

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: REVISÃO

CLEANING VALIDATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

VALIDACIÓN DE LIMPIEZA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA



Revista
Desafios

Artigo Original
Original Article
Artículo Original

Helda Natália Santos Machado¹, Gerlon de Almeida Ribeiro Oliveira^{2,*}, Leandra de Almeida Ribeiro Oliveira¹

¹Instituto Brasil de Ciência e Tecnologia, Curso de Farmácia, Faculdade do Instituto Brasil, Anápolis-GO, Brasil.

²Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.

*Correspondência: Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, CEP: 74.690-900, Goiânia, GO, Brasil.
e-mail gerlonribeiro@gmail.com.

Artigo recebido em 22/01/2022 aprovado em 15/05/2022 publicado em 24/05/2022.

RESUMO

Na história da indústria farmacêutica inúmeros desvios que afetaram a qualidade dos medicamentos deram-se devido às contaminações cruzadas. A fim de evitar as contaminações, as Boas Práticas de Fabricação, descritas na RDC 301/2019 da ANVISA, exigem documentação de todos os processos de produção de medicamentos, com a definição prévia dos procedimentos. A validação de limpeza pode ser definida como uma evidência documentada que garante a eficácia do procedimento de limpeza realizado nos equipamentos, demonstrando que o produto fabricado após o processo de limpeza não está contaminado por resíduos. O objetivo deste trabalho foi descrever, por meio de uma revisão bibliográfica, a importância da validação de limpeza de equipamentos e a forma como isso é feito em equipamentos da indústria farmacêutica. Para tanto, foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados Periódicos Capes, Scielo e Google Acadêmico, usando os seguintes termos de busca: “validação de limpeza”, “processo de limpeza”, “qualidade na indústria farmacêutica”, “validação”, “qualidade de medicamentos” e “contaminação cruzada”, e suas correspondentes em inglês. As análises realizadas após um procedimento de limpeza bem executado, devem apresentar resultados dentro dos limites aceitáveis, para se garantir que a limpeza é suficiente e que, portanto, o medicamento seja produzido com segurança e qualidade.

Palavras-chave: Contaminação cruzada; metodologia analítica; validação analítica.

ABSTRACT

In the history of the pharmaceutical industry, numerous deviations that affected the quality of medicines were due to cross-contamination. In order to avoid contamination, the Good Manufacturing Practices, described in RDC 301/2019 (in Brazilian legislation), require documentation of all drug production processes. Cleaning validation can be defined as documented evidence that guarantees the effectiveness of the cleaning procedure performed on the equipment, demonstrating that the product manufactured after the cleaning process is not contaminated by residues. The objective of this work was to describe, through a literature review, the importance of validating equipment cleaning and how this is done in pharmaceutical industry equipment. For this, bibliographic research was carried out in the databases “Periódicos Capes”, Scielo and Google Scholar, using the following search terms: “cleaning validation”, “cleaning process”, “quality in the pharmaceutical industry”, “validation”, “drug quality” and “cross-contamination”, in both Portuguese and English languages. The analyzes performed after a well-executed cleaning procedure must present results within acceptable limits to ensure that the cleaning is sufficient and that, therefore, the drug is produced with safety and quality.

Keywords: Cross contamination; analytical methodology.

RESUMEN

En la historia de la industria farmacéutica, numerosas desviaciones que afectaron la calidad de los medicamentos se debieron a la contaminación cruzada. Para evitar la contaminación, las Buenas Prácticas de Fabricación, descritas en la RDC 301/2019 (en la legislación brasileña), exigen la documentación de todos los procesos de producción de medicamentos, con la definición previa de los procedimientos. La validación de limpieza se puede definir como evidencia documentada que garantiza la efectividad del procedimiento de limpieza realizado en el equipo, demostrando que el producto fabricado después del proceso de limpieza no está contaminado por residuos. El objetivo de este trabajo fue describir, mediante una revisión bibliográfica, la importancia de validar la limpieza de los equipos y cómo se realiza esta en los equipos de la industria farmacéutica. Por ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Periódicos Capes, Scielo y Google Scholar, utilizando los siguientes términos de búsqueda (en portugués): “validación de limpieza”, “proceso de limpieza”, “calidad en la industria farmacéutica”, “validación”, “calidad de medicamento”, y “cross-contamination”, y sus equivalentes en inglés. Los análisis realizados después de un procedimiento de limpieza bien ejecutado deben presentar resultados dentro de límites aceptables, para garantizar que la limpieza sea suficiente y que, por lo tanto, el medicamento se produzca con seguridad y calidad.

