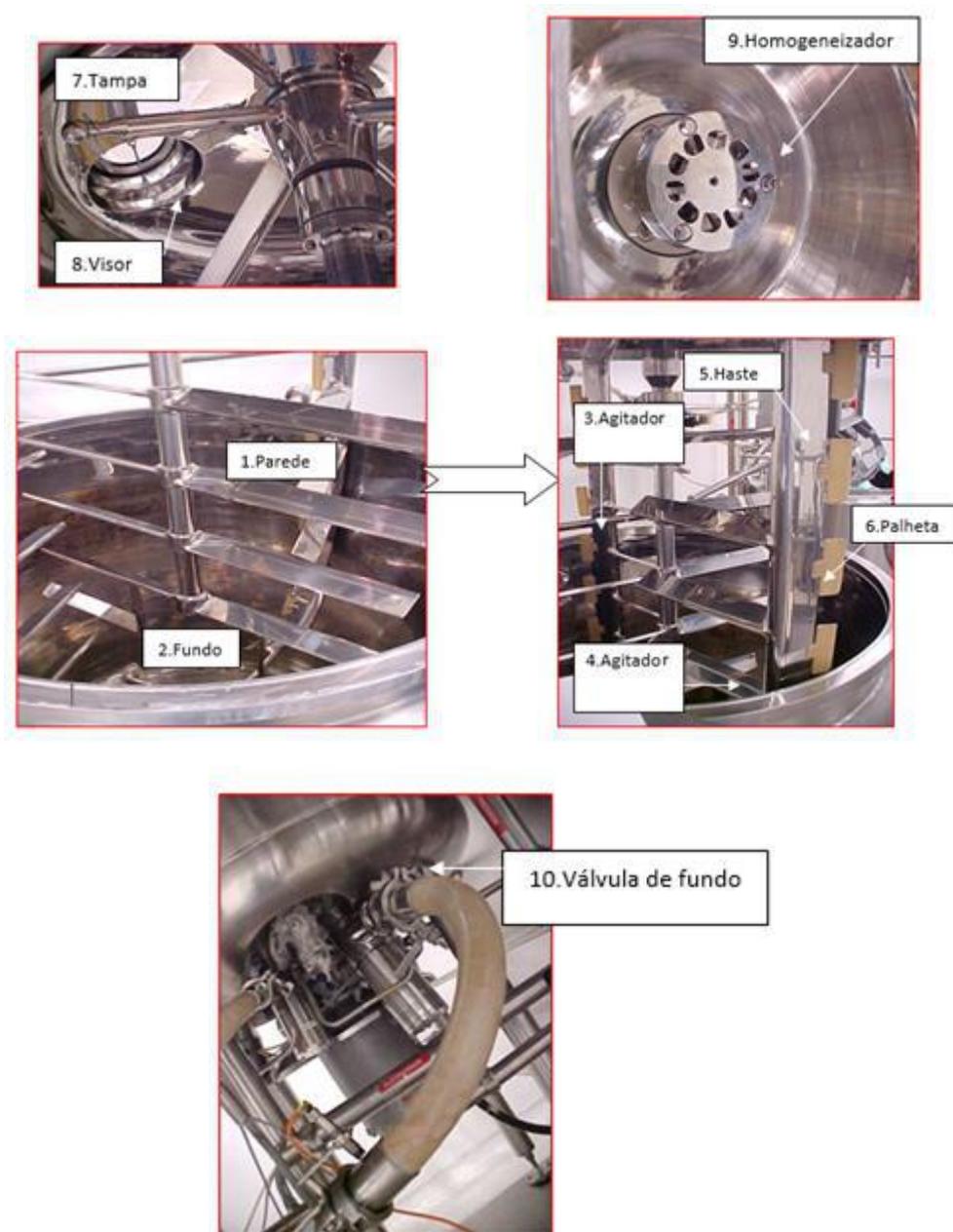


Figura 3. Pontos críticos de avaliação de limpeza (Fonte: elaboração própria).

Os pontos críticos para avaliação de limpeza abrangem os equipamentos e utensílios que tem contato direto com o produto, principalmente em relação ao princípio ativo, apresentando potencial de contaminar a fabricação seguinte. Para cada produto, a eficiência da limpeza é avaliada utilizando a técnica de *swab* para avaliação de resíduo de ativo e detergente. Uma vez que os resultados estejam dentro do critério de aceitação, a avaliação é considerada satisfatória. Desta forma, devem ser considerados como pontos críticos aqueles em que a limpeza é mais difícil, como pontos mortos, curvas, reentrâncias de bombas, etc.

Em cada ponto mostrado na Figura 3, amostrou-se um *swab* para análise residual de mupirocina e um para análise residual de detergente. Para tal, os *swabs* foram atritados na superfície do equipamento formando uma área de aproximadamente 6,25 cm<sup>2</sup>. Após a amostragem, os *swabs* foram enviados para o laboratório de controle químico e analisados conforme metodologias analíticas descritas no item 3.5.

A Tabela 3 mostra os critérios de aceitação para residual de ativo e detergente que pode ser encontrado no tanque de fabricação após o processo de limpeza, de forma se se garantir limites seguros de exposição:

Tabela 3: Critérios de aceitação para o teste de residual de mupirocina e detergente.

Teste	Critério de aceitação
Massa residual de mupirocina	$vrc_{MDTD} \leq 50 \mu\text{g}$ ,
Massa residual de Divostar	O limite máximo de massa residual permitido no próximo produto a ser fabricado é de 0,5% da concentração inicial.

NOTA: vrc = valor de resíduo contamine, MDTD = mínima dose terapêutica diária e  $vrc_{MDTD}$  = valor de resíduo contaminante na mínima dose terapêutica diária.

Na Tabela 4 também é possível observar os detalhes da amostragem dos contaminantes. Conforme citado anteriormente, para amostragem do residual de contaminante presente no tanque após o processo de limpeza, os *swabs* são atritados na superfície do equimaneto ( pontos críticos mostrados na Figura 3) formando uma área de aproximadamente 6,25 cm<sup>2</sup>. Após a amostragem, os *swabs* são colocados em tubos de ensaio contendo água purificada e analisados conforme metodologia

descrita no item 3.5, cujos limites de quantificação e detecção apresentados na tabela, estão associados. O fator de recuperação apresentado na tabela foi determinado na validação do método e expressa quanto pode ser recuperado do *swab* durante a análise.

Tabela 4: Detalhes da amostragem dos contaminantes

<b>Agente contaminante</b>	<b>Técnica de amostragem</b>	<b>Solvente para amostragem</b>	<b>Limite de quantificação/detecção</b>	<b>Fator de recuperação</b>
<b>Mupirocina</b>	<i>Swab</i>	Água purificada	LQ: $\leq 0,5 \mu\text{g/swab}$	50%
<b>Divostar</b>	<i>Swab</i>	Água purificada	LD: $\leq 0,001\%$	-

### 3.5 METODOLOGIA ANALÍTICA

#### 3.5.1 Determinação da concentração de mupirocina

A análise de concentração de mupirocina nos efluentes gerados no processo de limpeza foi realizada através de método analítico validado que visa determinar traços de mupirocina de forma a suportar validações de limpeza dos equipamentos usados na fabricação dos produtos farmacêuticos. A concentração de mupirocina foi analisada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC da marca Agilent), conforme condições cromatográficas da Tabela 5:

Tabela 5. Condições cromatográficas da análise de mupirocina.

<b>Condições Cromatográficas típicas</b>	
<b>Coluna cromatográfica</b>	Spherisorb 5 ODS (250 x 4,6mm)
<b>Detector</b>	UV 240 nm
<b>Volume de injeção</b>	900µL
<b>Fluxo</b>	1,50 mL/min
<b>Fase móvel</b>	Solução de Acetato de amônio 0,1mol/L: Tetrahidrofurano (80:20)
<b>Temperatura</b>	Ambiente

O limite de quantificação e detecção do método são: 0,5 mg/L e 0,015 mg/L, respectivamente. E os parâmetros de adequação do sistema foram seguidos de acordo com as boas práticas em cromatografia líquida, sendo eles: desvio padrão relativo máximo de 10% e a recuperação dos padrões entre 90% e 110%. Antes de serem injetadas no HPLC, as amostras foram filtradas e centrifugadas para retirada de material em suspensão.

### **3.5.2 Determinação de traços de Divostar por espectrofotometria de UV**

A determinação dos traços de detergente nas amostras foi realizada através de espectrofotometria por UV, equipamento da marca Shimadzu. Para tal, utilizou-se como solvente de diluição água purificada.

