



DEGRADAÇÃO DE ATIVOS EM EFLUENTES
FARMACÊUTICOS COMO PRÉ-TRATAMENTO AO
PROCESSO BIOLÓGICO

Ana Carolina Schiavo Thompson de Paula

Projeto de Conclusão de Curso

Orientadora

Prof. Juacyara Carbonelli Campos, D.Sc

Março de 2022

DEGRADAÇÃO DE ATIVOS EM EFLUENTES FARMACÊUTICOS COMO PRÉ-TRATAMENTO AO PROCESSO BIOLÓGICO

Ana Carolina Schiavo Thompson de Paula

Projeto de conclusão de curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Química.

Aprovado por:

Chaline Detoni

Alyne Moraes Costa

Orientado por:

Prof. Juacyara Carbonelli Campos

ÍNDICE

1. Introdução.....	01
1.1. Objetivo Geral	02
1.2. Objetivos Específicos	02
2. Revisão Bibliográfica	03
2.1. Histórico da indústria farmacêutica no Brasil	03
2.2. Medicamentos de uso tópico.....	06
2.3. Valerato de betametasona	08
2.4. Propionato de clobetasol	10
2.5. Propionato de fluticasona	11
2.6. Processo de fabricação de cremes e pomadas	13
2.7. Processo de limpeza de equipamentos	15
2.8. Efluentes de indústrias farmacêuticas	18
2.9. Tratamentos de efluentes	19
3. Materiais e Métodos	26
3.1. Efluente gerado no processo de CIP	27
3.2. Padrão de propionato de clobetasol, propionato de fluticasona, valerato de betametasona	28
3.3. Quantificação de ativos farmacêuticos em solução	29
3.3.1. Propionato de Fluticasona	29
3.3.2. Propionato de Clobetasol	29
3.3.3. 17-Valerato de Betamesona	30
3.4. Degradação forçada dos ativos farmacêuticos em bancada	30
3.4.1. Degradação da amostra B.1	31
3.4.2. Degradação da amostra B.2.	32
3.4.3. Degradação da amostra B.3.	32
3.5. Degradação em lodo ativado	33
3.5.1. Teste respirométrico comparativo entre o CIP atual e o CIP degradativo proposto	33
3.5.2. Teste respirométrico comparativo entre a solução com propionato de clobetasol não degradada e a solução com propionato de clobetasol degradada	35
3.5.3. Teste respirométrico com solução de Divostar Quattro	36
4. Resultados	38
4.1. Resultados dos testes degradativos em bancada	38
4.1.1. Propionato de fluticasona	39
4.1.2. Propionato de clobetasol	40
4.1.3. Valerato de Betametasona	40
4.2. Resultados dos testes respirométricos	42
5. Discussão	47
6. Conclusões e Sugestões	50
7. Referências Bibliográficas	52
8. Anexos	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular do 17-valerato de betametasona	08
Figura 2: Degradação de 17-valerato de betametasona à álcool de betametasona com 21-valerato de betametasona como intermediário	09
Figura 3: Perfil da taxa de degradação do 17-valerato de betametasona em comparação com o pH	10
Figura 4: Estrutura molecular do propionato de clobetasol	10
Figura 5: Degradação do propionato de clobetasol formando clobetasol e ácido propiônico	11
Figura 6: Estrutura química do propionato de fluticasona	12
Figura 7: Produtos de degradação do propionato de fluticasona	12
Figura 8: Processo convencional de lodo ativado	21
Figura 9: Esquema de biorreator com membranas	23
Figura 10: Taxa de reação de degradação em lodo ativado da betametasona e do valerato de betametasona	25
Figura 11: Detergente Divostar Quattro da fabricante Diversey Brasil Indústria Química LTDA	28
Figura 12: Fluxograma dos testes de degradação em bancada para as amostras B.1, B.2 e B.3.	31
Figura 13: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de CIP atual	43
Figura 14: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de CIP degradativo	43
Figura 15: Resultados do consumo de oxigênio do efluente da estação de tratamento em conjunto com a amostra de CIP atual	44
Figura 16: Resultados do consumo de oxigênio do efluente da estação de tratamento em conjunto com a amostra de CIP degradativo	44
Figura 17: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de solução de propionato de clobetasol não degradada	45
Figura 18: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de solução de propionato de clobetasol degradada	46

Figura 19: Resultados do consumo de oxigênio da solução de Divostar Quattro.....	46
Figura 20: Apresentação das etapas do CIP atual e do CIP proposto	47

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Concentração de ativos nas amostras A.1, A.2 e A.3.38

Tabela 2. Porcentagem de degradação dos ativos após testes em bancada41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIP – *Cleaning in Place*

CODETEC - Companhia de Desenvolvimento Tecnológico

DBO - Demanda bioquímica de oxigênio

DQO - Demanda química de oxigênio

ETE - Estação de tratamento de efluente

FDA - *Federal Drug Administration*

LQ – Limite de quantificação

MBR - Biorreatores com membranas

OMS – Organização Mundial da Saúde

PIG - Sistema de lavagem por arraste

POA - Processos oxidativos avançados

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

RENAME - Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais

TCO – Taxa De Consumo De Oxigênio

WIP - *Washing in place*

WOP - *Washing out place*

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica no Brasil iniciou tardiamente quando em comparação com os demais países. Esse motivo em conjunto com as regulamentações, programas e subsídio, contribuíram para as multinacionais estivessem presentes no país. Porém, as áreas de fabricação de matérias primas e pesquisa e desenvolvimento ficaram localizadas nos países de origem dessas indústrias. De forma que, as unidades no Brasil apresentavam as atividades menos complexas e mais voltadas para fabricação do medicamento e finalização do produto final (Fiocruz, 2018).

Os medicamentos podem ser classificados quanto sua forma farmacêutica, podendo ser líquidos como xaropes, semissólidos como creme e pomada, e sólidos como comprimidos. Dentre os semissólidos, as pomadas possuem uma base oleosa onde o princípio ativo fica dissolvido. Já os cremes são emulsões com fase oleosa e fase aquosa. Além disso, os ativos ficam dissolvidos em uma das fases (Venturini, 2012). Geralmente, os ativos utilizados nesses tipos de medicamentos são antibióticos e anti-inflamatórios. Dentro da classe de anti-inflamatórios, existem os corticosteroides que são hormônios que são derivados do colesterol. Assim, a estrutura molecular é semelhante a estrutura do colesterol, o que acarreta para que esses princípios ativos sejam apolares e insolúveis em água (Santos, 2021).

Rotineiramente, após as fabricações, são realizados processos de limpeza dos equipamentos, utensílios e a estrutura física do ambiente fabril. Estes processos geram efluentes industriais com características dependentes dos medicamentos fabricados (Rocha, 2018). Para o tratamento desses efluentes, geralmente, as indústrias farmacêuticas possuem estações de tratamento com processo primário para remoção de sólidos e correção de pH e, processo secundário para biodegradação da matéria orgânica (Piveli, 2012).

Apesar desses processos, caso o efluente gerado possua ativos ou componentes com características recalcitrantes, é possível que os processos primário e secundário de tratamento, em uma estação de tratamento de efluentes, não sejam suficientes para degradação ou remoção completa dos

compostos. Embora as legislações brasileiras não contemplem regulamentações quanto a concentração de fármacos no efluente tratado, caso estes sejam lançados em corpos hídricos, mesmo que em pequenas quantidades, pode ocorrer impacto ambiental, uma vez que podem estar apresentando atividade farmacológica (Rocha, 2018).

Assim, pelas consequências ambientais, esse trabalho tem o intuito de avaliar formas de pré-tratamentos de efluentes contendo os corticosteroides propionato de clobetasol, propionato de fluticasona e valerato de betametasona, quando combinados com o tratamento biológico.

1.1. Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral avaliar a viabilidade técnica de rotas de tratamento para os princípios ativos farmacêuticos propionato de clobetasol, propionato de fluticasona e valerato de betametasona através da degradação química (por meio da limpeza *Cleaning in Place* – CIP) e avaliar o impacto no sistema de lodo ativado da estação de tratamento de efluentes com o intuito de reduzir o lançamento de compostos com atividade farmacológica em corpos hídricos.

1.2. Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Avaliar em escala laboratorial as rotas de degradação química dos princípios ativos propionato de clobetasol, propionato de fluticasona e valerato de betametasona;
- Avaliar a eficiência do tratamento utilizando a rota proposta;
- Comparar o tratamento proposto com o tratamento atual realizado pela empresa farmacêutica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Histórico da indústria farmacêutica no Brasil

Não é possível definir com exatidão em que momento foi iniciado o uso de itens com atividade medicinal no Brasil, uma vez que os povos indígenas já possuíam conhecimentos milenares sobre o uso de plantas para esse fim. Porém, em 1549, com a chegada de Jesuítas no território brasileiro, também foram inseridos os medicamentos portugueses através dos boticários (Fiocruz, 2018).

Com a segunda revolução industrial em 1850, observou-se o surgimento da maioria das indústrias farmacêuticas no mundo, marcando a substituição de medicamentos naturais por sintéticos. Porém, o Brasil se mostrava defasado em comparação os demais países que acompanharam as transformações advindas da revolução industrial. De forma que, apenas na década de 90, com a reforma na saúde pública realizada por Oswaldo Cruz, surgiu a Fundação Oswaldo Cruz para eliminar a epidemia de peste bubônica e febre amarela no Rio de Janeiro. Nesta mesma época, surgiu o Instituto Butantan para erradicar a peste bubônica no porto de Santos (Fiocruz, 2018).

No Brasil, acredita-se que a indústria farmacêutica teve início em 1930 utilizando substâncias de origem animal e vegetal, estando defasada em comparação com o cenário mundial que estava voltado para substâncias extraídas de produtos naturais ou originadas através de sínteses químicas. Além disso, os países que sediaram as pioneiras do ramo farmacêutico também despendiam de grandes investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento, criando produtos inovadores que só chegavam ao Brasil através de importação (Prado, 2011).

Porém, com a Segunda Guerra Mundial que ocorreu durante o período de 1939 a 1945, houve um crescimento da produção nacional devido à dificuldade de importação e ao fato de alguns dos maiores produtores mundiais, como a Alemanha e os Estados Unidos, estarem participando ativamente dos confrontos. Após esse período, algumas empresas estrangeiras criaram acordos com as nacionais para produzir no Brasil. Porém, as indústrias nacionais ainda estavam defasadas em relação às demais e, por uma estratégia dos países detentores de tecnologia e conhecimento, esses acordos contemplavam apenas partes simples dos processos produtivos, de forma que as áreas de Pesquisa e

Desenvolvimento e processos mais complexos continuaram em seus países de origem (Prado, 2011).

Ainda no período pós-guerra, houve a suspensão das legislações de patente de medicamentos em 1949, o que desencorajou ainda mais o investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) no Brasil. Por outro lado, esse cenário foi favorável para que os medicamento similares entrassem no mercado nacional a partir de 1960, de forma que os nossos laboratórios copiassem os medicamentos considerados inovadores. Na década seguinte, foram criados programas governamentais com o intuito de disponibilizar medicamentos à população de baixa renda. Ainda, também foi criada como uma estratégia da política de medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS), a Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (RENAME), visando padronizar os medicamentos utilizados em hospitais e diminuir custos (Prado, 2011).

Já na década de 1980, a economia brasileira enfrentava problemas com a estagnação de investimentos, redução das taxas de crescimento, inflação e dívida externa. Por esse motivo, houve a necessidade de diminuir a importação e aumentar a produção nacional. Assim, surgiu em 04 de outubro de 1984 a Portaria Interministerial que determinava elevados impostos de importação a produtos que também eram produzidos no Brasil. Também, visando incentivar a produção de fármacos no Brasil, foram criados programas destinados à capacitação e produção interna de princípios ativos, e a Companhia de Desenvolvimento Tecnológico (CODETEC) voltou suas atividades para o desenvolvimento de rotas e processos de síntese química de fármacos (Prado, 2011).

Durante o período de 1982 a 1988, houve um aumento de cerca de 99% da produção brasileira, atendendo em torno de 70% do mercado nacional. Por sua vez, a importação reduziu cerca de 10%, visto que a produção interna era focada em princípios ativos de baixo valor agregado, dos quais as empresas pioneiras já tinham domínio. Esse período também foi marcado pelo encerramento das atividades da CODETEC (Prado, 2011).

Na década seguinte, o país encontrava-se em um cenário de abertura comercial e financeira, privatização e estabilidade monetária. Especificamente para o setor

farmacêutico, houve a eliminação do controle de preços, legislação de patentes para produtos farmacêuticos, fim dos incentivos à essas indústrias e inserção de genéricos. Com a abertura comercial e a valorização da moeda com o plano Real, era esperado que houvesse um aumento na importação com preços baixos, acirrando a concorrência nesse setor e, conseqüentemente, diminuindo ainda mais os custos e preços. Por sua vez, os produtos nacionais com preços mais baixos, seriam mais atrativos causando um aumento na exportação. Porém, na realidade, houve sim um crescimento na importação, mas, sem controle de preços, de modo que não houve uma queda de preços e nem o aumento das exportações como era esperado. Assim, as indústrias farmacêuticas nacionais que já estavam defasadas economicamente e tecnologicamente, tornaram-se ainda mais dependentes das indústrias estrangeiras (Prado, 2011).

A nova Lei de Patentes, que compreendia fármacos, entrou em vigência em 1997, sendo interessante para os laboratórios transnacionais que detinham a tecnologia de produtos inovadores e não interessante para os laboratórios nacionais que desejavam imitar os produtos inovadores. Por conseqüência, as empresas transnacionais aumentaram seu investimento na indústria brasileira, instalando unidades produtivas no país e até substituindo plantas de pequeno porte presentes em outros países da América Latina por plantas brasileiras. Porém, apesar do avanço em investimentos, as fábricas brasileiras ainda não executavam as etapas mais complexas de pesquisa e produção, concentrando seus esforços em publicidade e distribuição (Prado, 2011).

Em 2019, o mercado brasileiro atingiu 69,04 bilhões de reais, o que equivale a 2% do mercado mundial. Além disso, foi o 7º maior mercado em faturamento no mundo e o maior na América Latina (Sindusfarma, 2020).