Descriptores: Contaminación cruzada; metodología analítica.

INTRODUÇÃO

Na história da indústria farmacêutica inúmeros desvios que afetaram a qualidade do produto deram-se devido as contaminações cruzadas (TAVARES et al., 2018). A contaminação cruzada é definida como contaminação de determinada matéria-prima/produto por outra matéria-prima/produto durante o processo de produção (BRASIL, 2019).

A contaminação cruzada tem sido uma das maiores preocupações na indústria farmacêutica, pois essa contaminação pode causar alterações na ação farmacológica dos medicamentos, tornando-os tóxicos ou inativos (ANDRADE, 2012). Quando uma substância não desejada e não informada é introduzida de maneira inadequada ao medicamento, a vida do paciente estará em risco (RAMIRES; NOBREGA, 2014).

Na literatura encontramos vários relatos sobre os efeitos causados pela contaminação cruzada, nas quais as investigações concluíram que o desvio ocorreu após falha no procedimento de limpeza. Um caso clássico que pode ser citado foi notificado nos Estados Unidos em 1958, quando crianças entre cinco e dez anos estavam recebendo tratamento com

vitaminas e houve aparecimento de mamas e outras características relacionadas a alteração por hormônios. A investigação concluiu que as vitaminas estavam contaminadas com estrógenos, já que na indústria eram produzidos produtos hormonais e vitamínicos, mostrando uma limpeza não eficiente (RAMIRES; NOBREGA, 2014).

Em 2011, foi notificado um caso de limpeza ineficiente, resultando em recolhimento de medicamentos produzidos por uma empresa multinacional de grande porte em alguns países incluindo o Brasil (OLIVEIRA, 2011). Por fim, mais um exemplo que pode ser mencionado, é o fato que ocorreu em Goiás com o medicamento sulfato de bário, usado como contraste para exames de imagem, contaminado com carbonato de bário, o que resultou em vinte pacientes mortos (SIMONI; TUBINO, 2007).

Desse modo, observa-se a importância em se realizar de forma correta e eficiente o processo de limpeza de equipamentos industriais, uma vez que a limpeza adequada evita contaminações e garante a qualidade do medicamento. A validação de limpeza é um processo indispensável na indústria farmacêutica, por isso a importância em abordar esse assunto.

O objetivo deste trabalho é descrever, por meio de uma revisão bibliográfica, a importância da validação de limpeza de equipamentos e a forma como se realiza o processo de validação de limpeza de equipamentos na indústria farmacêutica, ressaltando os principais tipos de limpeza de equipamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuado o levantamento bibliográfico nas bases de dados Periódicos Capes, Scielo e Google Acadêmico. Nesses levantamentos foram usados termos como: “Validação de limpeza”, “Processo de limpeza”, “Qualidade na indústria farmacêutica”, “Validação”, “Qualidade de medicamentos” e “Contaminação cruzada”, e suas correspondentes em inglês “cleaning validation”, “cleaning processes”, “quality in the pharmaceutical industry”, “validation”, “quality of drugs” e “cross-contamination”. Os artigos selecionados foram publicados entre 2000 a janeiro de 2022 em periódicos nacionais e internacionais. Foram selecionados artigos escritos em inglês e português.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

As Boas Práticas de Fabricação (BPF's) descritas na RDC 301/2019 da ANVISA, referem-se à parte do Gerenciamento de Qualidade que visa assegurar que os produtos são consistentemente produzidos e controlados por padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário. Desse modo, garante a diminuição dos riscos inerentes à quaisquer processos de produção, desde que seja cumprido todos os requisitos definidos nas BPF's (BRASIL, 2019).