Foram preparadas soluções padrão de Divostar Quattro na concentração de 0,5% da concentração utilizada na área produtiva, soluções limite de quantificação e detecção.

O procedimento orienta leitura direta da amostra no equipamento, e a absorbância da amostra deve ser menor que a média das absorbâncias dos padrões (limite de quantificação).

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente capítulo expõe os resultados e discussões dos procedimentos e testes experimentais realizados e apresenta a partir destes dados uma proposta de CIP alternativo, capaz de degradar o residual de mupirocina deixado no reator da planta de produtos tópicos, após o processo de fabricação.

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DO EFLUENTE

#### 4.1.1 Determinação da concentração de mupirocina no efluente do processo de limpeza convencional

Uma vez que o método de análise de concentração de mupirocina, visa determinar traços de mupirocina, de forma a suportar validações de limpeza dos equipamentos usados na fabricação dos produtos farmacêuticos, o mesmo se mostra mais preciso na região próxima à concentração do padrão utilizado no ensaio (0,5 mg/L), podendo identificar traços de mupirocina no valor mínimo de 0,015 mg/L.

Com base nos dados históricos do processo, assumiu-se que o rendimento médio do produto no processo fabril é de 98 a 99%. Além disso, as perdas em tubulação entre 1 e 2 kg foram consideradas com base em medidas na planta. Desta maneira, calculou-se a quantidade do princípio ativo em solução, como residual, conforme abaixo:

Cálculo da concentração aproximada de mupirocina no primeiro efluente drenado:

$$\text{Quantidade do produto em solução} \cong 2\% \times 300 \text{ kg (tamanho do lote)} - 1 \text{ kg (perda em tubulação)} = 5 \text{ kg}$$

Como descrito acima, o rendimento histórico do processo de fabricação do produto fica entre 98 a 99%. Considerando o pior caso de rendimento (98%), após

descarga do produto, deixa-se um rejeito de 2% no tanque. Considerando o tamanho de lote que é fixo (300 kg) e o pior cenário de perda de produto pela tubulação onde tem-se 1kg de perda, estima-se que a quantidade de produto em solução é de aproximadamente 5kg.

Uma vez que a concentração de insumo farmacêutico ativo no produto é de 2,2%, e que a estimativa de rejeito deixada no tanque foi de aproximadamente 5kg, conforme cálculo anterior, chega-se a quantidade de aproximadamente 0,11kg de mupirocina no tanque.

$$\text{Quantidade de IFA em solução} \cong 5 \text{ kg} \times 2,2\% \text{ (concentração)} = 0,11 \text{ kg}$$

Considerando o volume total de 500 kg de água purificada, adicionada ao tanque de fabricação no processo de limpeza convencional, como descrito no item 3.3.1 e sabendo a quantidade aproximada de mupirocina no tanque (0,11 kg), é possível calcular a concentração esperada de mupirocina na primeira água drenada do tanque, conforme abaixo:

$$\text{Concentração esperada} \cong \frac{0,11 \text{ kg}}{500\text{L}} \times 10^6 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} = 220 \text{ mg/L}$$

Com isso, a concentração esperada de mupirocina na primeira água drenada é de aproximadamente 220 mg/L.

Para que a concentração de mupirocina presente na água de lavagem fosse quantificável pelo método utilizado, foi necessária a diluição da água de lavagem. Sendo assim, um valor de 10 mg/L de mupirocina seria adequado para quantificação e dessa maneira, os efluentes deviam ser diluídos 22 vezes, porém para efeito de simplificação foi adotada uma diluição de 20 vezes.

A Tabela 6 mostra os resultados de mupirocina quantificadas nas águas de lavagens do CIP convencional.

Tabela 6. Concentração de mupirocina (Processo de limpeza convencional).

<b>Amostra</b>	<b>Concentração de Mupirocina (mg/L)</b>
A.1	204
A.2	1,2
A.3	0,8
A.4	< LQ
A.5	< LQ

LQ = 0,5 mg/L

Uma vez que esperava-se uma maior concentração do insumo farmacêutico ativo na primeira água de lavagem, só foi realizada a diluição nesta amostra, sendo as demais amostras analisadas sem diluição prévia. Observa-se uma diferença significativa na concentração de mupirocina entre a primeira (A.1), segunda (A.2) e terceira (A.3) águas de lavagem drenadas, confirmando que de fato a maior concentração de mupirocina se encontra na primeira água do efluente. Além disso, observa-se que na quarta e quinta águas de lavagem não foram gerados picos de mupirocina no cromatógrafo, e portanto, estas águas possuem concentração de mupirocina inferior ao limite de quantificação do método (0,5 mg/L).

Com base no apresentado por Traub et al. (1995) e compreendendo-se a estabilidade da molécula, entende-se que na primeira etapa do CIP, o rejeito presente no tanque não passa por nenhum processo de degradação. Sendo assim, a primeira etapa do processo de limpeza tem como objetivo retirar a maioria dos rejeitos deixados após a descarga do produto, desta forma nesta primeira água drenada foi observada uma maior concentração do insumo farmacêutico ativo. Já a segunda etapa, que utiliza água potável e detergente, tem o objetivo de retirar o rejeito mais resistente, que fica aderido em pontos críticos do equipamento. Por fim, a terceira etapa que utiliza apenas água potável, tem o objetivo de retirar rejeitos deixados pelo detergente utilizado na segunda etapa, e esta etapa é então repetida mais duas vezes, com água purificada, para garantir total remoção do rejeito de detergente. Tal fato, também pode ser confirmado pela baixa condutividade da água ( $\leq 5,0 \mu\text{S}/\text{cm}$ ), observada na IHM (visor de interação homem/máquina) do equipamento. Desta forma, a condutividade

elétrica da água foi usada como indicativo da presença de detergente dissolvido, uma vez que ânions e cátions conduzem eletricidade e que o detergente é composto majoritariamente por NaOH, quanto maior a concentração de detergente no tanque maior será a condutividade da água e maior será a sua capacidade de conduzir corrente elétrica. O valor de referência de baixa condutividade da água ( $\leq 5,0 \mu\text{S/cm}$ ) foi utilizado considerando o processo validado.

Em termos de massa, a seguir são mostrados cálculos que indicam os valores de massa de mupirocina presente nas águas de lavagem.

- **Amostra A.1:**

Volume de água de lavagem  $\cong 500\text{L}$

Concentração da primeira água de lavagem = 204 mg/L

$$\text{Quantidade de mupirocina enviada para efluentes} \cong 500\text{L} \times 204 \frac{\text{mg}}{\text{L}} \times \frac{1}{10^6 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}} \cong 102\text{g}$$

- **Amostra A.2:**

Volume de água de lavagem  $\cong 200\text{L}$

Concentração da primeira água de lavagem = 1,2 mg/L

$$\text{Quantidade de mupirocina enviada para efluentes} \cong 200\text{L} \times 1,2 \frac{\text{mg}}{\text{L}} \times \frac{1}{10^6 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}} \cong 0,24\text{g}$$

- **Amostra A.3:**

Volume de água de lavagem  $\cong 200\text{L}$

Concentração da primeira água de lavagem = 0,8 mg/L

$$\text{Quantidade de mupirocina enviada para efluentes} \cong 200\text{L} \times 0,8 \frac{\text{mg}}{\text{L}} \times \frac{1}{10^6 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}} \cong 0,16\text{g}$$

Dessa forma foi possível evidenciar que a água da primeira lavagem possui em sua composição 99,61% da quantidade de mupirocina enviada para o corpo hídrico,

caso as águas de lavagem fossem descartadas sem qualquer tratamento. Sendo assim, entende-se que a degradação deve ser maximizada nesta etapa, e uma vez que ocorra total degradação da mupirocina na primeira água de lavagem, não haverá quantidade residual a ser carregada para as águas das lavagens posteriores.

## **4.2 TESTE DE DEGRADAÇÃO FORÇADA EM BANCADA**

Como discutido no item 2.4, entendendo que a mupirocina é uma molécula termicamente estável, parte-se do princípio de que há de se criar um mecanismo de reação para a sua degradação, usando a temperatura como aparato para aumentar a cinética da reação que se propõe.

Desta forma, afim de encontrar um meio viável de degradação, partiu-se de um mecanismo amplamente conhecido e disponível na bula do medicamento no que tange à Farmacocinética. Assim, conforme descrito nos trechos a seguir oriundos da bula do medicamento, são apresentadas três propriedades farmacocinéticas, sendo elas: absorção, metabolismo e excreção.