Atualmente, o setor no Brasil é constituído por: Multinacionais em que as plantas brasileiras realizam processos menos complexos; nacionais com baixa capacidade de inovação e empresas de biotecnologia. Porém, as empresas nacionais passaram a investir em pesquisa e desenvolvimento, principalmente em medicamentos biotecnológicos, biossimilares e fitoterápicos, que são classes de medicamentos ainda não tão exploradas como as demais. Como resultado, há um crescimento expressivo dessas empresas (Fiocruz, 2018).

Desse montante, 41% das indústrias são originárias de outros países e o restante (59%) são nacionais. Em relação ao faturamento, as indústrias multinacionais dominam 51,6% do mercado com 34% em unidades vendidas. Enquanto as nacionais são responsáveis por 48,4% do mercado com 66% em unidades vendidas (Sindusfarma, 2020). Esses dados demonstram que parte significativa do faturamento das indústrias nacionais ainda está ligada a venda de medicamentos genéricos ou de baixo valor agregado.

Entre 2015 e 2019, a quantidade comercializada de medicamentos biológicos cresceu 51,7%, enquanto a quantidade comercializada de medicamentos similares decresceu 6,5%. Por fim, a quantidade comercializada de medicamentos genéricos cresceu 13,3% neste mesmo período (ANVISA, 2021).

2.2. Medicamentos de uso tópico

Os medicamentos podem ser classificados quanto a sua forma farmacêutica, que é o estado final no medicamento após ser processado. Esse estado final pode influenciar no modo de administrar, na proteção e na atividade terapêutica do medicamento. É importante pontuar que ao estar em sua forma final, o medicamento não é apenas composto pelo princípio ativo que realiza a atividade farmacológica, mas sim por outros componentes que são utilizados para simplesmente compor a estrutura do medicamento ou também para melhorar a atividade farmacêutica do ativo durante o uso (Venturi, 2012).

As formas farmacêuticas mais comuns são: sólidos como comprimidos e cápsulas; líquidos como xaropes, injetáveis e gotas; e semissólidos como pomadas, cremes e géis. Especificamente em relação aos semissólidos, os medicamentos podem ser classificados como pomadas, cremes, géis, pastas e emplastos (Venturi, 2012).

As pomadas têm aspecto homogêneo e podem ser aplicadas na pele ou em mucosas (bucal, vaginal ou oftalmológica), para promover atividade farmacológica no local de aplicação ou por absorção cutânea. Por possuírem uma base oleosa, apresentam ação emoliente e protetora, tendo uma boa aderência ao local de aplicação, mas com absorção pela pele mais lenta que cremes. Assim, são indicadas para tratamentos em que se busca a hidratação e

proteção do local. Porém, não são indicadas em lesões abertas e com processos inflamatórios, por obstruir a ferida. Ainda, as pomadas podem ser hidrofóbicas (apresentarem baixa absorção de água e geralmente utilizam como base a vaselina e parafina); absorventes de água (possuem uma base “gordurosa” como as pomadas hidrofóbicas, porém, também incorpora emulsificantes como álcoois de lanolina, ésteres de sorbitano e monoglicerídeos); e hidrofílicas (a base é solúvel em água, como por exemplo, o propilenoglicol) (Venturi, 2012).

Os cremes são constituídos de emulsões com parte aquosa e parte oleosa, em que o princípio ativo está dissolvido em uma das fases. Em comparação com as pomadas, são mais rapidamente absorvidos e apresentam atividade mais intensa. Além disso, a aplicação de cremes na pele é mais fácil, de forma que estes são indicados para uso em partes mais amplas (Farmacêutico Digital, 2020).

Por sua vez, os géis são dispersões de partículas inorgânicas ou moléculas orgânicas em líquido, em que são adicionados agentes gelificantes para proporcionar viscosidade. Estes podem ser divididos em hidrofóbico, onde geralmente, a estrutura é composta por parafina líquida com compostos polietilênicos; e hidrofílicos, em que a estrutura, na maioria dos casos, é composta por água, glicerina e propilenoglicol gelificados (Venturi, 2012).

Já as pastas possuem atividade na superfície da pele (epiderme), por possuírem atividade farmacológica inferior que os demais medicamentos semissólidos. Podem ser compostos por uma estrutura hidrofílica (utilizando gelatina glicerinada, pectina, entre outros) ou por uma estrutura oleosa (utilizando vaselina, parafina, ceras, entre outros) (Venturi, 2012). Além disso, apresentam uma maior porcentagem de sólidos, proporcionando uma maior viscosidade que os demais (Farmacêutico Digital, 2020). Por fim, os emplastos são medicamentos com uma base adesiva com princípios ativos, que ao entrar em contato com a pele, o medicamento amolece (Venturi, 2012).

A seguir são descritos os princípios ativos de uso tópico que serão abordados no presente trabalho.

2.3. Valerato de betametasona

O valerato de betametasona é um glicocorticoide sintético, ou seja, hormônio esteroide que atua como anti-inflamatório (Bavaresco et al, 2005). Os glicocorticoides atualmente utilizados foram sintetizados com base no cortisol, para potencializar a atividade farmacológica e diminuir os efeitos colaterais. Por sua vez, o cortisol é derivado do colesterol e usualmente gerado pela glândula suprarrenal (Santos, 2021).

Dessa forma, a estrutura molecular do valerato de betametasona é semelhante a estrutura do cortisol e do colesterol. Na Figura 1, é possível verificar que a molécula possui 4 anéis e, também, a função éster.

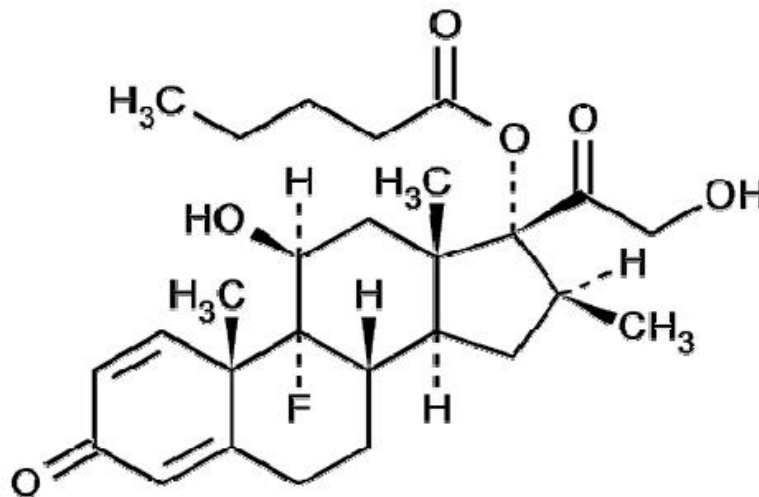


Figura 1 – Estrutura molecular do 17-valerato de betametasona. Fonte: Evangelista, 2010.

Devido à estrutura molecular, a degradação dessa molécula ocorre, expressivamente, por oxidação ou hidrólise, que podem ser influenciados por temperatura, pH, polaridade do solvente e conteúdo de oxigênio (Khattak et al, 2012).

De acordo com o estudo de Khattak et al (2012), os produtos predominantes da degradação do 17-valerato de betametasona são: o 21-valerato de betametasona e o álcool de betametasona. Essa degradação ocorre a partir de 40°C, através da migração do grupo éster do carbono 17 para o carbono 21 e,

em seguida, a hidrólise do 21-valerato de betametasona em álcool de betametasona (Figura 2).

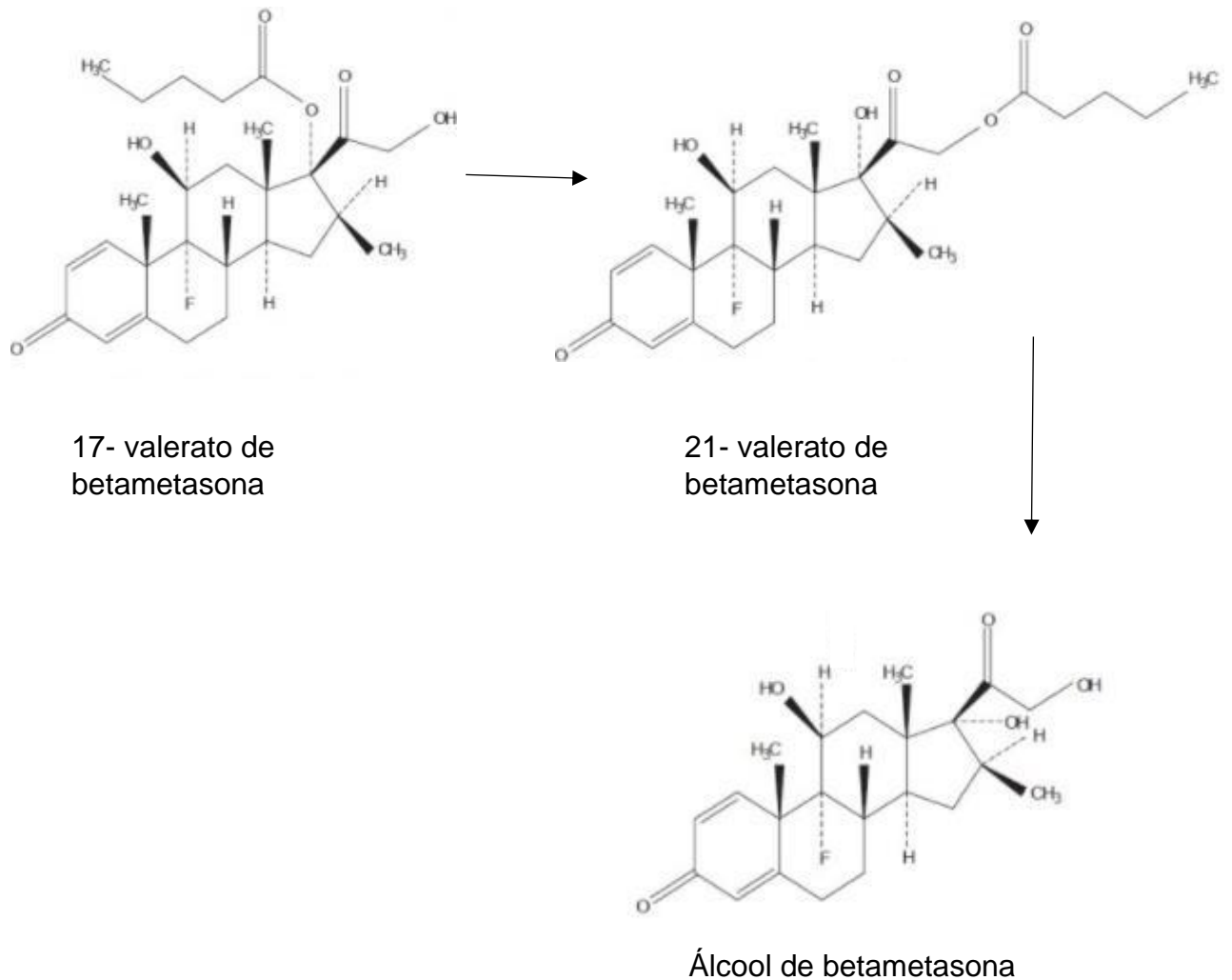


Figura 2: Degradação de 17-valerato de betametasona à álcool de betametasona com 21-valerato de betametasona como intermediário. Fonte: Khattak et al (2012).

Ainda de acordo com Khattak et al (2012), o pH pode catalisar essa degradação, forçando a degradação a álcool de betametasona. De forma que, a menor taxa de degradação foi observada quando o pH estava próximo de 4,5 e, quanto mais ácido ou mais básico está o meio, maior é a taxa de degradação, conforme ilustrado na Figura 3.

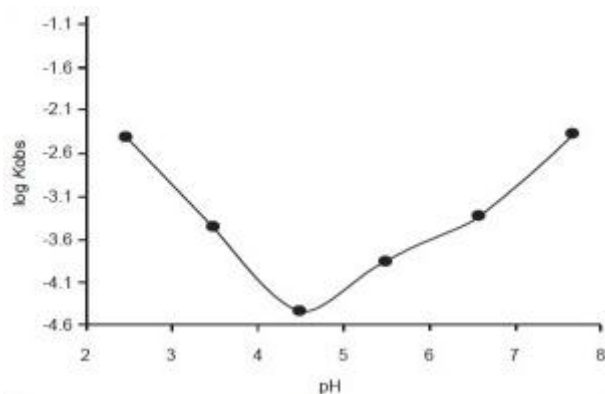


Figura 3: Perfil da taxa de degradação do 17-valerato de betametasona em comparação com o pH. Fonte: Khattak et al (2012).

2.4. Propionato de clobetasol

Como o valerato de betametasona, o propionato de clobetasol é um glicocorticoide sintético empregado em remédios de uso tópico por apresentar atividade anti-inflamatória. Por também ser derivado do cortisol, sua estrutura química também conta com 4 anéis e função éster (Figura 4). Por isso, essa molécula é apolar e praticamente insolúvel em água (Carneiro, 2013).

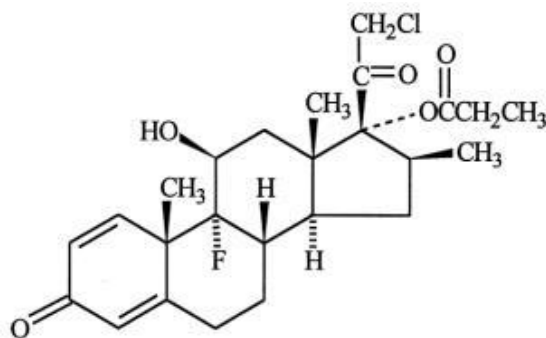


Figura 4: Estrutura molecular do propionato de clobetasol. Fonte: Silva (2013).