As BPF's exigem a documentação de todos os processos de produção de medicamentos, com a necessidade prévia de definir procedimentos e revisão sistemática desses documentos. Sendo necessário a realização de validações e qualificações para garantir

o cumprimento das exigências descritas nas BPF's (ARAÚJO, 2014).

O processo de limpeza é descrito nas BPF como ponto crítico para a qualidade do produto, dessa maneira um programa de higienização deve ser elaborado e seguido para que todas as possíveis fontes de contaminação sejam eliminadas no processo de limpeza (BRASIL, 2019).

Um processo de limpeza bem elaborado e realizado de maneira correta evita a contaminação dos produtos por substâncias indesejáveis, ou ainda que os medicamentos sofram alterações que possam colocar a vida do consumidor em risco. A limpeza é uma atividade essencial dentro da indústria farmacêutica, por isso a necessidade de ser controlada. O controle definido nas Boas Práticas de Fabricação se faz por meio das validações, as quais proporcionam segurança para a saúde do paciente, garantia da qualidade do produto e eficácia do tratamento oferecido (ARAÚJO, 2014).

TIPOS DE CONTAMINANTES

Os tipos de contaminação abordados no estudo de validação de limpeza são: contaminação cruzada, contaminação por outros produtos (agentes de limpeza) e contaminação microbiológica (PRABU; SURIYAPRAKASH, 2010).

A contaminação cruzada geralmente ocorre quando se encontram resíduos de ativo acima do limite especificado no produto subsequente. Já a contaminação gerada por outros produtos refere-se a resíduos gerados de manutenção ou agentes utilizados durante a limpeza do equipamento, esses contaminantes podem resultar em intoxicação e/ou até alteração da atividade farmacológica. A contaminação microbiológica é causada por material estranho podendo ser de origem bacteriana ou não. Pode ocorrer devido à ineficiência na finalização do procedimento de limpeza, tempo insuficiente de secagem ou outros

fatores que favoreçam o crescimento de microrganismos (MURTHY; CHITRA, 2013).

TIPOS DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS

Existe um tipo de limpeza adequado para cada substância utilizada na indústria farmacêutica. Todas as substâncias são avaliadas para que o tipo de limpeza seja definido da melhor maneira, correlacionando os resíduos do produto que foi produzido com o produto que será produzido posteriormente, tendo como finalidade evitar o risco de contaminação cruzada (REMTULA, 2015).

Os tipos de limpeza mais utilizados são: limpeza manual, limpeza semiautomática e automática. A limpeza manual é executada de forma básica, sendo realizada diretamente por operador treinado e utilizando materiais manuais e agentes de limpeza. A limpeza semiautomática, baseia-se na remoção de peças para serem limpas antes da limpeza automatizada. Já a limpeza automática, utiliza-se somente a automação, com controle de sistema padronizado de ciclos (PORTO, 2015).

Para que esses tipos de limpeza possam ser praticados de maneira padronizada, podemos aplicar os seguintes métodos:

- Limpeza no local (*Cleaning in-place* – CIP): normalmente realizada automaticamente, consiste na limpeza sem desmontagem por completo do equipamento, na maioria das vezes, o equipamento é conectado ao ponto de CIP, onde ocorrerá o processo;
- Limpeza fora do local (*Cleaning out-place* – COP): o equipamento é retirado do local de operação e levado para salas de limpeza, onde serão limpos;
- Esterilização no local (*Sterilizing in-place* – SIP): processo de esterilização realizado após o CIP, geralmente é efetuada no local de instalação do mesmo;

- Lavagem no local (*Washing in-place* – WIP): limpeza fundamentada na lavagem no seu local, com recurso de técnicas automáticas e manuais.

O processo de limpeza é um dos processos mais importantes na indústria, pois quaisquer resíduos de produção anterior (sejam de matérias-primas, produtos inacabados ou produtos finais transferidos para o próximo produto, resulta em um medicamento inseguro quanto ao uso (ANVISA, 2013).