### **Absorção**

“A mupirocina é absorvida através da pele intacta, porém a taxa de absorção sistêmica parece ser baixa”.

### **Metabolismo**

“A mupirocina é adequada somente para uso tópico. Com administração oral ou intravenosa, ou em casos de absorção, por exemplo através da pele lesionada, a mupirocina é rapidamente metabolizada em ácido mônico inativo”.

### **Excreção**

“Por ser absorvido sistemicamente, a mupirocina é rapidamente transformada em seu metabólito inativo (ácido mônico), e rapidamente excretada pelos rins”.

O mecanismo citado nestes trechos indica que a quantidade de mupirocina absorvida pelo organismo é rapidamente metabolizada para ácido mônico, um metabólito inativo, e evacuado pelos rins. O princípio supracitado é o que torna a administração da mupirocina em via sistêmica, ou seja, através de aplicação oral ou intravenosa, inadequada. Este mecanismo é pouco explorado em sua natureza química, mas facilmente evidenciado pelo aumento do ácido mônico na corrente sanguínea (WILLIAMSON et al., 2017).

A partir da inferência supracitada e observando as moléculas formadas, partindo de um éster para a formação de um ácido carboxílico compreende-se que a mupirocina apresenta suscetibilidade à degradação por meio da hidrólise do grupamento éster, conforme pode ser visto na Figura 4.

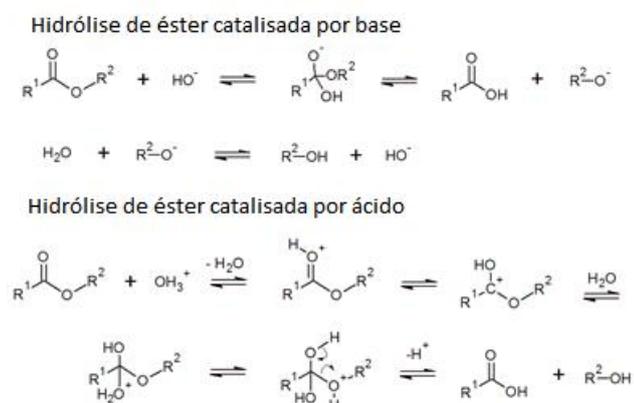


Figura 4. Mecanismo de hidrólise de ésteres em meio ácido e básico (Fonte: <http://polymerdatabase.com/polymer%20chemistry/Hydrolysis%20Mechanism.htm> | acessado em Julho de 2021).

Dado que a mupirocina é uma molécula de perfil ácido, é esperado que a mesma seja propensa a atuar como aceptora de elétrons, ou seja, um ácido de Lewis, sendo a reação catalisada por um meio básico mais eficiente. Isso, pois na catálise básica o ácido carboxílico é desprotonado no final, então o carboxilato não é mais eletrofílico e não pode ser mais atacado, tornando a última etapa irreversível e

inviabilizando a reversibilidade da reação. Já a catálise ácida é uma reação reversível, o que a torna menos eficiente neste caso. Sendo assim, a Figura 5 apresenta a reação esperada no teste de degradação em bancada.

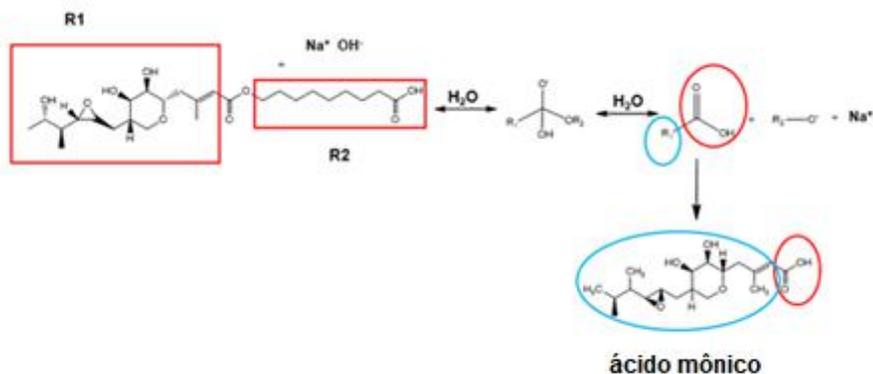


Figura 5. Proposta de reação de hidrólise da mupirocina (Fonte:elaboração própria)

Considerando um esquema de setas, os pares de elétrons livres no OH<sup>-</sup> proveniente da base (NaOH) ataca o carbono da carbonila entre R1 e R2, que desloca os elétrons da ligação dupla para o oxigênio. Em seguida, por efeito mesomérico, os elétrons retornam restituindo a ligação dupla, eliminando o R2, em que o oxigênio é protonado em seguida, formando o ácido mônico.

Dessa forma, para avaliar o melhor cenário de degradação da mupirocina por meio da hidrólise do grupamento éster, foi realizado o teste de degradação forçada em bancada, com a utilização de NaOH e/ou Divostar Quattro que é um detergente cáustico.

Optou-se por utilizar o Divostar Quattro como agente de degradação, além de NaOH, pois ao analisar a FISPQ (Ficha de Segurança) deste detergente percebeu-se que sua composição é: hidróxido de sódio, gluconato de sódio, inibidor de incrustação, corante e água. O pH do detergente foi medido e obteve-se um valor em torno de 14. Como o detergente cáustico já é utilizado no CIP convencional, este foi preferido em relação ao NaOH.

Com as amostras retiradas da primeira água de lavagem (amostras B1, B2 e B3) foram avaliadas diferentes condições de degradação forçada, avaliando condições de pH, tempo de reação e substrato reacional. Os resultados de mupirocina residual após esses experimentos estão ilustrados na Tabela 7.

Tabela 7. Concentração de mupirocina após degradação forçada. Antes do ensaio: 204 mg/L de mupirocina. Temperatura 83-93°C.

<b>Amostra*</b>	<b>Condições do ensaio</b>	<b>Concentração (40 min)</b>	<b>Concentração (60 min)</b>	<b>Concentração (120 min)</b>
B.1	Adição de Divostar Quattro	< LQ	< LQ	NA
B.2	Adição de Divostar Quattro + NaOH	< LQ	< LQ	NA
B.3	Adição de NaOH	< LQ	< LQ	< LQ

NA = não avaliado LQ = 0,5 mg/L

\* alíquota retirada da primeira água de lavagem para sofrer a degradação forçada

Pelos dados de concentração de mupirocina após o teste de degradação forçada em diferentes condições reacionais, observou-se que todas as condições empregadas foram satisfatórias para degradação do insumo farmacêutico ativo presente no primeiro efluente drenado.

Assim como proposto neste trabalho e descrito no item 2.4, Attar et al. (2017) mostraram em sua pesquisa, uma série de testes de degradação forçada da mupirocina, promovendo reações em meio ácido, alcalino, neutro, além de testar reações térmicas, fotolíticas e oxidativas utilizando peróxido de hidrogênio.

Attar et al. (2017) obtiveram uma maior porcentagem de degradação da mupirocina utilizando degradação alcalina (55,78%), seguido da degradação térmica (35,99%), ácida (34,44%), oxidativa (26,05%), fotolítica (23,80 %) e por fim neutra (16,90%). Os resultados apresentados por esses autores reforçam a escolha realizada no presente trabalho.

Comparando-se o trabalho de Attar et al. (2017) com o observado por Trab et al. (1995) percebe-se que apesar da degradação térmica da mupirocina ter se

mostrado como o segundo melhor método de degradação dentre todas as condições utilizadas pelos primeiros autores, ainda assim não foi observada degradação significativa utilizando a condição térmica, o que reforça a alegação de Traub et al. (1995) sobre a estabilidade desta molécula.

Por fim, comparando-se o apresentado por Traub et al (1995) e Attar et al. (2017) com o presente trabalho, entende-se que a combinação das condições alcalina e térmica podem ter contribuído para o aumento da eficiência de degradação observada. Diferente do observado por Attar et al. (2017), que utilizaram a degradação térmica e alcalina separadamente, quando unidas, nas condições deste teste, foi possível observar degradação de 100% do insumo farmacêutico ativo.

Ressalta-se que os ensaios de degradação forçada foram realizados em chapa de aquecimento e a temperatura foi controlada manualmente. Ela se manteve na faixa de 83-92°C conforme mostrado na Tabela 8, o que está de acordo com a temperatura utilizada no processo convencional de limpeza (CIP convencional).