Em relação à estabilidade da molécula, segundo um estudo realizado por Fauzee e Walker (2013), esse sal de clobetasol sofre degradação quando exposto a temperaturas altas, bases fortes, luz ultravioleta ou por oxidação. Especificamente a temperatura, foi verificado que a degradação ocorreu quando o fármaco foi submetido a temperaturas entre 80 e 100°C durante 4 horas. Também foram observados produtos de degradação quando exposto em

solução de NaOH com concentração de 0,1 mol/L, em temperatura de 70°C por 4 horas. Não foi observada degradação por exposição a ácido forte, base fraca e ácido fraco. Por fim, foi observada degradação por oxidação quando o propionato de clobetasol foi submetido a peróxido de hidrogênio em uma concentração de 6% v/v, em uma temperatura de 70°C, por 4 horas.

Em outro estudo realizado Bassuoni et al (2016), em que o propionato de clobetasol foi degradado na presença de solução 0,1 mol/L de NaOH à 100°C durante 4 horas. Após a degradação, a solução foi neutralizada com solução de 0,1 mol/L de HCl. Utilizando métodos espectrométricos, foi sugerido que os produtos de degradação do propionato de clobetasol seriam o clobetasol e o ácido propiônico através da clivagem da ligação éster do sal (Figura 5).

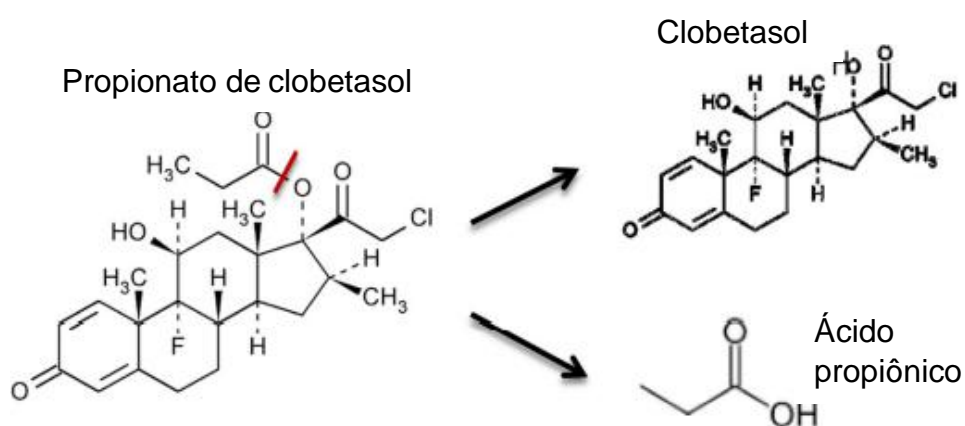


Figura 5: Degradação do propionato de clobetasol formando clobetasol e ácido propiônico. Fonte: Bassuoni et al (2016).

2.5. Propionato de fluticasona

O propionato de fluticasona é um corticosteroide utilizado em medicamentos de uso tópico por ter ação de anti-inflamatória. Assim como os demais, esse corticosteroide também é praticamente insolúvel em água e possui em sua estrutura molecular 4 anéis e a função éster como pode ser observado na Figura 6 (Sangoy, 2009).

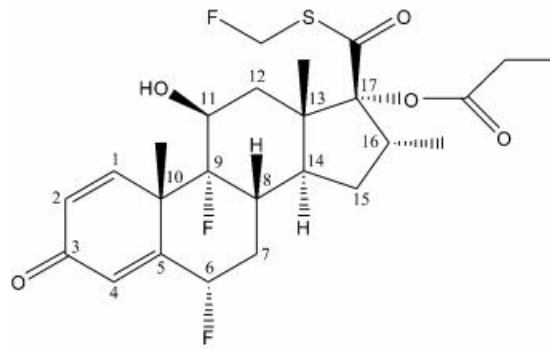


Figura 6: Estrutura química do propionato de fluticasona. Fonte: Sangoi, 2009.

Segundo o estudo de Tokumura et al (2017), o propionato de fluticasona quando submetido à uma solução de 0,1 mol/L de NaOH, também na presença de metanol em uma proporção 1 para 1 com o NaOH e à temperatura de 37°C durante 2 horas, degrada-se em 4 produtos (Figura 7).

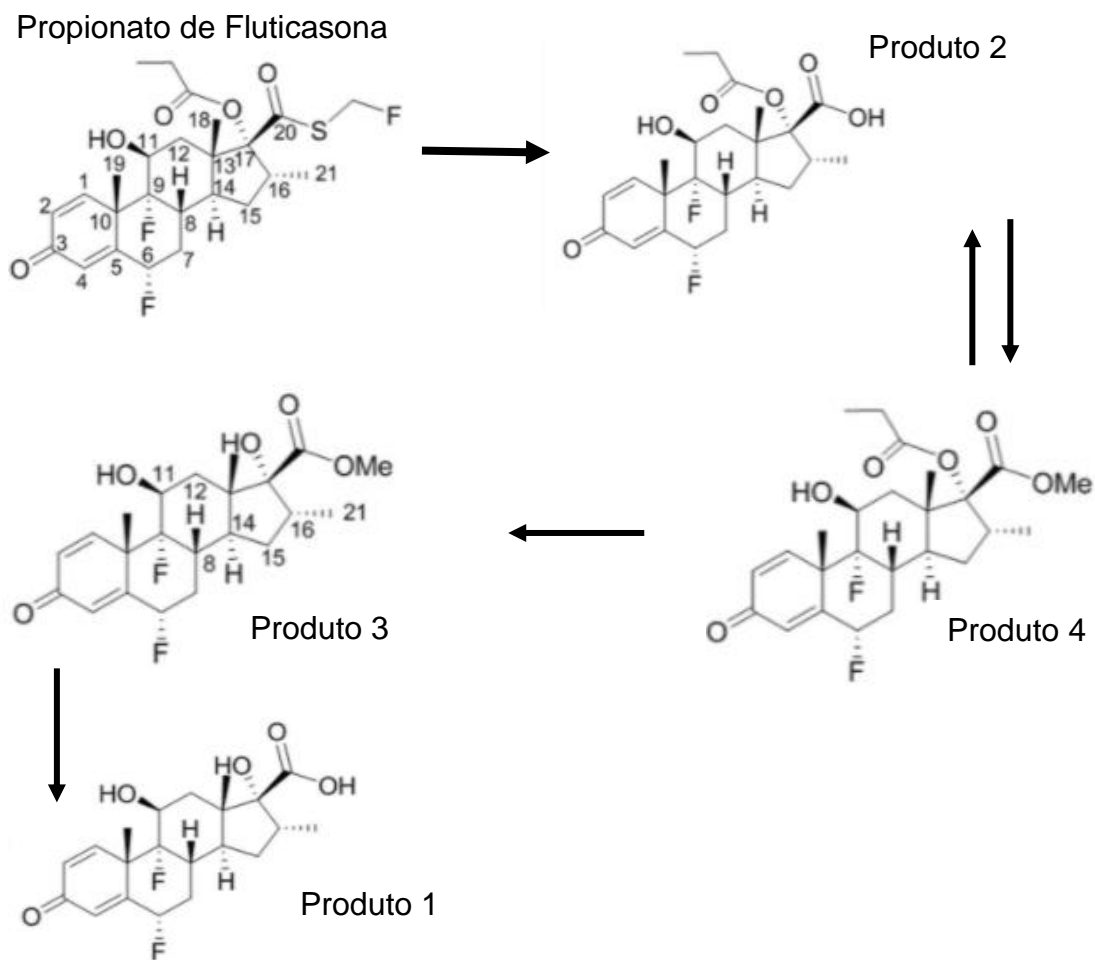


Figura 7: Produtos de degradação do propionato de fluticasona. Fonte: Tokumura et al (2017).

Como representado na Figura 7, o tioéster localizado no carbono 17 é removido, dando lugar a um ácido carboxílico, gerando o produto 2. Na presença de metanol, esse ácido carboxílico é transformado em um metil éster, resultado no produto 4. Em seguida, uma nova degradação ocorre, em que o éster propiônico no carbono 17 dá lugar a um grupo hidroxila, gerando o produto 3. Por fim, o grupo metil éster é hidrolisado à um ácido carboxílico. Quando a degradação ocorre nas mesmas condições, com exceção da presença de metanol, apenas os produtos 1 e 2 foram observados (Tokumura et al, 2017).

Thorat et al (2018) observaram produtos de degradação do propionato de fluticasona quando submetido à: solução 0,1mol/L de HCl à 60°C por 2 horas, solução aquosa 0,1mol/L de NaOH à 60°C por 2 horas, solução 3% de peróxido de hidrogênio à 60°C por 2 horas.

2.6. Processo de fabricação de cremes e pomadas

Segundo Chang et al (2013), de modo geral, um medicamento de uso tópico possui os componentes a seguir:

- Emolientes - matérias primas que formam a estrutura do creme ou da pomada;
- Emulsificantes - utilizados com a finalidade de diminuir a tensão superficial e tornar a emulsão mais estável;
- Umectante - matérias primas que promovem a retenção de água;
- Espessantes – utilizados para aumentar a viscosidade do produto;
- Conservantes – promovem a conservação contra agentes microbiológicos;
- Potencializadores de permeação – matérias primas utilizadas para melhorar a permeação e difusão do princípio ativo;
- Agentes quelantes – utilizados para aumentar a conservação através da diminuição da degradação catalisada por metais;
- Antioxidante – possuem capacidade de diminuir a degradação por oxidação;
- Solventes e veículos – auxiliam na dispersão e dissolução do princípio ativo;

- Acidificantes, alcalinizantes e tampões – utilizados para correção e para manter o pH adequado;
- Princípios ativos – matérias primas que possuem atividade farmacológica e proporcionam o tratamento a de que o medicamento se destina.

Inicialmente, o processo de fabricação de pomadas é iniciado com a segregação e pesagem das matérias-primas pertinentes ao produto a ser fabricado. Após essa etapa, as matérias-primas são conferidas. Em seguida, as matérias primas da fase oleosa são transferidas para um reator encamisado e batelada, para que a base oleosa seja fundida. Após a fusão, a base oleosa é transferida para um reator homogeneizador também encamisado. Neste reator, as demais matérias primas serão adicionadas e passarão por sucessivas etapas de homogeneização, aquecimento e resfriamento, formando a pomada. Por fim, o produto é descarregado em tanques pulmão, onde o medicamento será resfriado naturalmente pela diferença de temperatura em comparação com ambiente (Lutebark, 2010).

O processo de fabricação de cremes é mais complexo que o processo de fabricação de pomadas, pois no primeiro é necessário formar uma emulsão. Dessa forma, após a segregação, pesagem e conferência de materiais primas, os componentes gordurosos ou hidrofóbicos também são fundidos em um reator encamisado e batelada. Porém, concomitantemente a fusão no primeiro reator, também ocorre a formação da fase aquosa com as demais matérias primas no reator homogeneizador encamisado. Após a formação das duas fases, estas devem estar em temperaturas próximas e dentro da faixa de 50° a 70°C, para que em seguida, a fase oleosa seja transferida para o homogeneizador. Por fim, o produto é homogeneizado e a emulsão é formada. Ao final da fabricação, o creme é descarregado em tanques pulmão para resfriamento natural (Oliveira, 2015).

Para auxiliar na homogeneização, principalmente durante a adição dos princípios ativos, podem ser utilizados moinhos de rolo ou coloidal do tipo estator-reator, que promovem uma melhor dispersão e redução do tamanho das partículas (Chang et al, 2012).

Ainda, segundo a *Federal Drug Administration* (FDA) (2014), a solubilidade do ativo, tamanho de partícula e, para ativos que são adicionados no estado sólido, a forma cristalina, influenciam na homogeneização e uniformidade de concentração do medicamento. É importante salientar que o tamanho da partícula está diretamente ligado a área superficial, influenciando na atividade do medicamento.

Em relação aos equipamentos, a FDA (2014) relata que existem vários modelos e projetos de reatores de homogeneização. Porém, para produção de cremes e pomadas, estes precisam ter um sistema que raspe as paredes internas sem danificar a estrutura interna do reator que é de aço inox. Assim, esse sistema precisa ser flexível e geralmente é composto por plástico rígido como teflon. Caso a remoção de material das paredes internas não seja realizada adequadamente durante o processo, matérias primas podem formar aglomerados nesta região, não garantindo a correta homogeneidade e concentração adequada do produto. Além disso, o reator também não pode ter zonas mortas que propiciam o acúmulo de produto e matérias primas e, também, é adequado que este possua com sistema de recirculação. Por fim, é necessário que o reator tenha um sistema de medição e controle de temperatura e que esta seja uniforme em toda extensão do produto dentro do tanque. Para isso, o projeto do equipamento deve considerar o tamanho do reator, a velocidade do homogeneizador, a viscosidade dos produtos durante os processos de fabricação, a taxa de transferência de calor e o design das lâminas e pás. O controle de temperatura é considerado um parâmetro crítico, pois, além da degradação de ativos, o calor pode alterar o tamanho das partículas e forma cristalina e impactar na estabilidade e na qualidade microbiana do produto.

2.7. Processo de limpeza de equipamentos

A limpeza de equipamentos pode ser realizada por diversos métodos, sendo eles combinados ou não. Os mais comuns são *washing in place* (WIP), sistema de lavagem por arraste (PIG) e *cleaning in place* (CIP), *washing out place* (WOP). O primeiro método consiste em uma limpeza no local da fabricação, em que uma ou mais etapas são realizadas manualmente, enquanto a limpeza CIP (também realizada no local do processo de fabricação) é realizada automaticamente,

tendo uma padronização e controle maior que a primeira. Já a limpeza por PIG, consiste em uma limpeza em que um objeto cilíndrico faz a remoção de produtos ao longo de tubulações. Por fim, a limpeza WOP é mais comum para peças e utensílios, onde o item a ser limpo é retirado do local de operação e enviado para um local de lavagem, em que a limpeza será executada manualmente (Boas práticas, 2013).

Segundo a HIGTOP, fornecedora de produtos de higiene e limpeza, o processo CIP traz facilidade, uma vez que a desmontagem e montagem não são necessários e a limpeza consiste em adição de soluções sanitizantes que passam por agitação, circulação e recirculação. Além do controle e padronização, este método permite trabalhar com sanitizantes mais agressivos sem causar riscos de segurança na planta por manuseio direto. De forma geral, um processo de limpeza CIP ocorre seguindo as etapas:

- Enxague com água à 40° C. A água pode ser potável, desmineralizada, purificada ou reaproveita de outros ciclos;
- Circulação de agente alcalino à 80° C;
- Enxague com água à temperatura ambiente para remover o agente alcalino;
- Circulação com agente ácido à uma temperatura superior à 40°C;
- Enxague para remoção do agente ácido e demais resíduos, à temperatura ambiente. A água deve ser do mesmo tipo utilizado na fabricação.