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Um dos principais requisitos para o registro de um produto farmacêutico são as validações. A validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema real, consistentemente, leva aos resultados esperados. Sendo parte essencial das BPF's, os estudos devem ser conduzidos conforme protocolos pré-definidos e aprovados, uma exigência também para procedimentos de limpeza, métodos analíticos e sistemas (RAMIRES; NOBREGA, 2014).

A validação de limpeza pode ser definida como uma evidência documentada que garante a eficácia do procedimento de limpeza realizado nos equipamentos, demonstrando que o produto fabricado após o processo de limpeza não está contaminado por resíduos (SUBRINHO, 2014). A Validação de limpeza tem a finalidade de assegurar que não ocorrerá contaminação. Para isso, precisa-se desenvolver, validar e documentar todo o processo de limpeza na forma de Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e os operadores devem ser treinados, afim de evitar erros (BRASIL, 2019).

A existência de um procedimento de limpeza é uma etapa importante na verificação dos dados para iniciar o estudo de validação de limpeza. No procedimento deve ser descrito detalhadamente todos

os passos, por etapas, para a realização da atividade (SUBRINHO, 2014). O procedimento de limpeza deve ser elaborado através da avaliação dos fatores abaixo:

- Tipo de equipamento;
- Excipientes utilizados na formulação;
- Solubilidade;
- Pontos críticos observados no processo de limpeza;
- Forma farmacêutica;
- Agentes de limpeza disponíveis avaliando eficácia, segurança, toxicidade, capacidade de desinfecção, econômicos, passíveis de quantificação;
- Tempo suficiente para a completa remoção de contaminantes;
- Temperaturas adequadas;
- Secagem eficiente;
- Mecanismos de limpeza;
- Grau de limpeza;
- Condições seguras de produção;
- Qualidade da água e solventes;
- Fatores ambientais e de recursos existentes;
- Utilização de materiais e equipamentos auxiliares.

O procedimento de limpeza deverá ser padronizado e disponível em locais de fácil acesso para que o operador responsável pela limpeza consulte as instruções durante todo o processo de execução da atividade (ANDRADE, 2012). Importante salientar a necessidade de treinamento do colaborador para a realização deste processo.

Na validação considera-se situações críticas ou piores casos entre os produtos ou processos representativos para um grupo similar (PORTO, 2015). De acordo com o ICH Q7A, se várias substâncias ativas ou excipientes são processados em um equipamento e este equipamento é limpo pelo

mesmo procedimento, pode-se selecionar apenas um, como crítico, para validação de limpeza.

DEFINIÇÃO DO PIOR CASO

Determina-se o pior caso, a partir de uma lógica em que o procedimento do produto de maior dificuldade de limpeza seja eficiente para todos os demais. O pior caso é constituído pelo contaminante (produto manipulado previamente na respectiva linha de produção e que poderia vir a contaminar o subsequente) e subsequente (produto produzido após o contaminante (BRASIL, 2006).

Uma estratégia bem elaborada é essencial para que a validação de limpeza se torne possível. A escolha do produto pior caso deve reunir combinações possíveis entre contaminantes e subsequentes. A principal propriedade para essa escolha é a solubilidade, porém as seguintes propriedades devem ser consideradas: maior dificuldade de limpeza, maior toxicidade e menor dose terapêutica (BRASIL, 2006).

O produto candidato a subsequente é aquele que apresenta o menor resultado para a razão calculada entre o menor tamanho do lote e a maior dose terapêutica.

Dessa forma, pode-se agregar piores casos possíveis e esboçar um estudo robusto que aceite inclusão ou alterações antes avaliadas, sem a necessidade de uma nova validação (SUBRINHO, 2014).

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Para determinar se o processo de limpeza é eficaz, é necessário estabelecer os limites de aceitação dos resíduos de ativos farmacêuticos e de agentes de limpeza. Os critérios usados em sua maioria são: equipamento visualmente limpo, milésima parte da dose mínima diário do princípio ativo presente na dose diária máxima do produto subsequente (0,1% da dose limite) e no máximo dez partes por milhão do produto

a ser removido estejam presentes no próximo produto (10 ppm) (OLIVEIRA, 2011).