Tabela 8. Perfil de temperatura x tempo durante os ensaios de degradação forçada das amostra B.1, B.2 e B.3.

<b>Tempo (min)</b>	0	5	10	20	30	40	50	60	90	120
<b>Temperatura °C</b>	89	88	92	83	90	93	90	92	84	88

Os resultados dos experimentos de degradação forçada mostraram que não há necessidade de implementar novos produtos químicos, como o NaOH, na limpeza do reator presente na planta de fabricação de medicamentos de uso tópico, uma vez que foi possível degradar a mupirocina residual de forma eficiente na amostra B.1, onde foi adicionado apenas o detergente Divostar Quattro. Destaca-se que a possibilidade de utilizar somente o detergente para degradação da mupirocina, é um grande diferencial, uma vez que reduz a complexidade do processo de limpeza a ser proposto. A adição de um novo reagente, representaria incremento de etapas ao processo e necessidade de validação de um novo método analítico para identificação de rejeito químico, o que representaria também maior complexidade para o controle de qualidade.

Desta forma, com base nos resultados obtidos no ensaio de degradação forçada em bancada, propôs-se a alteração do CIP da linha de tópicos, para que fosse realizada a adição do detergente Divostar Quattro na primeira água de lavagem, onde há maior concentração do princípio ativo. Assim, conduziu-se um teste posterior, para avaliar este processo na planta de fabricação de tópicos, de forma a garantir a replicabilidade dos resultados obtidos em condições de processo.

### 4.3 SCALE-UP DOS TESTES DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

A partir dos resultados demonstrados no item anterior, onde foi possível realizar a degradação da mupirocina em bancada utilizando o detergente Divostar Quattro como reagente e temperatura de aproximadamente 90°C, propôs-se um CIP alternativo para degradação do rejeito de mupirocina deixado no tanque de fabricação. O processo realizado encontra-se na Figura 6, onde  $n=2$ , ou seja, o volume final da solução utilizada como primeira água de lavagem foi igual a 400L.

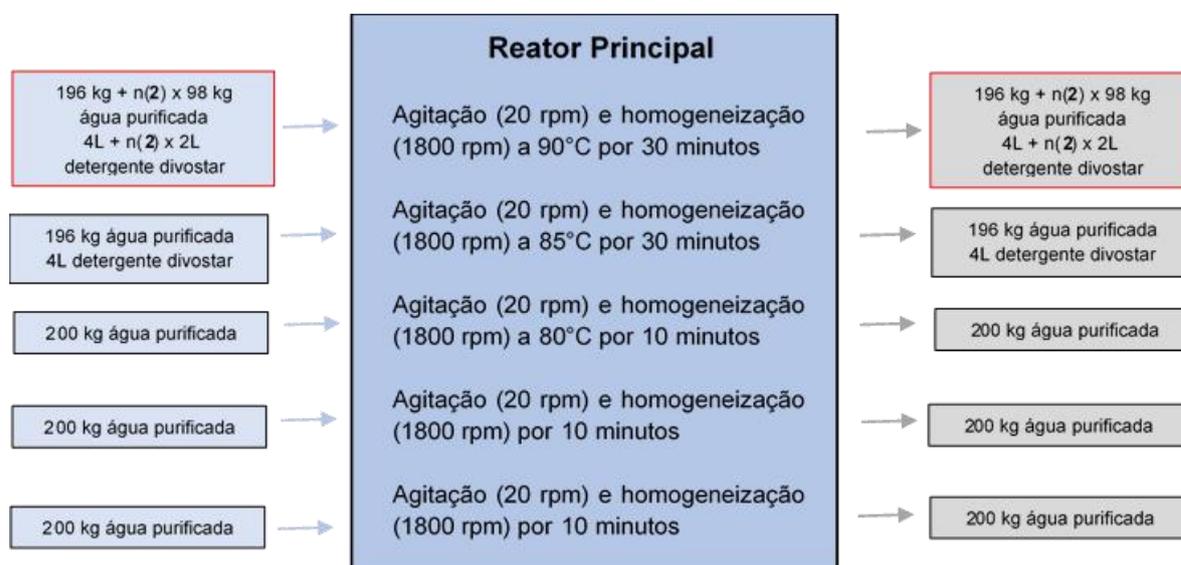


Figura 6. Proposta de limpeza com degradação da mupirocina (Fonte: elaboração própria).

Assim, na Figura 6 é possível visualizar uma adaptação do CIP convencional a partir dos resultados obtidos através do teste em bancada. Com os resultados apresentados anteriormente, evidenciou-se que o detergente Divostar Quattro é um

excelente agente de degradação da mupirocina. E ainda, por meio das análises das águas drenadas do processo de limpeza convencional, foi possível constatar que a primeira água do processo possui uma concentração de mupirocina significativamente maior que as demais águas do processo de limpeza. Sendo assim, de forma a associar a degradação da mupirocina ao processo de limpeza do tanque de fabricação e maximizar a degradação da molécula, propôs-se a adição do detergente Divostar Quattro na primeira e na segunda água do processo de limpeza, diferentemente do que era feito no processo de limpeza convencional onde o detergente era adicionado apenas na segunda etapa do processo. Como a primeira água adicionada ao reator possui um volume maior que a segunda água, foi necessário aumentar a quantidade de detergente adicionado de forma a manter a mesma concentração de detergente utilizada no CIP convencional e testada em bancada. No entanto, para não se adicionar uma quantidade muito grande de detergente, de modo que fosse difícil realizar a remoção ao final do processo, reduziu-se o volume adicionado ao tanque na primeira etapa de 500L para 400L. Ainda com o objetivo de tornar o processo de limpeza proposto mais eficiente passou-se a realizar a recirculação da água através do *spray ball* e do moinho coloidal, conforme citado no item 3.3. As demais etapas do CIP alternativo se mantiveram tal qual já praticava-se no CIP convencional.

Na Tabela 9 é possível observar a concentração de mupirocina nas águas drenadas, a cada 10 minutos, na primeira e segunda etapas do processo de limpeza proposto.

Tabela 9. Concentração de mupirocina durante a etapa de *Scale up*.

Água drenada	Tempo (min)	Concentração de mupirocina (mg/L)
<b>Primeira</b> ( Detergente + Temp. 90°C)	10	0,089
	20	0,113
	30	0,042
<b>Segunda</b> ( Detergente + Temp. 85°C)	10	0,036
	20	< LD
	30	< LD

LQ = 0,5 mg/L, LD= 0,015 mg/L, conc. De mupirocina no CIP convencional = 204 mg/L.

A partir destes resultados é possível afirmar que, em um período de 10 minutos após o atingimento da temperatura de 90°C, houve uma degradação de quase 100% da mupirocina. Assim como no teste em bancada, ao utilizar o Divostar Quattro na

primeira água de lavagem observa-se uma degradação muito expressiva do resíduo de mupirocina.

Após a conclusão do processo de limpeza proposto, avaliou-se a condutividade da água drenada do tanque como indicativo da presença de íons na água, o que consequentemente indicaria que o detergente não foi totalmente removido. Já que o processo proposto não era validado, não era possível garantir a total retirada do detergente antes da realização da análise descrita no item 3.5.2. Desta forma, durante a descarga da última água adicionada ao tanque, observou-se que sua condutividade estava superior a 5  $\mu\text{s}/\text{cm}$  (valor de referência no CIP convencional), indicando a possível presença de detergente. Sendo assim, fez-se necessária uma lavagem adicional com água potável a 70°C (200L) e uma posterior rinsagem com água purificada (200L), etapas estas que não estavam previstas anteriormente. Ainda com estas lavagens adicionais, não foi possível atingir o valor de 5  $\mu\text{s}/\text{cm}$ , concluindo-se o processo com 8  $\mu\text{s}/\text{cm}$  de condutividade, condição esta, atrelada à elevada quantidade de Divostar Quattro utilizada, três vezes a quantidade utilizada no CIP convencional, gerando assim, um excesso de surfactante no tanque.

A análise realizada nas amostras de água drenadas do CIP proposto apresentaram resultado satisfatório, conforme dados apresentados na Tabela 9, indicando a adequabilidade do processo de limpeza testado para inativação de mupirocina. Por meio da análise dos resultados e identificação da complexidade para remoção total do detergente Divostar Quattro do tanque após o processo proposto, identificou-se como oportunidade, a redução da quantidade de Divostar Quattro a ser utilizado. Além disso, visto que em 10 minutos houve degradação elevada da mupirocina, identificou-se a oportunidade de minimização do tempo de processo e consumo de recursos como água e energia.