De acordo com a BIOSAN, indústria de produtos e serviços de limpeza e higiene industrial, os agentes de limpeza mais utilizados são: soda cáustica que é alcalina e é utilizada na remoção de gorduras. Geralmente, é utilizada em concentrações de 0,5% a 2% v/v; ácidos fosfórico e nítrico que são utilizados para remover incrustações, porém, estes podem corroer bombas e válvulas da planta; hipoclorito de sódio que é utilizado para sanitização, porém, não deve ser utilizado em altas concentrações para não corroer aço inox e vedações. Ainda segundo a BIOSAN, além das soluções de limpeza, outro item importante é a velocidade, de forma que velocidades abaixo de 1,5 m/s ocasionam um fluxo laminar que não fornece um processo de limpeza adequado. Acima dessa

velocidade, o fluxo é turbulento, propiciando uma limpeza adequada. Porém, acima 2,1 m/s, não foram identificados ganhos significativos ao processo.

Em uma indústria farmacêutica, por requisitos de órgão regulatórios, os processos de limpeza precisam passar por um processo de validação e serem documentados para garantir a segurança de que o processo pode ser executado diversas vezes sem o risco de a limpeza ser malsucedida e gerar contaminações microbiológicas ou cruzadas entre os medicamentos, em caso de plantas compartilhadas por vários medicamentos. Inicialmente, deve-se realizar um estudo que levará em consideração: o medicamento considerado o pior caso, em caso de plantas compartilhadas; o tempo desejado de uso do equipamento ou utensílio sem necessidade de limpeza; a quantidade de lotes que podem ser produzidos sem limpeza entre eles, durante o tempo estipulado de uso; o tempo que o equipamento pode estar fora de uso, mas com resíduos de produtos e aguardando limpeza; e o tempo que após limpo, ainda é considerado apto para uso sem necessitar de uma nova limpeza ou sanitização. Para validação, os processos de limpeza e as condições anteriores devem ser repetidas utilizando o produto considerado pior caso, pelo menos três vezes e obter resultados dentro dos limites aceitáveis que foram determinados no estudo (Brito, 2020).

A cada reprodução das condições e da limpeza, deve-se realizar uma inspeção visual dos pontos considerados críticos no equipamento ou utensílio, ou seja, pontos passíveis de maior acúmulo de produto e mais difíceis de realizar a limpeza. Caso a inspeção visual seja satisfatória e nenhum resíduo de medicamento e produtos sanitizantes for identificado, em seguida, realiza-se a avaliação por *swab*, que é semelhante a um cotonete com haste e tecido na ponta. Assim, nesta avaliação, *swabs* são aplicados na superfície dos pontos considerados críticos, através de movimentos repetitivos que devem cobrir a área de um quadrado de dimensão 5 cm x 5 cm para cada ponto. Após a aplicação, estes *swabs* passarão por análises laboratoriais para determinar a concentração de medicamentos e solução sanitizantes, a fim de quantificar os resíduos de medicamentos e sanitizantes e avaliar se estas estão dentro dos limites aceitáveis. Também são realizados *swabs* para avaliação microbiológica (CMS, 2014).

A escolha do medicamento de pior caso se baseia nas características físico-químicas como a solubilidade nos solventes e soluções utilizadas no processo de limpeza, a facilidade de remoção, toxicologia e dose terapêutica dos medicamentos que possuem contato com o equipamento ou utensílio a ter a limpeza validada. Assim, se a validação de limpeza for satisfatória para o medicamento considerado o pior caso, também será para os demais produtos, uma vez que estes apresentam características menos críticas ao processo de limpeza (Santos e Neto, 2015).

Para determinar o limite aceitável de resíduo do medicamento considerado pior caso, primeiro, é preciso avaliar qual seria o pior medicamento que poderia receber a contaminação cruzada. Ou seja, o medicamento subsequente ao pior caso que apresentaria maior potencial de impacto na saúde do paciente caso ocorresse uma contaminação cruzada. Para essa avaliação, deve-se considerar o medicamento com menor tamanho de lote e maior dose terapêutica, propondo que este receberia uma maior proporção de contaminante em relação ao tamanho de lote e, também, levaria a maior ingestão de contaminante pelo paciente. Ao definir o pior medicamento a ser contaminado, é possível determinar, através da dose máxima diária deste medicamento e da dose mínima diária do medicamento considerado pior caso, a concentração máxima do pior caso em um lote do pior medicamento a ser contaminado sem que o primeiro exerça atividade farmacológica (Santos e Neto, 2015).

2.8. Efluentes de indústrias farmacêuticas

Efluentes são líquidos oriundos de atividade humana ou industrial, podendo ser classificado como efluente doméstico e efluente industrial. O efluente doméstico é composto, em maioria, por fezes, resíduos de alimentos, água de banho, água de limpeza e materiais de limpeza. Além disso, por sua vez, o efluente industrial é gerado por atividades não domésticas e, geralmente, composto por compostos orgânicos e compostos inorgânicos, como metais pesados (Giordano, 2004).

A composição do efluente de uma indústria farmacêutica depende das características e composição dos medicamentos fabricados na unidade, uma vez

que o efluente é composto, parte por efluente sanitário e parte por água de lavagem das plantas de fabricação e embalagem, equipamentos e utensílios.

Os resíduos podem conter fármacos que, mesmo em baixa concentração, podem apresentar um risco para o meio ambiente, uma vez que podem estar de forma a apresentar atividade farmacológica. Assim, podem apresentar interação com o corpo hídrico em que foi lançado como, por exemplo, aumento de resistência microbiana devido o lançamento de antibióticos (Rocha, 2018). O nível de impacto do fármaco no ambiente depende do tipo de fármaco, a atividade e cinética, forma metabolizada, concentração no efluente ou capacidade de bioacumulação (Amiel, 2019).

Segundo Giordano e Surerus (2015), os principais poluentes em um efluente gerado por indústrias farmacêuticas são: antibióticos; hormônios e anti-inflamatórios; vitaminas; aminoácidos; óleos e graxas; fosfatos; sódio; potássio; magnésio; essências; pigmentos; corantes; surfactantes e biocidas. Além desses poluentes, também deve-se considerar a poluição térmica, uma vez que esse tipo de indústria realiza o aquecimento e resfriamento de líquidos para utilidades.

2.9. Tratamentos de efluentes

Para definir a forma de tratamento do efluente gerado, é importante que este seja caracterizado, em que se avalia a cor, pH, sólidos totais, sólidos dissolvidos, sólidos coloidais, sólidos sedimentáveis, matéria orgânica, nutrientes entre outros. Ainda, os sólidos também são avaliados quanto à volatilidade, de forma que, os voláteis são de orgânicos e os não voláteis, inorgânicos. Por sua vez, a matéria orgânica é avaliada quanto a demanda bioquímica de oxigênio (DBO) e a demanda química de oxigênio (DQO). A DBO é a quantidade necessária para degradação por via biológica da matéria orgânica do efluente. Já a DQO é a quantidade requerida para degradação química da matéria orgânica (Piveli, 2012).

Por fim, a matéria inorgânica também é avaliada através da quantificação de sulfatos, nitratos, nitritos e amônia, nitrogênio e fósforo. Os metais são avaliados em sua forma elementar, principalmente quanto à presença de alumínio, cobre,

cromo, chumbo, estanho, níquel, mercúrio, vanádio e zinco, uma vez que estes metais são tóxicos (Piveli, 2012).

Segundo Ortiz (2013), o sistema de tratamento de efluentes é uma combinação de processos físicos, químicos e biológicos. Os processos físicos têm o objetivo de remover fisicamente sólidos e os mais comuns estão listados a seguir:

- **Gradeamento:** consiste na remoção de sólidos grosseiros através da passagem do efluente em grades, de forma que os sólidos ficarão retidos nas grades e serão removidos por ação mecânica ou manual;
- **Peneiramento:** este processo tem o objetivo de remover sólidos grosseiros utilizando peneiras com malhas específicas;
- **Caixas separadoras de água e óleo:** trata-se de um processo baseado na diferença de densidade. Assim, a parte oleosa com menor densidade que a parte aquosa, fica na superfície e é retirada. Porém, também existe uma outra parte oleosa com maior densidade que a parte aquosa, que fica no fundo da caixa e é removida;
- **Sedimentação:** com o objetivo de remover sólidos, o efluente fica retido por um tempo definido, de acordo com suas características, em um decantador para que os sólidos sedimentáveis se depositem e sejam removidos;
- **Flotação:** muito utilizada para remoção de óleos, graxas e detergentes, onde o material flotado é retirado por raspagem ou escoamento.

Ainda de acordo com Ortiz (2013), os processos químicos são processos que necessitam da adição de produtos químicos para remoção de poluentes ou para preparar o efluente para que seja tratado adequadamente na próxima etapa. São exemplos de processos químicos:

- **Clarificação:** esse processo consiste na desestabilização de coloides por adição de agente coagulante, gerando a coagulação e, em sequência, a floculação. A remoção pode ser realizada fisicamente por sedimentação ou flotação;
- **Precipitação química:** consiste na precipitação dos metais na forma de hidróxidos utilizando a curva de solubilidade em relação ao pH;

- Precipitação de fósforo: a precipitação do fósforo se dá por coagulação por adição de íon férrico ou íon alumínio.

Por fim, o processo biológico consiste em degradar matéria orgânica dissolvida ou em suspensão por meio de atividade microbiológica. Um dos processos biológicos mais comum é o do lodo ativado, onde há fornecimento de oxigênio para que a matéria orgânica seja biodegradada pelos microrganismos presentes no lodo, gerando gás carbônico, água e flocos biológicos. Esses flocos, geralmente, sedimentam e são removidos em um sedimentador (Ortiz, 2013).

De modo geral, o processo convencional de lodo ativado consiste em um tanque de aeração, seguido de um sedimentador e um reciclo de lodo com purga. O efluente, ao entrar no tanque de aeração, tem contato com os microrganismos do lodo que estão aglutinados formando os flocos. Esses microrganismos em suspensão realizam a biodegradação da matéria orgânica. Após o tanque, o material segue para o sedimentador, onde o lodo será separado do sobrenadante. O sobrenadante é o efluente tratado oriundo desta etapa, de forma que, caso este atinja os parâmetros de qualidade do corpo hídrico que receberá o efluente, este pode ser descartado. Caso contrário, o efluente deve seguir para uma próxima etapa de tratamento. Em relação ao lodo, parte é purgada e destinada para tratamento adequado. Já a outra parte, retorna para o tanque de aeração. A Figura 8 ilustra o processo de lodo ativado (Amiel, 2019).

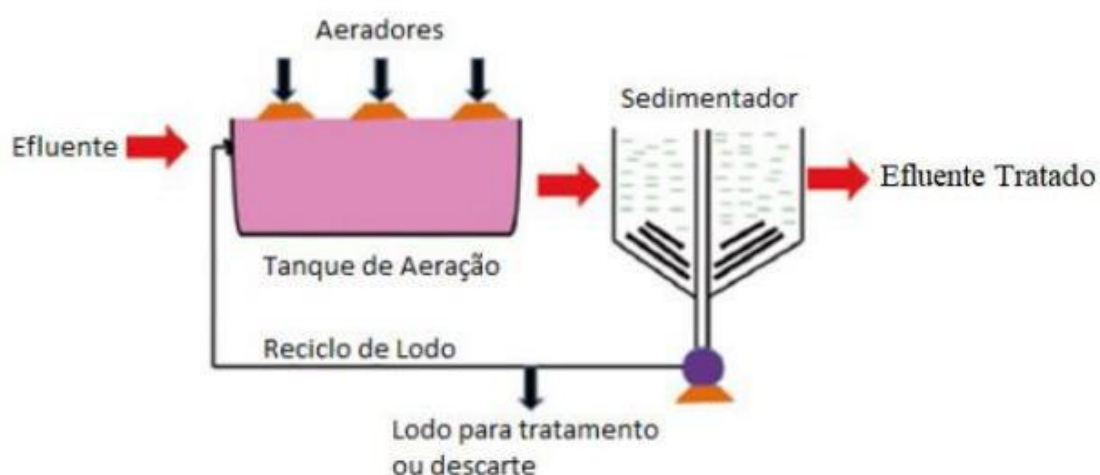


Figura 8: Processo convencional de lodo ativado. Fonte: Amiel, 2019.

As indústrias farmoquímicas responsáveis pelas sínteses de princípios ativos e demais matérias primas produzem efluentes com toxicidade, sais e matérias orgânicas. Por sua vez, indústrias farmacêuticas que fazem misturas e produzem os medicamentos em sua forma final (comprimidos, xaropes, pomadas e entre outros), geram efluentes com características semelhantes aos seus medicamentos quando diluídos, visto que seus resíduos líquidos são oriundos da lavagem de ambientes, equipamentos, utensílios e plantas. Em ambos os casos, de modo geral, estas indústrias possuem plantas de tratamento de efluentes com processo primário para remoção de sólidos e correção de pH e, processo secundário para remoção de matéria orgânica. No caso de indústrias que geram efluentes com antibióticos, pode-se investir em uma etapa de desativação antes do tratamento secundário para que os medicamentos não impactem nos microrganismos do lodo ativado (Giordano, 2004).

Porém, há questionamentos quanto a eficiência de processos biológicos para remoção de compostos medicamentosos. Dessa forma, em caso de baixa eficiência do tratamento proposto, os compostos são lançados nos corpos hídricos podendo apresentar atividade farmacológica. Mesmo com a possibilidade de impacto ambiental, não existe legislação brasileira que regule o lançamento de fármacos, diferentemente de alguns países da União Europeia (Rocha, 2018).