Os resíduos de ativo e de agentes de limpeza são os mais preocupantes, os dados toxicológicos e terapêuticos são utilizados para a determinação de seus respectivos limites aceitáveis (ANVISA, 2013). Os limites para a avaliação microbiológica são calculados de acordo com as diferentes classes das áreas de fabricação (OLIVEIRA, 2011).

Deve-se realizar uma amostragem capaz de recuperar as substâncias presentes na superfície amostrada e a técnica de amostragem deve ser escolhida conforme as características de cada resíduo (ARAÚJO, 2014). As técnicas determinadas para amostragem dos resíduos podem ser por *swabs*, rinsagem, amostragem por solventes, por produtos ou placebo. A escolha da técnica a ser utilizada depende de fatores como: características gerais do equipamento, formulação e características dos agentes de limpeza. Independentemente da técnica escolhida os níveis de recuperação deverão ser verificados, assim como a reprodutibilidade e exatidão juntamente com o método analítico adotado (OLIVEIRA, 2011).

METODOLOGIAS ANALÍTICAS EMPREGADAS

Alguns métodos são utilizados para a análise dos testes de validação de limpeza, como condutividade, pH, carbono orgânico total – COT (métodos inespecíficos), espectrofotometria em infravermelho, absorção atômica e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE, ou HPLC, na sigla inglesa). A CLAE é a técnica mais usada nas operações de validação de limpeza (OLIVEIRA, 2011).

A CLAE é um método de análise que utiliza uma fase estacionária e uma fase móvel com a finalidade de separar, identificar e quantificar a substância de interesse. A fase estacionária é composta por colunas preenchidas por substâncias que suportam

altas pressões (FÁZIO, 2005). A CLAE possibilita identificar com maior especificidade, além de quantificar o ativo desejado na presença de outros interferentes (ARAÚJO, 2014).

Na literatura, encontram-se alguns exemplos de sua utilização para validação de métodos para análise em resíduos, como o estudo de Klinkenberg et al. (2003) que validaram a análise de resíduos da substância anlodipino por meio de CLAE e obtiveram ótimos resultados para essa metodologia. Volosov et al. (2002) também desenvolveram uma metodologia de quantificação de antirretrovirais por meio de CLAE e os resultados mostraram precisão e exatidão (FÁZIO, 2005).

PARÂMETROS PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO

A metodologia analítica empregada para quantificar o resíduo deve ser validada por meio de estudos para certificar que o método atenda todas as exigências, obtendo resultados confiáveis (RAMIRES; NOBREGA, 2014). Os requisitos básicos para a utilização dos métodos são: capacidade de detectar a substância em níveis consistentes ao critério de aceitação e capacidade de detectar a substância na presença de outros materiais presentes na amostra (ANVISA, 2013).

A validação analítica deve garantir através de estudos que o método utilizado atenda aos requisitos analíticos, assegurando confiança nos resultados. Desse modo, deve-se avaliar os seguintes parâmetros: seletividade, linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e intervalo de trabalho (BRITO et al., 2003).

A seletividade refere-se à capacidade de identificar a substância de interesse na presença de interferentes como, impurezas, produtos de degradação, bem como outros interferentes, esse parâmetro consiste em garantir que o pico seja

realmente da substância de interesse (RIBANI et al., 2004).

A linearidade se fundamenta na capacidade do método de gerar resultados proporcionais dentro de uma faixa de trabalho, os resultados dessa análise devem ser avaliados por metodologia estatística (VALENTINI et al., 2007). O intervalo de trabalho pode ser descrito como à faixa do maior ao menor nível de concentração, devem ser determinados com precisão e exatidão, utilizando a linearidade do método (BRITO, 2003).