Uma vez que o processo de limpeza proposto foi realizado em caráter de teste e que não tinha como objetivo avaliar o residual de detergente deixado no tanque, a análise de detergente não foi realizada. Para que se reestabelecesse a rotina de fabricação, realizou-se o processo de limpeza convencional já validado na planta.

#### 4.4 OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO PROPOSTO

Pelos resultados satisfatórios dos testes para a degradação de mupirocina nas águas de CIP, entendeu-se que a utilização do Divostar na concentração vigente do processo de CIP (2% v/v) foi extremamente eficaz no processo de degradação da mupirocina em temperaturas elevadas (90°C), com degradação integral da mupirocina disponível no tanque em um horizonte de 10 minutos.

No entanto, foi observado que houve elevada dificuldade de realizar a remoção total do detergente Divostar Quattro para uma maior quantidade utilizada e notou-se que não havia necessidade de utilizar uma quantidade tão expressiva de detergente, como, por exemplo, a utilização deste composto químico na segunda água de processo uma vez que houve degradação expressiva já na primeira água. Com isso, propôs-se a otimização do CIP degradativo, sendo apresentada uma nova proposta de CIP otimizado conforme observado na Figura 7.

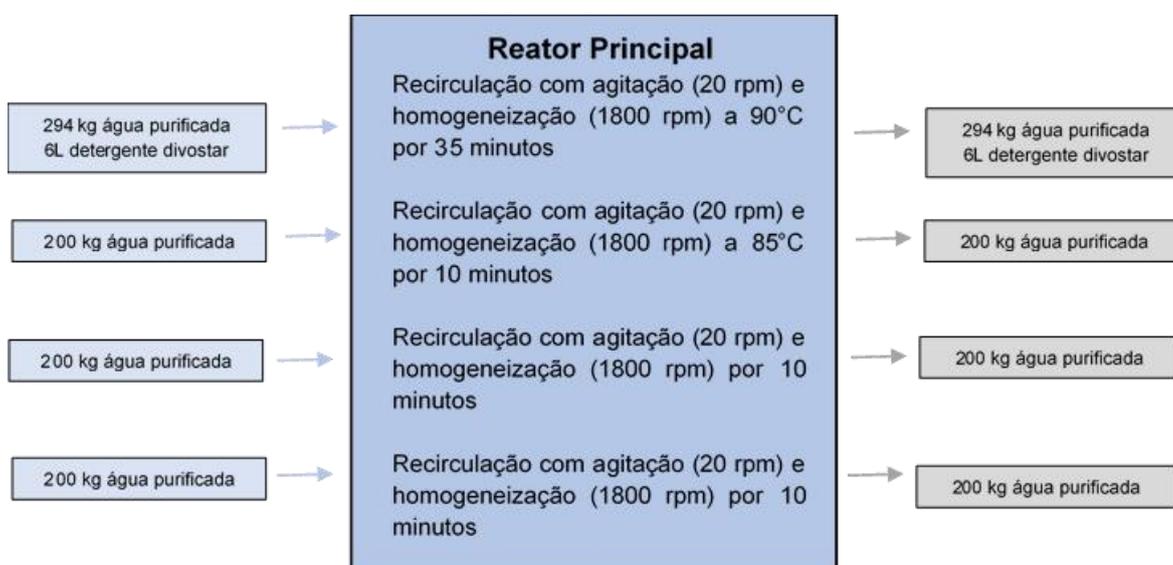


Figura 7. Processo de limpeza otimizado (Fonte: Elaboração própria).

Como citado anteriormente, com a otimização propôs-se alterar a quantidade de solução (detergente + água) adicionada a primeira etapa, sendo realizada a adição

de 300 L de solução ao invés de 400L, como descrito no item anterior. Ainda com o intuito de reduzir o consumo de energia, retirou-se o aquecimento da terceira água adicionada ao tanque (temperatura de 80°C). Além disso, retirou-se a adição de detergente da segunda água do processo, uma vez que constatou-se degradação expressiva já na primeira água.

Afim de avaliar a eficiência da limpeza proposta frente aos critérios de aceitação do processo de limpeza definidos para equipamentos compartilhados na fabricação de medicamentos, realizou-se a avaliação descrita no item a seguir.

#### **4.4.1. Critérios de aceitação do processo de limpeza**

Dado que a capacidade de degradação da mupirocina residual no efluente drenado do processo, já foi avaliada nos testes anteriores, as águas drenadas neste teste de otimização não foram avaliadas quanto ao conteúdo do insumo farmacêutico ativo. Desta forma, optou-se pela realização de teste de *swab*, estando o método de análise de resíduo químico e detergente presentes nos *swabs* descrito no item 3.5. Em adição, o fator de recuperação do resíduo no *swab* é considerado nos cálculos para definição dos critérios de aceitação a serem feitos. Sendo assim, foram coletados *swabs* dos pontos críticos do equipamento (Figura 5), a fim de garantir a adequação desta limpeza frente aos critérios de aceitação definidos pelo plano mestre de validação da área e pelas boas práticas de manufatura (BPF) da indústria farmacêutica deste estudo.

Uma vez que a planta de fabricação em estudo não é dedicada a um único produto, ou seja, os equipamentos e utensílios são compartilhados na fabricação e embalagem de produtos com princípios ativos diferentes. Deve-se assegurar que o procedimento de limpeza utilizado é capaz de garantir que não haja contaminação cruzada entre os produtos, de forma a causar danos a saúde do paciente ou interferir na qualidade do produto.

De acordo com a RDC 17 de 16 de abril de 2010 (ANVISA), que tem como objetivo estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, a

validação de limpeza deve demonstrar que os procedimentos de limpeza removeram resíduos até níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores como o tamanho de lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade e área de contato do equipamento com o produto.

Assim, de forma a determinar os critérios de aceitação para o processo de limpeza proposto, foram levantados alguns dados referentes aos produtos fabricados na planta de medicamentos de uso tópico. Uma vez que os nomes dos produtos são de caráter confidencial, nomeou-se os produtos de A – I, conforme apresentado nas tabelas a seguir.

Na Tabela 10 foram compiladas informações gerais dos produtos fabricados na planta em estudo, de forma a auxiliar na determinação do critério de aceitação do processo de limpeza. Para tal, foram levantadas informações como massa do lote de fabricação, IFAs utilizados nos produtos fabricados na planta e as respectivas massas de suas doses terapêuticas máximas diárias, que estão relacionadas a sua toxicidade.

Tabela 10. Informações gerais sobre os produtos fabricados para auxílio nos cálculos do critério de aceitação.

Produto	IFA	PMDTD (g)	Massa do lote (kg)
A	Mupirocina	3	300
B	IFA de B	3	540
C	IFA de C	3	300
D	IFA de D	3	300
E	IFA de E	3	300
F	IFA de F	2	300
G	IFA de G	2	540
H	IFA de H	2	540
I	IFA de I	5	300

PMDTD= massa da máxima dose terapêutica diária..

Fonte: Ficha de segurança das matérias primas e documentos internos da empresa em estudo.

Na Tabela 11 foram listados todos os equipamentos utilizados na fabricação dos produtos da planta em estudo e suas respectivas áreas de contato em  $\text{cm}^2$ . Os produtos fabricados na planta também foram listados, com isso, foram adicionadas as quantidades de vezes que cada equipamento é utilizado na fabricação de cada produto e assim chegou-se a área total compartilhada com o produto em estudo.

Tabela 11. Quantidade de vezes que cada equipamento é utilizado na fabricação de todos os produtos para cálculo da área total por produto

Equipamento	Área (cm <sup>2</sup> )	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Recipiente de 10 L	2150	0	1	1	1	1	1	1	1	0
Recipiente de 25 L	4300	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Recipiente de 50 L	7242	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Moinho Coloidal	4300	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Tubulação	5998	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tanque MMD	49145	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mangueira de descarga MMD	1100	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tubulação de descarga MMD	1296	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Muller	20750	2	4	4	2	2	2	4	4	4
Tubulação Muller + bomba	7536	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Enchedora	6202	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Área total (cm<sup>2</sup>)</b>		<b>112777</b>	<b>160727</b>	<b>160727</b>	<b>119227</b>	<b>119227</b>	<b>126469</b>	<b>160727</b>	<b>160727</b>	<b>173061</b>

Com isso, relacionou-se a área comum entre os equipamentos por onde passam os princípios ativos. Na Tabela 12 é possível consultar a área compartilhada pelo produto A, (mupirocina - contaminante) e os demais produtos fabricados na planta (possíveis contaminados) que utilizam os mesmos equipamentos. Como observado anteriormente, a área total utilizada para fabricação do medicamento em estudo, cujo princípio ativo é a mupirocina, é de 112777 cm<sup>2</sup> e área total utilizada na fabricação dos demais medicamentos é superior a esta área. Sendo assim, relacionando-se a área do contaminante (mupirocina) com a área dos possíveis contaminados (demais produtos fabricados na planta), tem-se que a contaminação cruzada só pode ocorrer na área comum entre o medicamento contaminante e o próximo produto fabricado após ele, área esta que corresponde a 112777 cm<sup>2</sup>, conforme Tabela 12.