A eficiência da etapa biológica é comprometida quando o efluente farmacêutico possui compostos recalcitrantes de difícil degradação e hidrofóbicos. Por isso, busca-se processos mais eficientes como biorreatores com membranas (MBR), processos oxidativos avançados (POA) e ozonização. O biorreator MBR possui dois módulos. O primeiro consiste em um tanque com lodo e aeração para proporcionar biodegradação da matéria orgânica. Em seguida, há um módulo de membranas de microfiltração ou ultrafiltração para remoção de biomassa, de forma que o filtrado é o efluente tratado. Por sua vez, o retido, parte é purgada e parte retorna para o tanque de aeração. Devido à presença das membranas, não se torna necessário um sedimentador, conforme ilustrado na Figura 9 (Amiel, 2019).

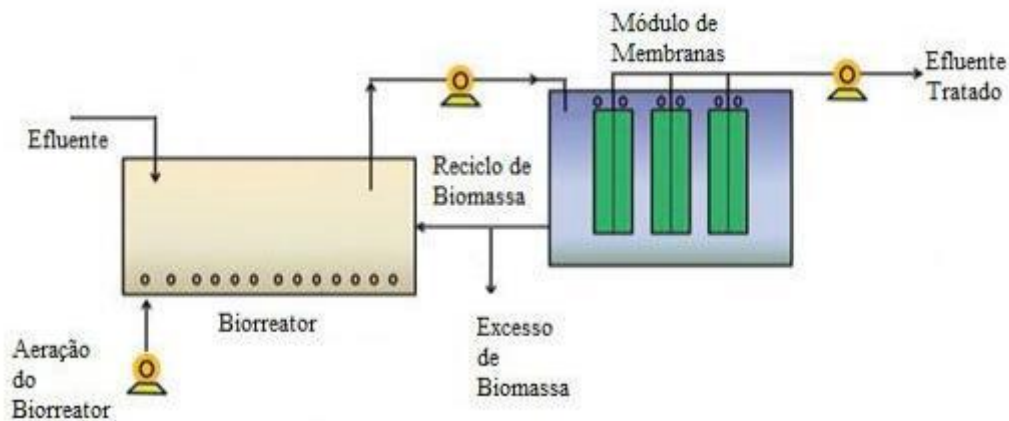


Figura 9: Esquema de biorreator com membranas. Fonte: Amiel, 2019.

O uso desses biorreatores para tratamento de efluentes se mostrou uma opção viável, uma vez que a concentração de lodo no tanque é maior, aumentando a capacidade de biodegradação. Radjenovic (2007) utilizou o biorreator MBR aeróbio no tratamento de efluentes com medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios, atingindo eficiência maior que 80%. Já por um estudo realizado por Helming (2005), utilizando um biorreator MBR aeróbio para tratamento de estrogênios, uma baixa eficiência de remoção foi atingida.

Os processos oxidativos avançados se baseiam na oxidação química dos compostos, devido à presença de grupos com alta reatividade. De modo geral, esses processos podem ser aplicados antes ou após o tratamento biológico com o intuito de remover compostos com menor biodegradabilidade como os recalcitrantes. Porém, dependendo da composição do efluente, é possível que esta etapa gere componentes mais tóxicos que os iniciais (Amiel, 2019).

Um exemplo de POA é a fotólise de peróxido de hidrogênio utilizando a irradiação UV, gerando radicais hidroxila. É importante citar que o processo é sensível ao pH, uma vez que em pH entre 11 e 12 favorece a decomposição do peróxido de hidrogênio (Amiel, 2019). No estudo realizado por Rosario-Ortiz et al (2010, apud Amiel, 2019) em que se realizou a degradação de diversos fármacos utilizando a fotólise de peróxido de hidrogênio, o menor índice de remoção observado foi de 73%. Outro exemplo é a fotocatalise heterogênea que consiste na oxidação através de catalisador e radiação ultravioleta. As

desvantagens desse método é que este carece de radiação artificial e que, dependendo do meio reacional, a penetração de irradiação e a segregação de catalisadores não são eficientes (Amiel, 2019). Em estudos realizados por Jallouli et al (2017, apud Amiel, 2019) visando a degradação de ibuprofeno, diclofenaco e estrogênio utilizando a fotocatalise heterogênea com o catalisador TiO_2 , foram encontrados resultados com altas porcentagem de degradação.

Em adição, outros dois processos oxidativos são o Fenton e foto-Fenton. O primeiro se baseia na reação de Fe^{2+} com peróxido de hidrogênio em meio ácido, gerando radicais hidroxilas. Como vantagens, este processo apresenta o baixo custo com reagentes e facilidade operacional. Já como desvantagem, ocorre a precipitação de hidróxido de ferro, formando lodo a ser descartado e, também, a necessidade de controle de pH que não é realizado de forma simplificada. O processo foto-Fenton é a junção do processo Fenton com a irradiação UV com intuito de atingir maiores taxas de degradação. Para este processo, o controle de pH também é uma desvantagem. Estudos realizados visando a degradação de penicilina, amoxicilina, bezafibrato, paracetamol, sulfametazol e trimetropin, através de processos Fenton e foto-Fenton, obtiveram altas taxas de degradação (Amiel, 2019).

Por fim, outro exemplo de processo oxidativo avançado é a ozonização. O meio alcalino em conjunto com o ozônio, promovem a formação de radicais hidroxilas que oxidarão os compostos. Esse processo pode ser combinado com peróxido de hidrogênio e irradiação ultravioleta para aumentar a eficiência (Amiel, 2019). Em estudos realizados por Trovó et al (2008, apud, Amiel, 2019) visando avaliar a eficiência de degradação por ozonização de fármacos como antibióticos, betabloqueadores e antiepiléticos, foram obtidos resultados satisfatórios com taxas de degradação maiores ou iguais a 90%.

Especificamente para os fármacos tratados neste trabalho, foi realizado um estudo por Miyamoto et al (2013), com o betametasona. Nesse estudo, o fármaco foi adicionado a 500mL de lodo ativado (com sólidos suspensos de 2,5 g/L e pH de 6,8 a 7,5) para obter uma concentração de 100 $\mu\text{g/L}$. O sistema foi aerado e amostras de 20mL foram retiradas periodicamente. As amostras passaram por um tratamento com metanol para que a parede dos microrganismos do lodo fosse quebrada e os compostos no interior, fossem extraídos. Em seguida, os

compostos foram extraídos e analisados por cromatografia líquida com espectrômetro de massa. Como resultado, foi observado que a degradação da betametasona ocorreu em menos de 4 horas. Já o valerato de betametasona, apresentou uma taxa de degradação menor, uma vez que foi lentamente absorvido e metabolizado. Os autores acreditam que a taxa de degradação está associada à lipofilicidade dos compostos. De forma que, quanto mais lipofílico, mais associado à fase sólida o composto se torna e, assim, favorece a degradação que ocorre na fase sólida (Figura 10).

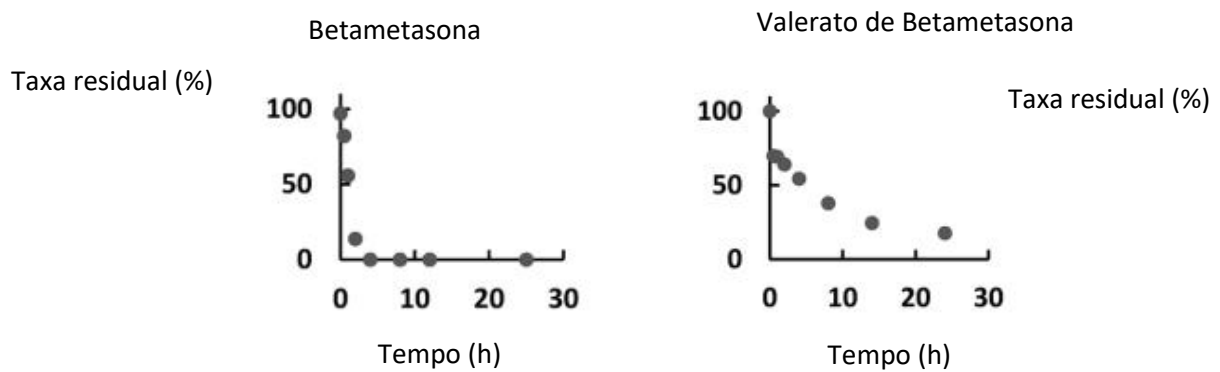


Figura 10: Taxa de reação de degradação em lodo ativado da betametasona e do valerato de betametasona. Fonte: Miyamoto et al, 2013.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo envolve uma indústria farmacêutica que possui uma planta de fabricação de medicamentos de uso tópico. Dentre a gama de produtos, estão cremes e pomadas com os princípios ativos propionato de clobetasol, propionato de fluticasona e valerato de betametasona, todos corticosteroides e que são o alvo deste estudo.

Em relação à planta de medicamentos de uso tópico, ela opera pelo menos um turno de 8 horas por dia, podendo operar até 2 turnos. Além disso, a fábrica conta com outras plantas de outras formas farmacêuticas ou de produtos que não são medicamentos. Essas outras plantas, por sua vez, operam rotineiramente, ao menos 16 horas por dia, podendo operar de forma contínua, em 24 horas por dia.

Além das plantas de fabricação, esta indústria contava com mais de 1.000 colaboradores atuando diariamente nos prédios administrativos e na fábrica antes da pandemia de COVID-19. Logo, como todas essas edificações geram efluentes que são direcionados para uma única estação de tratamento de efluente (ETE), é possível afirmar que o efluente presente na ETE é majoritariamente composto por esgoto, acrescido dos efluentes oriundos das plantas com maior tempo e volume de operação, mas que não possuem princípios ativos farmacêuticos em sua composição.

Embora a planta de medicamentos de uso tópico não gere o maior volume de efluentes da fábrica, é de interesse da empresa realizar um tratamento diferenciado neste efluente, uma vez que o tratamento atual não degrada os princípios ativos.

Além disso, o processo de fabricação desses medicamentos é realizado em tanques, de forma que o produto final fica retido majoritariamente nestes tanques e tubulações. Por consequência, a limpeza é realizada em um processo de *cleaning in place (CIP)*, em que os agentes de limpeza são adicionados ao tanque e são submetidos a calor, agitação e recirculação nas tubulações, visando garantir a remoção dos resíduos de produtos. Por esses pontos, o processo de limpeza dos tanques dessa planta facilita a retenção e a submissão a um pré-tratamento do efluente gerado.

3.1. Efluente gerado no processo de CIP

Como citado anteriormente, a planta de fabricação de produtos de uso tópico apresenta uma variedade de medicamentos com princípios ativos diferentes. Para os produtos com corticosteroides como o 17-valerato de betametasona, propionato de clobetasol e propionato de fluticasona, acredita-se que o processo atual de limpeza *Cleaning in Place* não degrada esses princípios ativos, uma vez que esta atividade foi desenvolvida com a finalidade da remoção de resíduos de produto das plantas de fabricação e, por isso, as primeiras etapas de limpeza contam com adição de água, agitação e aquecimento. Em seguida, o efluente desse processo de limpeza será incorporado ao restante do efluente gerado nas outras atividades da empresa, de forma que, os princípios ativos ali presentes também serão direcionados para a estação de tratamento de efluentes que conta com sedimentador e reatores de lodo ativado. O processo de limpeza de CIP para os medicamentos pomada e creme com estes corticosteroides como princípios ativos é realizado conforme descrito a seguir:

- Na primeira etapa, 500 kg de água purificada são adicionados no reator contendo resíduos de produto e configura-se para que a temperatura da camisa do reator atinja 90°C. Ao alcançar essa temperatura, o sistema é submetido a uma agitação de 20 rpm e homogeneização de 1800 rpm por 15 minutos. Ao final do tempo, o primeiro efluente gerado é drenado e enviado para uma elevatória, antes de ser enviado de fato para a estação de tratamento de efluentes;
- Na segunda etapa, 196 kg de água purificada e 4L de detergente Divostar Quattro são adicionados no reator que atinge 85°C. A partir dessa temperatura, a solução de limpeza é agitada a 20 rpm e homogeneizada a 1800 rpm por 35 minutos. Ao final deste tempo, o primeiro efluente gerado é drenado e direcionado a elevatória;
- Na terceira etapa, 200 kg de água potável são adicionados ao tanque que é aquecido a 80°C. Ao atingir essa temperatura, aciona-se a agitação a 20 rpm e a homogeneização a 1800 rpm por 10 minutos. Em seguida, a terceiro efluente gerado é direcionado para a elevatória.

O produto Divostar Quattro (Figura 11), segundo a ficha técnica disponibilizada pela fabricante Diversey Brasil Indústria Química LTDA (em anexo), é um

detergente líquido, com aspecto límpido a opalescente e coloração amarelada, indicado para limpezas em forma de CIP (*cleaning in place*) de linhas, tubulações e tanques com uma grande concentração de resíduos orgânicos. Possui densidade de 1,46-1,50 g/cm³ à temperatura de 25°C e alcalinidade livre mínima de 42,6% (expressa em NaOH). Este detergente é corrosivo e possui um pH maior que 12. Devido a suas características físico-químicas, resultantes da formulação que combina hidróxido de sódio com tensoativos aniônicos e sequestrantes, este produto é amplamente utilizado na indústria farmacêutica, principalmente nos tanques de fabricação de medicamentos de uso tópico para evitar a incrustação de resíduos.



Figura 11: Detergente Divostar Quattro da fabricante Diversey Brasil Indústria Química LTDA. Fonte: Dialever – Soluções em higiene.

3.2. Padrão de propionato de clobetasol, propionato de fluticasona, valerato de betametasona

Para as análises realizadas, foram utilizados os padrões dos ativos fornecidos pela LGC Standards. O padrão de propionato de clobetasol é fornecido no estado

de um sólido branco, com pureza de 99,7%. Já o padrão de propionato de fluticasona também se apresenta em estado sólido com pureza de 99,9%. Por fim, o padrão de valerato de betamesona possui aspecto semelhante aos demais e pureza de 99,97%.