A precisão é o grau de proximidade entre os resultados de uma amostra, quando aplicada ao mesmo teste repetidamente. A repetição demonstra o quanto o método apresenta precisão sempre nas mesmas condições (VALENTINI et al., 2007). Esse parâmetro pode ser classificado em três níveis: repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade (RIBANI et al., 2004).

O parâmetro de exatidão representa o nível de uniformidade entre os resultados encontrados da amostra e comparado ao valor verdadeiro. (VALENTINI et al., 2007). Os processos mais aplicados são: materiais de referência, comparação de métodos, ensaios de recuperação e adição padrão (RIBANI et al., 2004).

Outras características que podem ser avaliadas durante os ensaios de validação analítica são o limite de detecção e quantificação. O limite de detecção representa a menor quantidade de um analito presente na amostra que possa ser detectado, porém sem ser necessariamente quantificado. Já o limite de quantificação, é a menor concentração que pode ser medida com precisão e exatidão, devendo ser registradas por meio de condições experimentais declaradas (VALENTINI et al., 2007).

CONCLUSÃO

Esse estudo abordou a necessidade da validação de limpeza de equipamentos durante a rotina de produção de medicamentos, uma vez que um processo de limpeza ineficiente acarretará desvios na qualidade do produto final. Para que um procedimento de limpeza seja avaliado de forma eficaz, os parâmetros críticos devem ser bem definidos, durante a elaboração do planejamento do estudo.

A determinação de resíduos após o processo de limpeza é imprescindível para evitar uma possível contaminação cruzada no produto subsequente. A metodologia analítica empregada para quantificar os resíduos, tem importância fundamental na avaliação do processo de limpeza executado. A CLAE tem sido a técnica analítica mais empregada na análise dos dados para validação de limpeza.

Os resultados encontrados nas análises realizadas após um procedimento de limpeza bem executado, devem apresentar valores dentro dos limites aceitáveis, concluindo que a limpeza é suficiente para todos os próximos produtos produzidos no equipamento. Desta forma, a validação de limpeza é mais uma garantia para que o medicamento seja produzido com segurança e qualidade, conforme os pré-requisitos das boas práticas de fabricação.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **GUIA DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA PARA FARMOQUÍMICAS**. 2013. DISPONÍVEL EM: <[HTTP://PORTAL.ANVISA.GOV.BR/DOCUMENT S/10181/2598226/GUIA%20DE%20VALIDA%C3%A7%C3%A3O%20DE%20LIMPEZA%20PARA%20FARMOQU%C3%ADMICAS.PDF/CC578B7A-9EA3-4115-A6DE-2DB72C1089CC](http://portal.anvisa.gov.br/document/S/10181/2598226/GUIA%20DE%20VALIDA%C3%A7%C3%A3O%20DE%20LIMPEZA%20PARA%20FARMOQU%C3%ADMICAS.PDF/CC578B7A-9EA3-4115-A6DE-2DB72C1089CC)>. ACESSO EM: 19 DE AGOSTO DE 2020.

ANDRADE, S. C. I. **VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS FARMACÊUTICOS**.

124F. DISSERTAÇÃO (MESTRE EM GESTÃO DA QUALIDADE E SEGURANÇA ALIMENTAR) – INSTITUTO POLITÉCNICO DE LEIRIA, ESCOLA SUPERIOR DE TURISMO E TECNOLOGIA DO MAR, PORTUGAL, 2012.

ARAÚJO, E. R. **VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA DETERMINAÇÃO DE RESIDUAL DE DETERGENTE ALCALINO**. 2014. 58 F. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA- BIOQUÍMICA) - UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA, ARARAQUARA, 2014.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **GUIAS RELACIONADOS À GARANTIA DA QUALIDADE**, 2006. DISPONÍVEL EM: <[HTTP://WWW.SGC.GOIAS.GOV.BR/UPLOAD/ARQUIVOS/2012-07/GUIA-GARANTIA-DA-QUALIDADE.PDF](http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-07/guia-garantia-da-qualidade.pdf)>. ACESSO EM: 17 DE OUTUBRO DE 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019. **BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS**. BRASÍLIA, 2019.