Tabela 12. Área compartilhada (Produto em estudo x potenciais contaminados)

Contaminante x Contaminado	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	112777	112777	112777	112777	112777	112777	112777	112777	112777

As informações apresentadas nas Tabelas 11 e 12, foram utilizadas para definir o contaminado crítico para o produto em estudo, ou seja, o produto que tem o maior potencial de ser contaminado pelo produto em estudo.

Para definição do contaminado crítico apresentado na Tabela 13, foi realizado o seguinte cálculo:

$$Razão = \frac{\text{Área comum} \times \text{PMDTD}}{\text{tamanho do lote}} \quad (1)$$

A partir da Equação 1, multiplicou-se a área do equipamento comum entre o produto em estudo e os demais produtos fabricados na planta, pelo peso da máxima dose terapêutica diária (PMDTD) do produto contaminado e dividiu-se esse valor pela massa do lote contaminado. O produto que apresentou maior razão, foi considerado o contaminado mais crítico, pois é o produto que tem maior potencial de ser contaminado pela mupirocina (produto A).

Tabela 13. Definição do contaminado crítico.

Produto	A	B	C	D	E	F	G	H	I
<b>Lote (g)</b>	300.000	540.000	300.000	300.000	300.000	300.000	540.000	540.000	300.000
<b>PMDTD (g)</b>	3	3	3	3	3	2	2	2	5
<b>Área comum (cm<sup>2</sup>)</b>	112.777	112.777	112.777	112.777	112.777	112.777	112.777	112.777	112.777
<b>Produto A (razão)</b>	1,12777	0,62654	1,12777	1,12777	1,12777	0,75185	0,41769	0,41769	<b>1,87962</b>

Nota: PMDTD = dose terapêutica máxima.

Conforme a Tabela 13, definiu-se o produto I como contaminado crítico do produto A (medicamento usado no estudo), de forma que os cálculos subsequentes foram realizados considerando esse produto em seus parâmetros.

Afim de calcular os critérios de aceitação de resíduos, utilizou-se os princípios apresentados por Fourman e Mullen (1993). Este método é amplamente conhecido na indústria farmacêutica para definir os níveis de aceitação residual, e baseia-se nos seguintes critérios:

- O critério de dose, onde entende-se que o insumo farmacêutico ativo (IFA) não deve estar presente em um produto produzido posteriormente, em níveis superiores a 1/1000 da dose diária mínima de IFA em uma dose diária máxima de produto subsequente.
- O critério de 10 mg/kg, onde entende-se que qualquer IFA não deve estar presente em um produto produzido em níveis superiores a 10 ppm.
- O critério de limpeza visual que afirma que o equipamento deve ter um valor fixo não superior a 100 µg por área de esfregação de 2 polegadas x 2 polegadas.

O último critério estabelecido por Fourman e Mullen (1993) não foi considerado, uma vez que é menos criterioso que os demais. Sendo assim, seguem os critérios calculados para o contaminante mupirocina:

- **Critério de aceitação 1:**

Não mais que 0,1% da dose terapêutica diária do contaminante (produto em estudo), pode ser encontrado no peso da máxima dose terapêutica diária (PMDTD) do próximo produto fabricado (contaminado).

O critério é então calculado da seguinte forma:

$$0,001 \times \text{peso da dose terapêutica diária (mg) do contaminado} = \text{VRC} \\ (\text{valor de resíduo contaminante}) \quad (2)$$

Pela Tabela 13 sabemos que a massa da máxima dose terapêutica diária do contaminado (PMDTD) em mg é igual a 5000, multiplicando por 0,001 temos que o valor de resíduo contaminante permitido no próximo produto fabricado deve ser igual a 60 µg.

- **Critério de aceitação 2:**

Não mais que 10 mg/kg ou 10 µg/g do contaminante pode ser encontrado no lote do próximo produto. Tendo em vista este critério, para encontrar o valor de resíduo contaminante permitido na máxima dose terapêutica diária, temos:

$$\frac{10\mu\text{g} \times \text{PMDTD do contaminado}}{1\text{g do produto contaminado}} = \text{vrc (valor de resíduo contaminante)} \quad (3)$$

Pela Tabela 13 sabemos que a massa da dose máxima terapêutica diária do contaminado em grama é igual a 5, multiplicando por 10 µg e dividindo por 1 grama conforme equação acima, tem-se que o valor de resíduo contaminante de acordo com este critério de aceitação é igual a 50 µg.

Utilizou-se o critério 2 como critério de aceitação para o processo de limpeza, uma vez que ele se mostrou mais restrito que o anterior. Sendo assim, conforme apresentado no item 3.4.1, deve-se encontrar quantidade igual ou inferior a 50 µg de resíduo contaminante da dose máxima terapêutica diária do produto fabricado na sequência.

- **Resultados dos testes de swab:**

Tendo entendido os critérios de aceitação do teste, a Tabela 14 ilustra os resultados das análises de resíduo de ativo e detergente:

Tabela 14. Resultado de concentração de mupirocina em µg/swab.

Equipamento	Pontos amostrados	Resultados de ativo (µg/swab)	Resultados de Divostar (%)
Tanque Principal	1	≤ 0,5	≤ 0,5
	2	≤ 0,5	≤ 0,5
	3	≤ 0,5	≤ 0,5
	4	≤ 0,5	≤ 0,5
	5	≤ 0,5	≤ 0,5
	6	≤ 0,5	≤ 0,5
	7	≤ 0,5	≤ 0,5
	8	≤ 0,5	≤ 0,5
	9	≤ 0,5	≤ 0,5
	10	≤ 0,5	≤ 0,5

Os resultados de concentração de mupirocina por *swab* indicam um valor inferior a 0,5 µg/swab para todos os pontos, sendo aceitável para este processo, indicando que os resultados obtidos foram extremamente satisfatórios.

Para o resíduo de detergente, utilizou-se como padrão da análise, o detergente Divostar Quattro em concentração correspondente a 0,5% da concentração utilizada no setor e para que as amostras fossem enquadradas como satisfatórias, o resultado final de absorvância deveria ser inferior à absorvância do padrão, ou seja, inferior a 0,99016. Na Tabela 15 é possível observar os valores de absorvância obtidos em cada ponto.

Tabela 15. Absorbância da análise de concentração de Divostar Quattro.

Pontos	Abs	Resultado final
Ponto 1	0,0054	Satisfatório
Ponto 2	0,0865	Satisfatório
Ponto 3	0,0263	Satisfatório
Ponto 4	0,0133	Satisfatório
Ponto 5	0,0286	Satisfatório
Ponto 6	0,0081	Satisfatório
Ponto 7	0,0087	Satisfatório
Ponto 8	0,0147	Satisfatório
Ponto 9	0,0340	Satisfatório
Ponto 10	0,0126	Satisfatório

Como pode ser observado, todos os pontos apresentaram resultados satisfatórios para resíduo de detergente.

Conforme apresentado acima, foi possível garantir através de *swab* e análise de resíduos em laboratório, a efetividade da limpeza, de forma que não houve resíduos mensuráveis de mupirocina e nem do produto usado na degradação, na planta de fabricação.

#### **4.4.2. Processo de limpeza proposto e seus benefícios**

Durante os experimentos, foi identificada a necessidade de realizar, por duas vezes, a etapa adicional de adição de 200L de água purificada, com recirculação por 10 minutos. Esta etapa, ocorreu uma vez que o critério de condutividade  $\leq 5,0 \mu\text{S}/\text{cm}$  não foi atingido. Com isso, após a conclusão do teste, identificou-se um consumo de água de aproximadamente 1.300L, valor equivalente ao consumo através do processo de limpeza convencional, não tornando possível a economia de 400L de água conforme esperado. Todavia, em termos comparativos, cabem-se ressaltar os benefícios obtidos através desse processo em relação ao processo convencional de limpeza, sendo eles: garantia de uma condição de degradação total da mupirocina e redução de 20 minutos do tempo total do processo de limpeza.