3.3. Quantificação de ativos farmacêuticos em solução

O teor nas águas de cada etapa do processo de limpeza foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência, onde foi utilizada uma coluna HPLC da marca Agilent. Assim, para esta análise, as amostras de interesse foram filtradas e centrifugadas para retirada do material suspenso e, em seguida, foram inseridas na coluna. Para a quantificação de cada ativo, seguiu-se um método analítico validado pela empresa, conforme descritos a seguir:

3.3.1. Propionato de Fluticasona

A análise de determinação de teor de propionato de fluticasona nos efluentes gerados no processo de limpeza é realizado por HPLC da marca Agilent utilizando uma coluna Spherisorb 5 ODS (250 x 4,6mm) a temperatura de 50°C, fluxo de 2,0 mL/min, detector UV 240 nm, volume de injeção de 900µL e metanol, acetonitrila e solução tampão pH 3,5 em proporção 50:15:35 como fase móvel. O limite de quantificação desse composto nesse método é 0,05 mg/L.

3.3.2. Propionato de Clobetasol

A análise de determinação de teor de propionato de clobetasol nos efluentes gerados no processo de limpeza é realizado por HPLC da marca Agilent utilizando uma coluna Lichrospher 100 RP - 18 5µm (125 x 4,0 mm) a temperatura de 60°C, fluxo de 1,5 mL/min, detector UV 238 nm, volume de injeção de 500µL e acetonitrila e água em proporção 50:50 como fase móvel. O limite de quantificação desse composto nesse método é 0,05 mg/L.

3.3.3. 17-Valerato de Betamesona

A análise de determinação de teor de 17-valerato de betametasona nos efluentes gerados no processo de limpeza é realizado por HPLC da marca Agilent utilizando uma coluna Lichrospher 100 RP - 18 5µm (125 x 4,0 mm) a temperatura de 60°C, fluxo de 2,0 mL/min, detector UV 238 nm, volume de injeção de 500µL e acetonitrila e água em proporção 50:50 como fase móvel. O limite de quantificação desse composto nesse método é 0,2 mg/L.

3.4. Degradação forçada dos ativos farmacêuticos em bancada

Inicialmente, foram retiradas amostras da água residual de cada etapa do processo de limpeza para determinar a concentração do ativo em cada uma delas, de forma que a amostra relativa a primeira etapa do CIP foi identificada como A.1, a amostra relativa à segunda etapa do CIP foi identificada como A.2 e a amostra relativa à terceira etapa do CIP foi identificada como A.3.

Sabendo que a maior parte residual de princípios ativos é retirada na primeira etapa de lavagem no tanque, é provável que a água residual desta etapa apresente a maior concentração de ativo. Esta quantificação dos ativos em cada etapa de lavagem também trará respostas sobre a possibilidade do processo de limpeza utilizado hoje não ser capaz de degradar os ativos. Seguindo esta hipótese, outras 3 amostras (B.1, B.2 e B.3) foram retiradas do afluente gerado na primeira etapa, para que estas sejam submetidas aos testes de degradação forçada em bancada.

Conforme revisão bibliográfica apresentada neste trabalho, foi verificado que corticosteroides avaliados são degradados em meio ácido ou básico, resultando em produtos álcoois do fármaco. Também foi verificado que, embora o tratamento com lodo ativado possa não ter eficiência para alguns medicamentos, para a betametasona, a degradação ocorreu em menos de 4 horas (Miyamoto et al, 2014). Por esses motivos, foi proposto um processo de limpeza CIP em que a primeira água de limpeza (água que deixa o processo carreando o princípio ativo) ocorre em meio básico por adição do detergente Divosttar Quatro. A ideia dessa proposta é seguir com um processo de pré-tratamento considerado simples, barato e sem adição de compostos estranhos à planta de fabricação, uma vez que este detergente já é utilizado para limpezas.

Dessa forma, o teste de degradação forçada em bancada foi esquematizado da conforme explicitado na Figura 12, visando avaliar se os ativos corticosteroides são degradados por hidrólise básica e em quais condições.

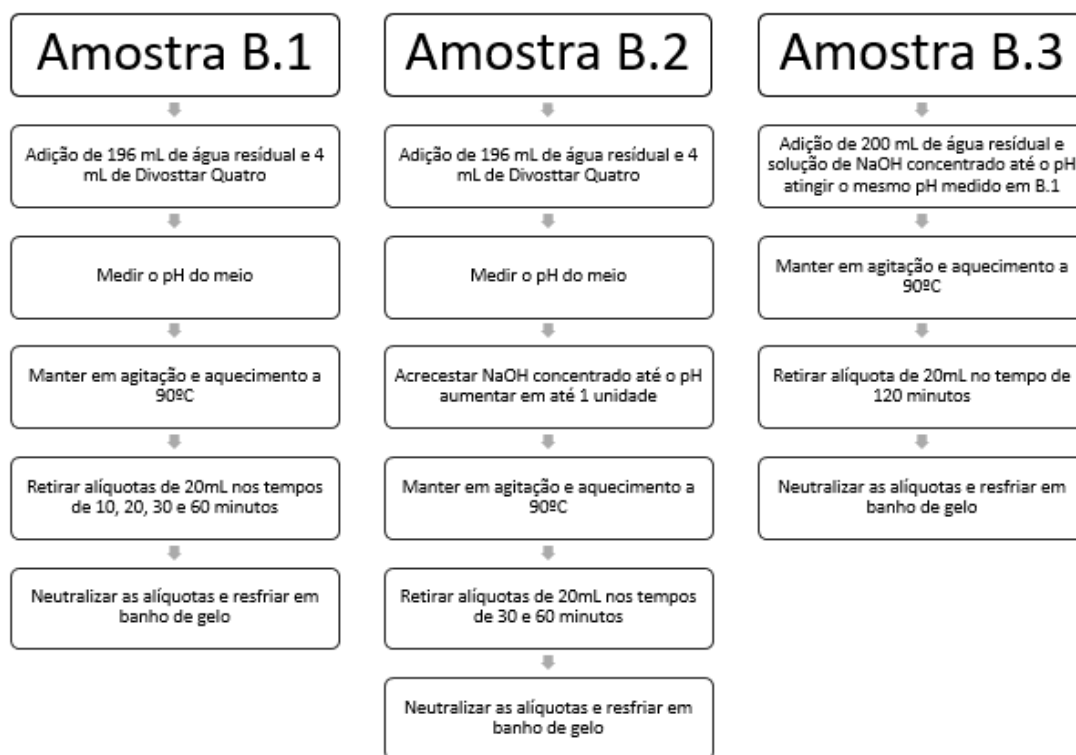


Figura 12: Fluxograma dos testes de degradação em bancada para as amostras B.1, B.2 e B.3.

3.4.1. Degradação da amostra B.1.

Em um balão volumétrico, foram inseridos 196 mL da amostra de água residual da primeira etapa e 4 mL de Divosttar Quattro. Em seguida, a solução foi agitada e seu pH foi medido utilizando o pH-metro modelo B474 da marca Micronal. A solução foi aquecida até 90°C e, após atingir esta temperatura, foram retiradas alíquotas de 20 mL cada, nos tempos de 10, 20, 30 e 60 minutos. Cada alíquota foi neutralizada e resfriada em banho de gelo para reduzir a hidrólise. É importante pontuar que para os princípios ativos propionato de clobetasol e propionato de fluticasona, as alíquotas foram neutralizadas a um pH próximo de 7. Já para o ativo valerato de betametasona, as alíquotas foram neutralizadas a um pH próximo de 4,5. Após a neutralização, as alíquotas foram analisadas conforme descrito no item 3.3., visando quantificar a concentração de ativo.

3.4.2. Degradação da amostra B.2.

Em um balão volumétrico, foram inseridos 196 mL da amostra de água residual da primeira etapa e 4 mL de Divostar Quattro. Em seguida, a solução foi agitada e seu pH foi medido utilizando o pH-metro modelo B474 da marca Micronal. Com base no pH medido, este foi aumentado em até 1 unidade utilizando NaOH 0,1 mol/L. Depois, a solução foi aquecida até 90°C e, após atingir esta temperatura, foram retiradas alíquotas de 20 mL cada, nos tempos de 30 e 60 minutos. Cada alíquota foi neutralizada e resfriada em banho de gelo para reduzir a hidrólise. Como citado no item anterior, para os princípios ativos propionato de clobetasol e propionato de fluticasona, as alíquotas foram neutralizadas a um pH próximo de 7. Já para o ativo valerato de betametasona, as alíquotas foram neutralizadas a um pH próximo de 4,5. Após a neutralização, as alíquotas foram analisadas conforme descrito no item 3.3., visando quantificar a concentração dos ativos. Neste teste, foi proposto o aumento de pH em até 1 unidade, caso a adição de Divostar em uma concentração de 2% v/v não proporcionasse um pH básico suficiente para gerar a hidrólise básica de forma eficiente no sistema. Logo, foi avaliado se o aumento de pH em até 1 unidade traria uma eficiência de degradação química maior.

3.4.3. Degradação da amostra B.3.

Em um balão volumétrico, foram inseridos 200 mL da amostra de água residual da primeira etapa e solução de NaOH 0,1mol/L, até que o pH atingido fosse equivalente ao obtido na amostra B.1 após a adição de Divostar Quattro. Em seguida, a solução foi aquecida até 90°C e, após atingir esta temperatura, foi retirada uma alíquota de 20 mL ao atingir o tempo de 120 minutos. A alíquota foi neutralizada e resfriada em banho de gelo para reduzir a hidrólise básica. Como citado nos itens anteriores, para os princípios ativos propionato de clobetasol e propionato de fluticasona, as alíquotas foram neutralizadas a um pH próximo de 7. Já para o ativo valerato de betametasona, as alíquotas foram neutralizadas a um pH próximo de 4,5. Após a neutralização, as alíquotas foram analisadas conforme descrito no item 3.3., visando quantificar a concentração dos ativos. Este teste foi proposto para avaliar um possível tratamento caso o tratamento com o Divostar Quattro não pudesse ser utilizado por motivos de falha na

validação de limpeza (o processo não seria robusto suficiente para promover a remoção de resíduos) ou caso os tempos propostos nos testes B.1. (10, 20, 30 e 60 minutos) não fossem suficientes para gerar a degradação de forma satisfatória. Neste último caso, avaliar tempos maiores de degradação com o Divostar Quattro poderia ocasionar processos de limpeza longos, impactando na produtividade da planta de fabricação. Logo, uma alternativa seria um pré-tratamento com tempo maior utilizando NaOH na estação elevatória dedicada aos efluentes da planta de fabricação de produtos de uso tópico. Tempos de avaliação mais curtos não foram explorados nos testes com B.3. uma vez que já foram avaliados nos testes B.1. para os mesmos parâmetros de pH e temperatura.

3.5. Degradação em lodo ativado

Após os resultados obtidos na degradação em bancada, foi possível definir o processo de limpeza *cleaning in place* que promoveu a maior degradação química aos ativos. Assim, o próximo passo foi verificar como o novo efluente se comporta quando submetido ao tratamento por lodo ativado. Devido às baixas concentrações de princípio ativo e a necessidade de um método sensível, foram realizados testes respirométricos conforme descritos nos tópicos a seguir.

O ensaio respirométrico permite quantificar a concentração de oxigênio dissolvido por tempo. Em posse destes dados, o teste permite avaliar a taxa de consumo de oxigênio pelo ativado em consequência do tipo de efluente e assim, a velocidade de degradação da biomassa presente no efluente. É esperado que efluentes com maior biodegradabilidade apresentam maiores taxas de consumo de oxigênio.

3.5.1. Teste respirométrico comparativo entre o CIP atual e o CIP degradativo proposto

Devido à impossibilidade de coletar amostras de águas residuais, causado por obras na área fabril e por problemas de fornecimento de matérias primas devido ao COVID, decidiu-se simular as águas residuais em laboratório, seguindo as

concentrações encontradas por meio das análises realizadas nas amostras A.1 de cada produto de interesse, uma vez que a partir das análises de quantificação de princípio ativo de cada etapa (amostras A.1, A.2 e A.3), foi verificado que apenas a amostra A.1 possuía concentrações mensuráveis. Para avaliação inicial, escolheu-se o ativo propionato de clobetasol, devido a disponibilidade de materiais para a realizar os testes e por esse princípio ativo ser considerado pior caso para o processo de remoção e limpeza. A realização do teste respirométrico para os demais ativos ficou condicionada ao resultado satisfatório do teste realizado para o propionato de clobetasol, uma vez que a mudança no processo de limpeza deve ser implementada integralmente para todos os produtos da planta.

Para simular o processo de CIP atual, foi preparada uma solução em que o creme foi adicionado a água destilada, visando atingir a concentração de A.1. Para o caso do propionato de clobetasol, a solução foi preparada com concentração de 5,7 mg/L. Em seguida, a solução foi homogeneizada e aquecida, utilizando a placa de aquecimento IKA C-MAG HS 7, à uma temperatura de 90°C por 15 minutos. O pH da solução foi medido e obteve-se um pH próximo a 7, de modo que não foi necessário corrigi-lo. Ao final desta etapa, as amostras C.1 e C.2 foram retiradas e, posteriormente, foram submetidas ao teste respirométrico.

Para simular o CIP degradativo proposto com base nos resultados dos testes 3.4, também foi preparada uma solução em que o creme foi adicionado a água destilada, de modo a atingir a concentração A.1. Em seguida, o detergente Divostar Quattro foi adicionado em uma concentração de 2% v/v. A solução foi homogeneizada e aquecida a uma temperatura de 90°C, utilizando a placa de aquecimento IKA C-MAG HS 7, por 35 minutos. Ao fim deste tempo, a sistema teve seu pH neutralizado. As amostras C.3 e C.4 foram coletadas e, posteriormente, direcionadas para o teste respirométrico.

Nesta etapa, os testes respirométricos foram realizados de duas formas:

- Em um enlarmeyer, foram inseridos 450mL da amostra e 50mL de lodo ativado da estação de tratamento de efluentes. Em seguida, foram inseridos o compressor SKRw CA-26 com vazão de 3L/min e o oxímetro

Kr86021 AKSO. O compressor foi utilizado com intuito de injetar oxigênio no meio. Na sequência, o compressor foi retirado e a boca do erlenmeyer foi vedado com plástico filme, evitando a entrada de oxigênio do meio. O consumo de oxigênio por tempo foi registrado pelo oxímetro e cronometro. Esta avaliação foi realizada para as amostras C.1 (CIP atual) e C.3 (CIP degradativo), de modo que os resultados foram comparados entre si, visando identificar se houve alguma variação no consumo de oxigênio na biodegradação das amostras.