BRITO, N. M.; JÚNIOR, O. P. A.; POLESE, L.; RIBEIRO, M. L. **VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS: ESTRATÉGIA E DISCUSSÃO**. **REVISTA PESTICIDAS: R. ECOTOXICOL. E MEIO AMBIENTE**, V.13, P.129-146, 2003.

FÁZIO, T. T. **VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DA ÁREA DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS CONTENDO FÁRMACOS COM ALTA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA**. 140F. DISSERTAÇÃO (MESTRE EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS) – FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2005.

KLINKENBERG, R.; STREEL, B.; CECCATO, A. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD FOR THE DETERMINATION OF AMLODIPINE RESIDUES ON MANUFACTURING EQUIPMENT SURFACES. **JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS**, V.32, P.345-352, 2003.

MURTHY, D. N.; CHITRA K. A REVIEW ARTICLE ON CLEANING VALIDATION.

INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH, V.4, N.9, P.3317– 3327, 2013.

OLIVEIRA, A. T. C. **ESTRATÉGIA PARA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS E AMBIENTE OCUPACIONAL DA ÁREA DE FABRICAÇÃO DE ANTIRRETROVIRAIS**. 135F. DISSERTAÇÃO (MESTRE EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS) – DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, 2011.

PORTO, L. V. F. M. **ESTUDO DO PIOR CASO NA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTO DE PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS DE REAGENTE LIOFILIZADOS**. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA DE CARBONO ORGÂNICO TOTAL. 125 F. DISSERTAÇÃO (MESTRE EM CIÊNCIAS NA ÁREA DE TECNOLOGIA NUCLEAR) – INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, 2015.

PRABU, S. L.; SURIYAPRAKASH, T. N. K. CLEANING VALIDATION AND ITS IMPORTANCE IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY. **PHARMA TIMES**, V.42, N.7, P.21-25, 2010.

RAMIREZ, C. M.; NOBREGA, A. W. DETERMINAÇÃO SIMULTÂNEA DE RESÍDUOS DE ETINILESTRADIOL E GESTODENO EM SUPERFÍCIES DE EQUIPAMENTOS DE PRODUÇÃO. **REVISTA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS BÁSICA E APLICADA**, V.35, N.1, P.97-103, 2014.

REMTULA, S. **VALIDAÇÃO DE TÉCNICAS DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS DE AMOSTRAGEM NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**. 135F. DISSERTAÇÃO (MESTRE EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA) – FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA, UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA, 2015.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. VALIDAÇÃO EM MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS E ELETROFORÉTICOS. **REVISTA QUÍMICA NOVA**, V.27, N.5, P.771-780, 2004.

TUBINO, M.; Simoni, J. A. REFLETINDO SOBRE O CASO CELOBAR®. *Química Nova* [online]. 2007, v. 30, n. 2 [Acessado 4 Maio 2022] , pp. 505-506.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200048>>. Epub 13 Mar 2007. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200048>.

SUBRINHO, F. L. **ESTUDO PRÉVIO PARA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA: PADRONIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO E ADEQUAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE RESÍDUOS DE ZIDOVUDINA.** 2014. 49 F. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA) - UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, JOÃO PESSOA, 2014.

TAVARES, A. S.; PICHATELLI, F. P.; PRADO, M. C. G. B. A IMPORTÂNCIA DA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: REVISÃO DE LITERATURA. **REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR NÚCLEO DO CONHECIMENTO**, V. 02, P. 85-100, 2018.

VALENTINI, S. R.; SOMMER, W. A.; MATIOLI, G. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS. **ARQ MUDI**, V.11, N.2, P.26-31, 2007.

VOLOSOV, A.; ALEXANDER, C.; TING, L.; SOLDIN, S. J. SIMPLE RAPID METHOD FOR QUANTIFICATION OF ANTIRETROVIRALS BY LIQUID CHROMATOGRAPHY – TANDEM MASS SPECTROMETRY. **CLINICAL BIOCHEMISTRY**, V.35, P.99-103, 2002.