Frente ao processo de CIP convencional, foi garantida uma condição de degradação total da mupirocina para o efluente pela análise de concentração de mupirocina na primeira água de lavagem mantida nas mesmas condições de pH, concentração de tensoativo e temperatura pelo tempo de 35 minutos após atingimento da temperatura de referência para a etapa.

O tempo total do processo de limpeza foi reduzido de 2h e 40min para 2 h e 20min. Além disso, reduziu-se o consumo energético necessário para o aquecimento da primeira água (500L para 300L com redução de 200L a 90°C), terceira água do processo convencional (200L a 80°C).

Segue abaixo o cálculo estimado de redução energética, considerando a densidade das águas de lavagem como 1 kg/L:

- 200L a 90°C – Assumindo eficiência de 100% em todos os componentes de troca térmica e temperatura de água purificada de 20°C – Consumo energético por CIP =  $(90-20)^{\circ}\text{C} * 1(\text{kcal}/\text{kg}^{\circ}\text{C}) * 200\text{L} * 1\text{kg}/\text{L} = 14000\text{kcal} * 4,2\text{kJ}/\text{kcal} = \mathbf{58.800\text{kJ}}$
- 200L a 80°C – Assumindo eficiência de 100% em todos os componentes de troca térmica e temperatura de água purificada de 20°C – Consumo energético por CIP =  $(80-20)^{\circ}\text{C} * 1(\text{kcal}/\text{kg}^{\circ}\text{C}) * 200\text{L} * 1\text{kg}/\text{L} = 12000\text{kcal} * 4,2\text{kJ}/\text{kcal} = \mathbf{50.400\text{kJ}}$

De acordo com o histórico de fabricação do produto, no ano de 2020 foram planejados 34 lotes. Uma vez que não se fabrica mais de um lote deste produto por dia, ou seja não existe campanha deste produto na fabricação, isso indica a incidência de 34 processos de CIP associados a este produto.

Tendo em vista o memorial de cálculo desenvolvido nos tópicos acima e o total de CIPs realizados ao longo de 1 ano, tem-se que a economia energética para esta mudança, em condição de eficiência energética de 100% (Geração de vapor, trocador de calor e assumindo aproveitamento total da energia do vapor gerado para atendimento desta demanda) é de:  $(58.800+50.400)\text{kJ}/\text{CIP} * 34 \text{ CIP} * 10^{-3}\text{MJ}/\text{kJ} = \mathbf{3.685,6\text{MJ}}$ .

Uma vez que o gás natural utilizado nas caldeiras da unidade fabril possui PCI (Potencial Calorífico Inferior) de 8307 kcal/m<sup>3</sup>, a redução energética indica uma redução anual de consumo de gás natural de 107,7m<sup>3</sup> com redução da emissão de 2,43 ton de CO<sub>2</sub>/ano (Fonte: calculadora de CO<sub>2</sub> acessada em <https://www.tjpr.jus.br/web/gestao-ambiental/calculadoraco2>).

A Tabela 16 e as Figuras 8 e 9 ilustram uma comparação sumarizada entre os processos de limpeza convencional e proposto após otimização:

Tabela 16. Comparativo entre os processos de limpeza

Parâmetros	Categoria	Processo convencional	Processo proposto
<b>Faixa de temperatura</b>	Temperatura	80°C a 90°C	85°C a 90°C
<b>Velocidades (agitação e homogeneização)</b>	Ação mecânica	Agitação = 20 rpm Homog. = 1800 rpm	Agitação = 20 rpm Homog. = 1800 rpm
<b>Concentração de detergente</b>	Ação química	2%	2%
<b>Tempo <u>médio</u> (agitação, recirculação e homog.)</b>	Tempo	16min	16min



Figura 8. Fluxo de processo de limpeza convencional



Figura 9. Fluxo de processo de limpeza proposto

Como pode ser observado, com os conhecimentos adquiridos foi possível propor um novo processo de limpeza capaz de degradar o resíduo de mupirocina presente no tanque, apenas com adaptações do processo convencional, sem inserir maiores complexidades ao que já era conhecido e ainda reduzindo o consumo energético. Com isso, foi possível impedir que o rejeito de antibiótico deixado no tanque após a fabricação do produto fosse para o efluente, após limpeza do tanque. Uma vez que o processo de limpeza convencional utilizado não era capaz de degradar esse princípio ativo, este iria para o corpo hídrico contaminando o meio ambiente, caso não fosse totalmente degradado na estação de tratamento existente.

## CAPÍTULO 5. CONCLUSÕES

### 5.1 CONCLUSÕES

O presente trabalho avaliou a concentração de mupirocina no efluente do processo de limpeza da planta de fabricação de tópicos, testou em escala laboratorial condições para otimização do processo de degradação do insumo farmacêutico ativo, realizou o *scale up* do processo desenvolvido, propôs uma otimização do processo de limpeza degradativo através da redução do residual de detergente deixado no tanque e de energética, e analisou os resíduos de ativo e detergente em laboratório de forma a garantir efetividade do processo de limpeza desenvolvido. Após os experimentos constatou-se que:

- A concentração de mupirocina, após o processo de limpeza convencional, era superior no primeiro efluente drenado (204 mg/L), já no segundo e terceiro efluentes a concentração caía consideravelmente (1,2 mg/L e 0,8 mg/L, respectivamente) e no quarto e quinto já não era possível detectar a presença do ativo;
- O teste de degradação forçada em bancada mostrou resultados satisfatórios, indicando que não houve necessidade de implementação de novos produtos químicos para limpeza da planta de fabricação de tópicos, uma vez que o detergente Divostar Quattro na concentração de 2% (v/v) a 90°C foi capaz de degradar 100% da mupirocina presente no tanque de fabricação do produto;
- Pelo *scale up* do teste de degradação forçada realizado inicialmente em escala laboratorial, foi possível perceber que adicionado o Divostar Quattro apenas na primeira etapa do processo já era possível degradar a mupirocina, não sendo necessário adicionar o detergente nas duas etapas;
- Pela otimização do CIP proposto, foi possível reduzir o tempo do processo de limpeza em 20 minutos comparado ao processo convencional e entendendo que o aquecimento da água adicionada na terceira etapa do processo não era necessário e diminuindo a quantidade de água utilizada na primeira etapa em 200L, foi possível reduzir o consumo de gás natural em 107,7 7m<sup>3</sup> o que equivale a uma redução da emissão de 2,43 ton de CO<sub>2</sub>/ano.

- Evitou o lançamento de efluente contendo resíduo de antibiótico nos corpos hídricos diminuindo o impacto ambiental associado as atividades da indústria farmacêutica em estudo.

### **5.1 SUGESTÕES**

- Continuação do estudo de otimização do processo visando redução da quantidade de detergente utilizado, diminuição da temperatura e tempo do processo;
- Avaliar se o processo de limpeza proposto para a mupirocina é aplicável para outros princípios ativos;
- Avaliação econômica do processo.

## **CAPÍTULO 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ACHILLADELIS, B., ANTONAKIS, A. The dynamics of technological innovation: The case of the pharmaceutical industry. *Research Polic*, p. 535-588, 2001.

ALLEN, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. *Formas farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 9º edição. Editora Artmed, 2013.

AMR Industry Alliance Secretariat (IFPMA). Disponível em: <https://www.amrindustryalliance.org/>. Acessado em Junho de 2021.

ANKUSH, M.M. K., SHARMA, M., KHUSHBOO, P. S., DUBEY K.K., 2018 “Membrane Technologies for the Treatment of Pharmaceutical Industry”. *Water and Wastewater Treatment Technologies*, 103-116.

ANTUNES, A.M.S., MAGALHAES, J.L. (Orgs). *Oportunidades em medicamentos genéricos: a indústria farmacêutica brasileira*. Rio de Janeiro: Interciência, 2008.

ATTAR, S.K., KALSHETTI M.S., BANSODE A.S., SHELKE V.D., Stress degradation studies and development of a validated UV spectrophotometric method for mupirocin in bulk and pharmaceutical formulation, *Adv Pharms Life Science and Research*, 19-28, 2017.