- Em um enlenmeyer, foram inseridos 50mL de amostra, 400mL de efluente da estação de tratamento (seguindo a proporção entre o efluente do CIP e os demais efluentes da planta) e 50mL de lodo ativado da estação de tratamento de efluentes. Em seguida, foram inseridos o compressor SKRw CA-26 com vazão de 3L/min e o oxímetro Kr86021 AKSO. O compressor foi utilizado com intuito de injetar oxigênio no meio. Na sequência, o compressor foi retirado e a boca do erlenmeyer foi vedado com plástico filme, evitando a entrada de oxigênio do meio. O consumo de oxigênio por tempo foi registrado pelo oxímetro e cronometro. Esta avaliação foi realizada para as amostras C.2 (CIP atual) e C.4 (CIP degradativo), de modo que os resultados foram comparados entre si, visando identificar se houve alguma variação no consumo de oxigênio na biodegradação das amostras, quando misturadas ao efluente da ETE.

3.5.2. Teste respirométrico comparativo entre a solução com propionato de clobetasol não degradada e a solução com propionato de clobetasol degradada

Além dos testes respirométricos citados no item anterior, também foram realizados testes respirométricos nas soluções dos princípios ativos não degradadas e nas soluções de princípios ativos degradadas. Para realização destes testes, uma solução foi preparada com água destilada e o propionato de clobetasol, na mesma concentração identificada nas análises das amostras A.1 (5,7 mg/L para o propionato de clobetasol). Em seguida, a solução foi submetida ao mesmo processo de limpeza do CIP atual (homogeneização e aquecimento a 90°C por 15 minutos). O pH da solução foi medido e observou-se que este

estava próximo de 7, não sendo necessário corrigi-lo. Por fim, foi retirada a amostra D.1 que foi avaliada pelo teste respirométrico.

Outra solução foi preparada parte da solução com água destilada e o propionato de clobetasol, na mesma concentração identificada nas análises das amostras A.1 (5,7 mg/L para o propionato de clobetasol), e o detergente Divostar Quattro em uma concentração de 2%v/v. Em seguida, o sistema foi homogeneizado e aquecido a 90°C por 35 minutos. Por fim, a solução foi neutralizada a um pH próximo de 7. Desta parte da solução, foi retirada a amostra D.2 que será encaminhada para o teste respirométrico.

Para o teste respirométrico, em um enlermeyer, foram inseridos 450mL de amostra e 50mL de lodo ativado da estação de tratamento de efluentes. Em seguida, foram inseridos o compressor SKRw CA-26 com vazão de 3L/min e o oxímetro Kr86021 AKSO. O compressor foi utilizado com intuito de injetar oxigênio no meio. Na sequência, o compressor foi retirado e a boca do erlenmeyer foi vedado com plástico filme, evitando a entrada de oxigênio do meio. O consumo de oxigênio por tempo foi registrado pelo oxímetro e do cronometro. Por fim, os resultados obtidos na análise de D.1 e D.2 foram comparados com o intuito de avaliar se há variação no consumo de oxigênio quando a amostra foi submetida ao processo de degradação química para verificar se houve o aumento de biodegradabilidade.

3.5.3. Teste respirométrico com solução de Divostar Quattro

Ao realizar a degradação por hidrólise básica, o Divostar Quattro é adicionado. Porém, esse detergente alcalino não possui composição descrita claramente. De modo que, segundo o fabricante, o item é composto por hidróxido de sódio, tensoativos não-iônicos, sequestrantes, dispersantes e água. Como sua composição não é clara, não é possível identificar se suas matérias-primas são biodegradáveis e, por isso, podem interferir no resultado dos testes respirométricos, gerando a errônea observação de que há uma maior biodegradabilidade do sistema causada pela degradação química, mas que na verdade foi causada pela adição de compostos biodegradáveis ao meio.

Dessa forma, também foi realizado um teste respirométrico para avaliar a biodegradabilidade do Divostar Quattro. Para isso, uma solução do detergente na concentração 2% v/v foi preparada (concentração utilizada nas outras soluções para proporcionar degradação) e aquecida a 90°C por 35 minutos. Ao final, o pH da solução foi neutralizado. Em seguida, em um erlenmeyer, foram inseridos 450mL de solução e 50mL de lodo ativado da estação de tratamento de efluentes. Em seguida, foram inseridos o compressor SKRw CA-26 com vazão de 3L/min e o oxímetro Kr86021 AKSO. O compressor foi utilizado com intuito de injetar oxigênio no meio. Na sequência, o compressor foi retirado e a boca do erlenmeyer foi vedado com plástico filme, evitando a entrada de oxigênio do meio. O consumo de oxigênio por tempo foi registrado pelo oxímetro e do cronometro.

4. RESULTADOS

Neste tópico, serão apresentados os resultados obtidos nos testes de bancada para a água residual dos processos de limpeza após fabricação de cremes e pomadas contendo os princípios ativos propionato de clobetasol, propionato de fluticasona e valerato de betametasona. A partir destes resultados, será discutida a proposta de alteração para um novo processo de limpeza ainda em sistema CIP (*Cleaning in Place*), que permita a degradação química ainda no processo como um pré-tratamento, para que em seguida, na estação de tratamento de efluentes, os princípios ativos sejam degradados. Os resultados dos testes respirométricos também serão apresentados neste tópico, que servirão como base para discussão sobre a efetividade do tratamento com lodo ativado após o pré-tratamento por hidrólise básica.

4.1. Resultados dos testes degradativos em bancada

Durante o teste degradativo em bancada, inicialmente, foram realizadas análises em amostras de águas residuais de cada uma das 3 etapas do processo de limpeza dos tanques de fabricação (amostras A.1, A.2 e A.3 do teste degradativo em bancada), visando identificar em qual delas há a maior concentração de ativo. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Concentração de ativos nas amostras A.1, A.2 e A.3 no CIP atual.

Amostra	Amostra A.1	Amostra A.2	Amostra A.3
Propionato de clobetasol (mg/L)	5,70	<LQ*	<LQ*
Propionato de fluticasona (mg/L)	0,20	<LQ*	<LQ*
Valerato de Betametasona (mg/L)	4,00	<LQ**	<LQ**

LQ* = 0,05 mg/L

LQ** = 0,2 mg/L

Pelos resultados ilustrados na Tabela 1, foi possível identificar que, como esperado, a água residual da primeira etapa do processo de limpeza possui a maior concentração de ativo e que as amostras da segunda e da terceira água residual possuem concentração de ativo abaixo do limite de quantificação dos métodos (0,2 mg/L para o valerato de betametasona e 0,05 mg/L para o propionato de fluticasona e propionato de clobetasol). Assim, entende-se que a etapa alvo para o desenvolvimento da degradação por hidrólise básica é a primeira etapa. As demais etapas, por apresentarem uma concentração muito baixa comparativamente, não serão consideradas para degradação química de ativo.

Os próximos resultados dos testes degradativos em bancada serão apresentados por princípio ativo.

4.1.1. Propionato de fluticasona

O teste degradativo foi dividido em 3 etapas. Na primeira etapa, a amostra B.1 da primeira água residual de limpeza foi submetida à degradação na presença de Divostar Quattro a 2% v/v, a 90°C e sob agitação. Ao preparar a solução de água residual com o detergente, o pH obtido foi de 13,28. Durante o processo de degradação, foram retiradas alíquotas após 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos e 60 minutos. Essas amostras foram neutralizadas e resfriadas para interromper a degradação química. Por fim, a concentração de ativo nestas alíquotas foi abaixo do limite de quantificação do método analítico (0,05 mg/L).

Os resultados acima demonstram que o tempo de 10 minutos já seria suficiente para degradar o ativo até que este atingisse em uma concentração abaixo do limite de detecção.

O segundo teste propôs uma avaliação da degradação do ativo da amostra B.2 na presença de Divostar Quattro a 2% v/v, também à temperatura de 90°C e sob agitação, mas com adição de NaOH concentrado até que o pH aumentasse em 1 unidade. Porém, a solução de água residual de CIP com Divostar Quattro a 2% v/v, apresentou um pH próximo a 13,28, de forma que o aumento de 1 unidade não seria factível. É importante salientar que na determinação de quais testes

seriam realizados, seguindo os objetivos deste trabalho, não se tinha ciência de que a solução com Divostar Quattro atingiria um pH tão alto.

Com a adição de NaOH, o valor mais alto de pH que foi obtido com a adição da solução de NaOH concentrado foi de 13,48. Assim, definiu-se que este seria o valor desejado de pH para este e para os demais princípios ativos nesta etapa. Durante a degradação, alíquotas de 20mL foram retiradas nos tempos de 30 minutos e 60 minutos. Como esperado, após os resultados da primeira etapa, a concentração de ativo nestas alíquotas foi abaixo do limite de quantificação do método analítico (0,05 mg/L).

O último teste propôs uma avaliação da degradação do ativo da amostra B.3 com adição de solução concentrada de NaOH até que o pH estivesse próximo do pH encontrado no teste com a amostra B.1 (pH 13,28), também à temperatura de 90°C e sob agitação. Durante o processo de degradação, uma alíquota foi retirada no tempo de 120 minutos. O resultado obtido foi uma concentração abaixo do limite de quantificação (0,05 mg/L).

4.1.2. Propionato de clobetasol

O primeiro teste com a amostra B1 foi realizado da mesma maneira como citado para o ativo anterior. O pH encontrado foi de 13,37 e as concentrações de cada alíquota estão abaixo do limite de quantificação do método (0,05 mg/L).

Como também identificado no ativo anterior, o tempo de 10 minutos é suficiente para degradar o ativo a uma concentração abaixo do limite de detecção.

O segundo e o terceiro teste também foram realizados do mesmo modo que os testes do ativo anterior. Para a amostra B2, todos os resultados estiveram abaixo do LQ (0,05 mg/L).

Já para amostra B3, a concentração de ativo após o processo degradativo, também foi abaixo do LQ.

4.1.3. Valerato de Betametasona

Os testes realizados para o ativo valerato de betametasona foram realizados, de modo geral, da mesma forma que os testes dos demais ativos. Para o primeiro

teste realizado na amostra B1, foi obtido um pH 13,22 e as concentrações das alíquotas foram abaixo do LQ do método (0,2 mg/L). O mesmo resultado foi identificado para as avaliações realizadas para as amostras B2 e B3.

De modo geral, os testes de degradação forçada de bancada obtiveram resultados satisfatórios, uma vez que em todos os casos, a concentração final obtidas foram abaixo do limite de quantificação dos métodos analíticos. Como existe essa limitação dos métodos, de forma que concentrações abaixo do limite não são quantificadas com precisão, podemos considerar de forma conservadora que as concentrações finais após os testes foram o limite de quantificação de cada método. Assim, a porcentagem de degradação de cada ativo está expressa na Tabela 2.

Tabela 2. Porcentagem de degradação dos ativos após testes em bancada.

Ativo	Concentração inicial (A1) no CIP atual (mg/L)	Concentração final (Limite de Quantificação) após degradação (CIP proposto) (mg/L)	Degradação (%)
Propionato de Fluticasona	0,20	0,05	>75
Propionato de Clobetasol	5,70	0,05	>99
Valerato de Betametasona	4,00	0,2	>95

É importante observar que, embora o propionato de fluticasona tenha obtido um resultado abaixo de 90%, a concentração antes da degradação por hidrólise básica era baixa e, como foi utilizado o limite do método de quantificação, a porcentagem de degradação obtida foi menor que as dos outros ativos.

Os demais testes foram propostos como alternativas caso o perfil de degradação por hidrólise básica não fosse considerado satisfatório no primeiro teste. Dessa forma, embora os resultados tenham sido satisfatórios para o segundo e o terceiro teste, estes processos se tornam menos viáveis, econômica e operacionalmente, em comparação com o processo do primeiro teste, uma vez que o detergente Divosttar Quattro já é utilizado no processo de limpeza atual por atuar também na remoção de resíduos de processo produtivo.

4.2. Resultados dos testes respirométricos

Os resultados obtidos serão apresentados a seguir de acordo com as comparações propostas anteriormente. É importante salientar que os testes foram realizados em triplicata e os resultados apresentados representam o valor médio.

Os testes respirométricos realizados, conforme item 3.5.1. nas amostras C.1 (CIP atual) e C.3 (CIP degradativo) apresentaram consumo de oxigênio conforme evidenciado pelos gráficos nas Figuras 13 e 14.

De acordo com Andreottola et al (2005), o teste da taxa de consumo de oxigênio (TCO) avalia a variação das taxas de consumo de oxigênio de acordo com o substrato biodegradado pelo lodo, apresentando duas fases: respiração endógena do lodo e a biodegradação do substrato. A primeira delas é o consumo de oxigênio para as funções das células presentes no lodo. Nesta etapa, o consumo se apresenta contínua e constante, sem apresentar variações significativas em sua taxa de consumo.

É possível avaliar que ao inserir as amostras, o consumo de oxigênio aumenta. Em seguida, após consumir a matéria orgânica do substrato, o perfil de consumo é alterado, possivelmente por ter entrado na etapa de respiração endógena. Por isso, em todos os gráficos, a curva do consumo de oxigênio por consumo de matéria orgânica do substrato foi sinalizada de forma diferente da curva de respiração endógena, possibilitando uma melhor avaliação comparativa.

A partir dos gráficos e da linearização dos dados obtidos, foram calculadas as taxas de respiração de 0,0083 mgO₂/L.s para o CIP atual e 0,0188 mgO₂/L.s para CIP degradativo. Por esses resultados, é possível verificar um aumento na taxa de consumo de oxigênio em relação ao CIP degradativo, mostrando uma maior biodegradabilidade deste último.