BAINES, P. J. et al. Mupirocin: its chemistry and metabolism. *Mupirocin-a novel topical antibiotic*, London (UK): royal Society of Medicine, p. 13-20, 1984.

BARI, S. B., KADAM, B. R., JAISWAI, Y. S., SHIRKHEDKAR, A. A. Impurity profile: significance in active pharmaceutical ingredient. *Eurasian jornal of analytical chemistry*, p. 32-53, 2007.

BARROS, J. A. *Os Fármacos na atualidade: antigos e novos desafios*. Brasília: ANVISA, 2008.

BENTLEY, R. The development of penicilina *Biology and Medicine*. p. 444-452, 2005.

BNDES Setorial 41, p.43-78

BNDES. Disponível em:  
<<https://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/.home/conhecimento/noticias/noticia/novos-medicamentos-cgee>> Acesso em 19 de jun. de 2021.

BRASIL, Lei N°9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. Brasília, DF, 1998.

BRASIL, Lei N°6.938, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. Brasília, DF, 1981.

BRASIL, Resolução N° 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n°17 de 16.04.2010. Regulamento técnico de boas práticas de fabricação de medicamentos, Diário Oficial da União.

BRUNS, D. E. et. al. Polyethylene glycol intoxication in burn patients. *Burns*, v. 9, n. 1, p. 49-52, 1982.

CHEMICAL ENGINEERING IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY: Active Pharmaceutical Ingredients, 2ª edição. Editora Wiley. 2019.

CONAMA. “Dispõe sobre condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente - - Data da legislação: 13/05/2011 – Publicação DOU n°92, de 16/05/2011, pág. 89.

DALRYMPLE, O. K., YEH, D. H., TROTZ, M. A., 2007, “Removing pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds from wastewater by photocatalysis” . *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 82, 121-134.

DELUCIA, R et al. Farmacologia Integrada. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

EEA, European Environmental Agency, Strategic approach to pharmaceuticals in the environment, 2019. Disponível em < <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/?qid=1552310298826&uri=COM:2019:128:FIN> > Acessado em 25/07/2021.

EERTMANS, F., DHOOGHE, W., STUYVAERT, S., et al., 2003, “Endocrine Disruptors: Effectson Male Fertility and Screening Tools for their Assessment”. Toxicology in Vitro 17, 515-524.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5ª ed. v 2. Brasília: Editora FioCruz, 2010.

FAUSTO, Antônio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. Metais: gerenciamento da toxicidade. São Paulo. Ed. ATHENEU, 2003.

FRANÇOSO, M. S.; STRACHMAN, E. A Indústria Farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo. Revista de Economia, v.39, n. 1 (ano 37), p. 91-112, jan/abr. 2013. Editora UFPR.

GADIPELLY, C.; PÉREZ-GONZÁLEZ, A.; YADAV, G. D.; ORTIZ, I.; IBÁÑEZ, R.; RATHOD, V. K.; MARATHE, K. V., 2014, “Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse” . Industrial & Engineering Chemistry Research 53, 11571-11592.

GOUVEIA, F. Inovação e patentes: o tempo de maturação no Brasil. Inovação Uniemp. Vol. 3, no.3, 2007.

GUPTA, R., SATI, B., GUPTA, A., 2018, “Treatment and Recycling of Wastewater from Pharmaceutical Industry”, Advances in Biological Treatment of Industrial Wastewater and their Recycling for a Sustainable Future, 267-302.

Hydrolysis of polyesters, Polymer Properties Database. Disponível em: <http://polymerdatabase.com/polymer%20chemistry/Hydrolysis%20Mechanism.html> acessado em Abril de 2021.

JAGOTA, N. K.; STEWART, J.; WARREN, W.; JOHN, P.; Stability of mupirocin ointment (Bactroban) admixed with other proprietary dermatological products; J. Clinical Pharmacy & Therapeutics; 1992; 17; 181-184.

JORGENSEN, S.E., HALLING-SORENSEN, B. Chemosphere 2000, 40, 691.

KÓLAR, M., URBÁNEX, K., LÁTAL, T. Int. J. Antimicrob. Agents 2001, 17, 357.

KOLPIN, D.W., FURLOG, E.T., MEYER, M.T., THURMAN, E.M., ZAUGG, S.D., BARBER, L.B., BUXTON, H.T. Environ. Sci. Technol. 2002, 36,1202.

KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 18. ed.; 700 p., 2011.

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L. Concentração e Prática na Indústria Farmacêutica. Volume I. Editora Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

MARANGHI, F., RESCIA, M., MACRÌC, C., et al., 2007, “Lindane may modulate the female reproductive development through the interaction with EB-  $\beta$  : an in vivo - in vitro approach. Chemico-Biological Interactions 169, 1-14.

MELO, S. A. S., TROVÓ, A. G., BAUTITZ, I. R., et al., 2009, “Degradation of Residual Pharmaceuticals by Advanced Oxidation Processes”, Química Nova 32 (1), 188- 197.

MOMPELAT, S., LE BOT, B., THOMAS, O., 2009, “Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water” , Environment International 35, 803–814.

MOTTA, V. R. V. Exposição de pacientes com síndrome de dor miofascial (SDM) à capsaicina: desenvolvimento de forma farmacêutica de uso tópico com possível ação analgésica. 2015. 182f. Tese (Doutorado em anestesiologia) – Universidade Estadual Paulista. 2015.

NICOLA, T., BRENNER, M., DONSBACH, K., KREYE, P. First Scale-Up to production Scale of a ring closing metathesis reaction forming a 15-membered macrocycle as a

precursor of na Active Pharmaceutical Ingredient, Organic Process Research & Development, p. 513-515, 2005.

PRADO, Ana. Indústria farmacêutica brasileira a partir dos anos de 1990: A lei dos genéricos e os impactos na dinâmica competitiva. Leituras de economia política, Campinas, 19, p. 111-145, dezembro de 2011.

REAGEN, D. R. et. al. Elimination of coincident *S. aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Annals of Internal Medicine, v. 114, n. 2, p. 101-106, 1991.

SAÚDE BUSINESS. Disponível em:  
<<http://www.saudebusiness.com/mercado/.medicamentos-90-dos-principios-ativos-vm-da-ndia-e-china>>. Acesso em 12 de jun. de 2021.

SEGURA, P. A., FRANCOIS, M., GAGNON, C., et al., 2009, “Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters”. Environmental Health Perspectives 117, 675-684.

SIEBEN, P.G. Composição fitoquímica de cascas de persea major (meisn.) l.e.kopp (lauraceae), desenvolvimento e avaliação preliminar de formas farmacêuticas para uso tópico. 2012. 89f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2012.

SILVA, P. Farmacologia. 8. Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SPELLMEIER, F. Estudo comparative entre dois métodos de produção de bases emulsionadas através da estabilidade acelerada. 2005. 98 f. Monografia (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro Universitário UNIVATES, Lajeado, nov 2005.

STOCKEY I.H. Drug Interactions. 5ª edição. Londres: Pharmaceutical Press, 2002.

SWEETMAN, S. MARTINDALE: The Complete Drug Reference. 37º edição. Editora Pharmaceutical Press, THE, 2011.

TEIXEIRA, C. F. Conselho Regional de Química da 4ª Região (CRQ IV), 2021.

TERNES, T., STUBER, J., HERRMANN, N., MCDOWELL, D., RIED, A.; KAMPMANN, M., TEISER, B., 2004, “Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater” , Water Research 37(8), 1976-1982.

Tetralon (2021) Disponível em: <https://www.tetralon.com.br/spray-ball/> Acessado em Agosto 2021.

THOMAS, C. M., HOTHERSALL, S., WILLIS, C. L., SIMPSON, T. J. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin. Nature Reviews Microbiolog 8 (4), p. 281-289, 2010.

TRAUB W, LEONHARD B; Heat stability of the antimicrobial activity of sixty-two antibacterial agents; J. Antimicrob. Chemotherapy; 1995; 35(1); 149.

EPA, United States Environmental Protection Agency Disponível em <https://www.epa.gov/eg/pharmaceutical-manufacturing-effluent-guidelines-documents> , acesso em Julho de 2021.

Williamson D.A., Carter G.P., Howden B.P. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns. Clin. Microbiol. Rev. 2017; 30:827–860. doi: 10.1128/CMR.00112-16.

WOLLENBERGER, L. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. Chemosphere. p. 723-730, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topic/.antimicrobial-resistance>> Acesso em 12 de jun. de 2021.

World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>. Acessado em Julho 2021.