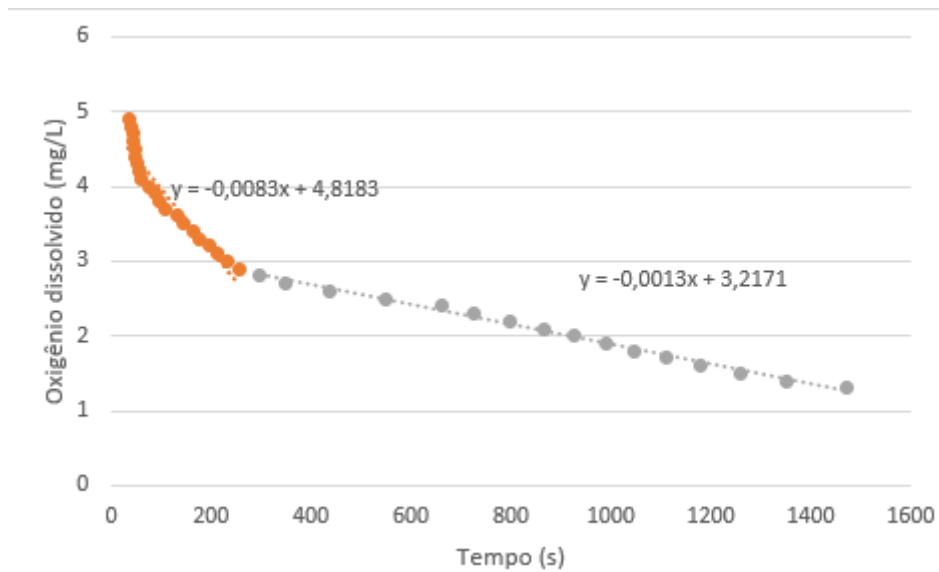


Figura 13: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de CIP atual.

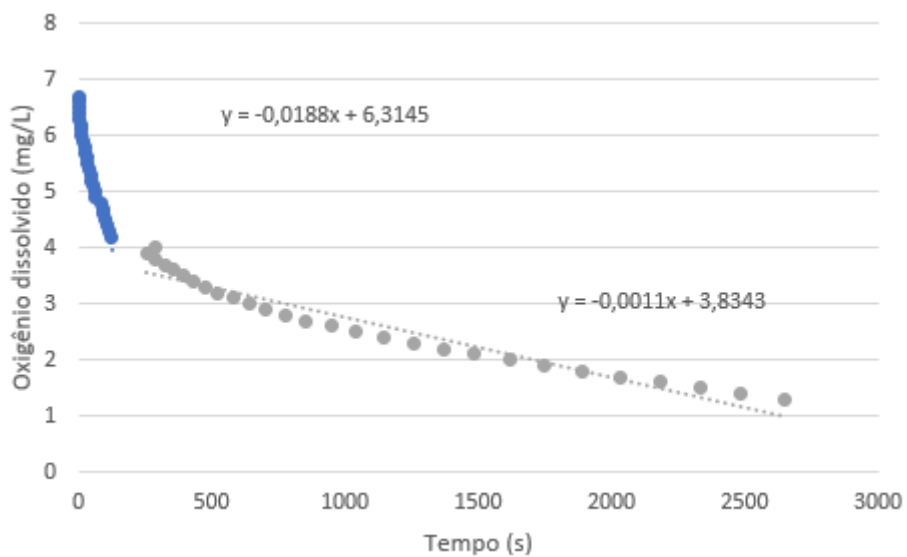


Figura 14: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de CIP degradativo.

Ainda nos testes respirométricos, conforme item 3.5.1., realizados com efluente da estação de tratamento combinado com a amostra de CIP degradativo (C.2) e a amostra de CIP atual (C.4) apresentaram taxas de consumo de oxigênio de 0,0278 mgO₂/L.s e 0,0195 mgO₂/L.s, respectivamente, conforme Figuras 15 e 16. Estes resultados também evidenciam que a combinação entre efluente da

estação de tratamento e CIP degradativo foi degradada mais facilmente que a combinação entre efluente da estação de tratamento e CIP atual.

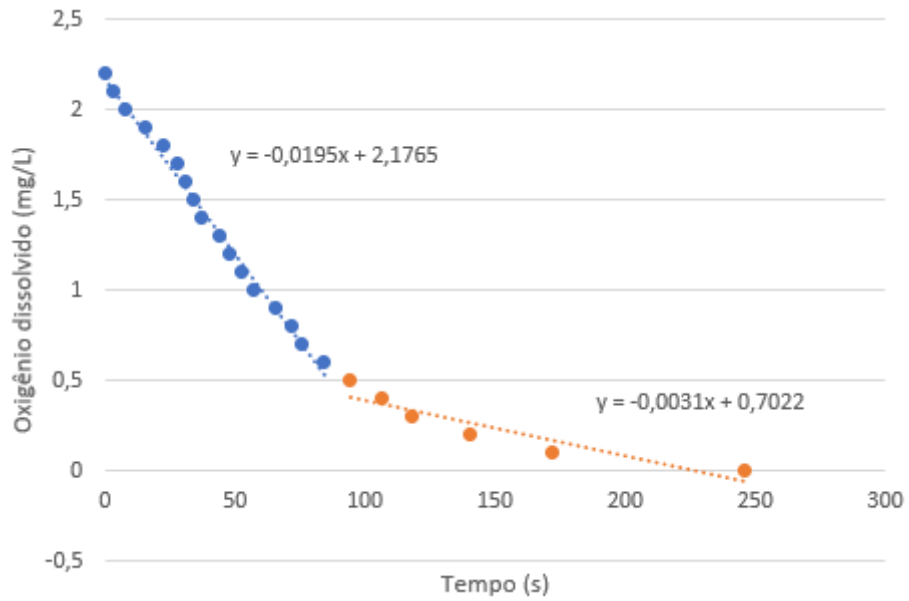


Figura 15: Resultados do consumo de oxigênio do efluente da estação de tratamento em conjunto com a amostra de CIP atual.

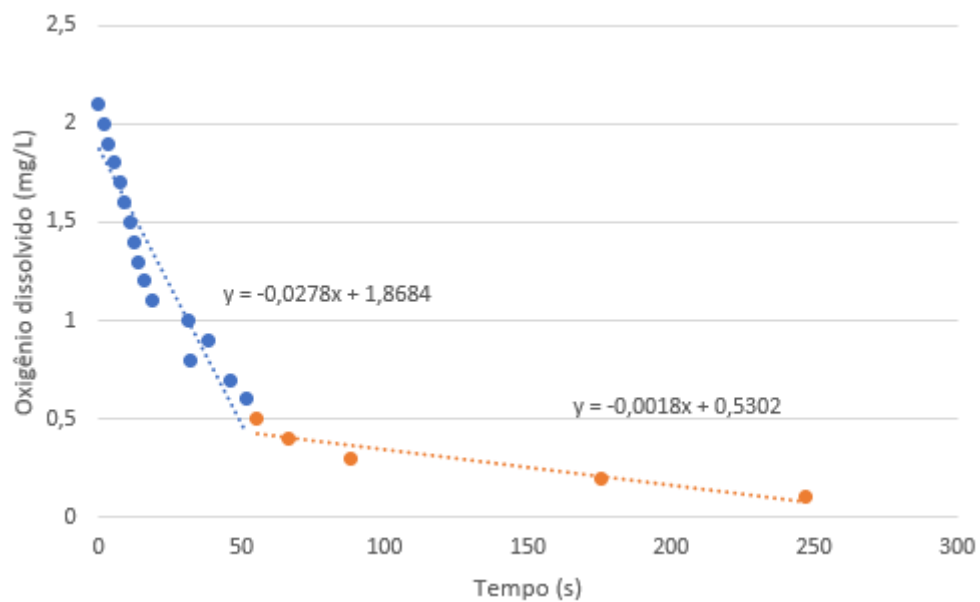


Figura 16: Resultados do consumo de oxigênio do efluente da estação de tratamento em conjunto com a amostra de CIP degradativo.

Os testes respirométricos realizados, conforme item 3.5.2, nas amostras D.1 (solução de propionato de clobetasol não degradada) e D.2 (solução de propionato de clobetasol degradada) apresentaram consumo de oxigênio conforme evidenciado pelos gráficos nas Figuras 17 e 18, de forma que as curvas de tendência de ambos apresentaram variações quando comparadas, resultando em taxas de consumo de O₂ de 0,013 mgO₂/L.s para a solução do ativo degradada e 0,0031 mgO₂/L.s para a solução do ativo não degradada. Como a taxa de consumo de oxigênio é maior para a solução de ativo degradada, é possível verificar que ao degradar o ativo quimicamente através da hidrólise básica, este não formou produtos capazes de promover a inibição do lodo. Ainda, a solução de ativo degradada é mais facilmente biodegradada que a solução de ativo não degradada.

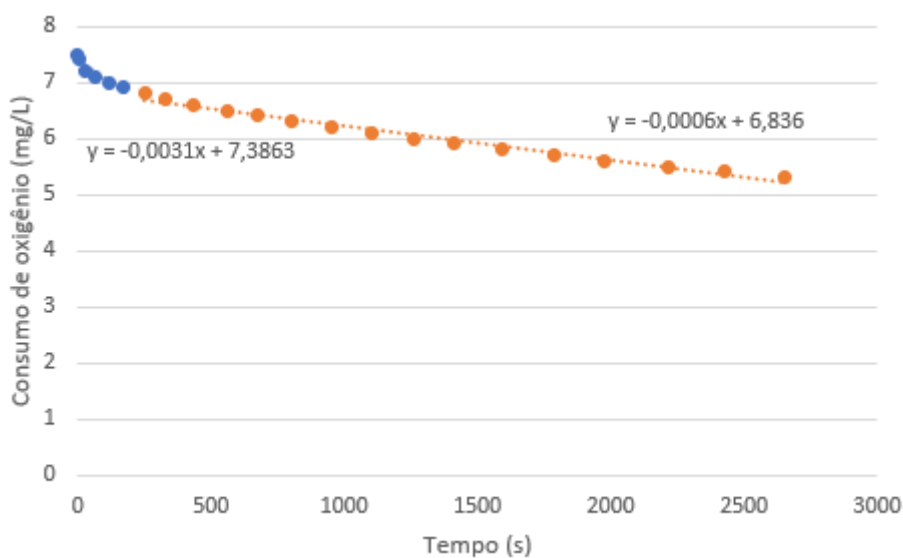


Figura 17: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de solução de propionato de clobetasol não degradada.

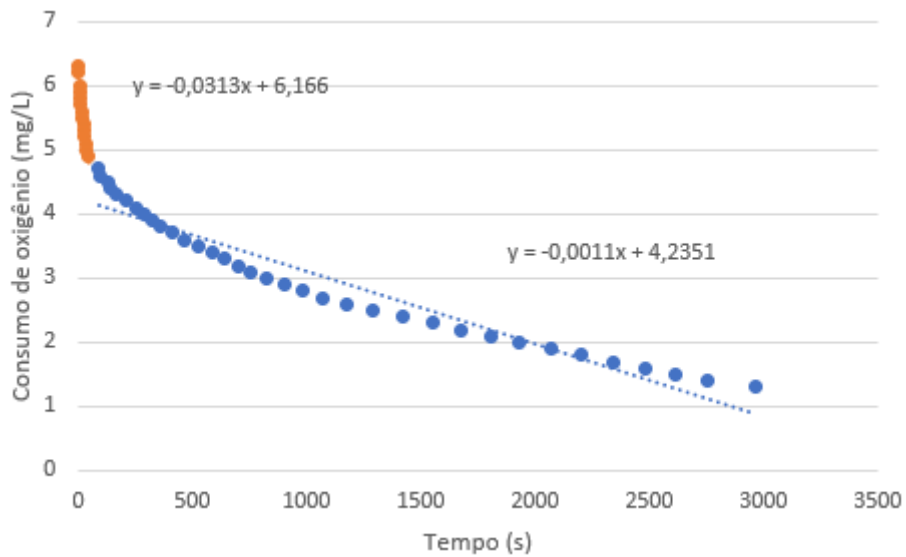


Figura 18: Resultados do consumo de oxigênio da amostra de solução de propionato de clobetasol degradada.

Por fim, o resultado do teste respirométrico realizado, conforme item 3.5.3., para a solução de Divostar Quattro, conforme Figura 19, indica que o consumo de oxigênio ocorreu a uma taxa de 0,032 mgO₂/L.s.

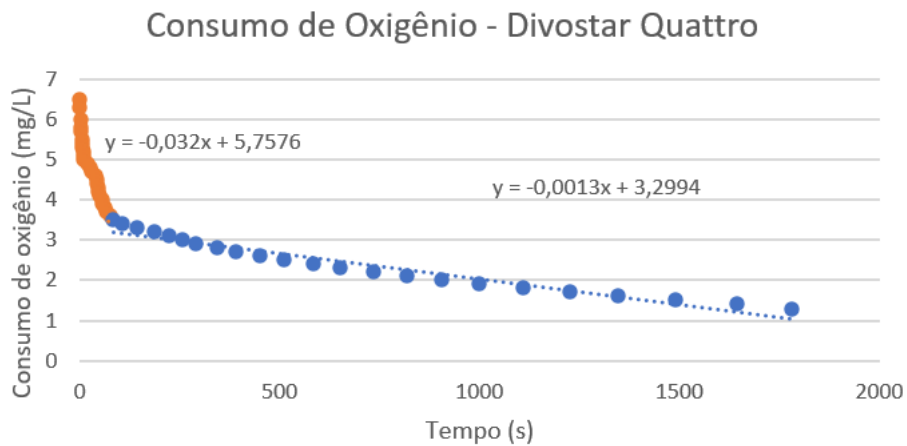


Figura 19: Resultados do consumo de oxigênio da solução de Divostar Quattro.

5. DISCUSSÃO

Os testes relacionados à degradação química dos ativos obtiveram eficiência de degradação a partir de 75% a partir do tempo de 10 minutos utilizando tanto o Divostar Quattro quanto a solução 0,1 mol/L de NaOH. A partir destes resultados, foi possível propor um processo de limpeza *Cleaning in place* alternativo ao atual.

Como o resultado foi satisfatório para o composto Divostar Quattro a partir de 10 minutos de degradação, o novo CIP proposto consistiu em unir a primeira e a segunda etapa do processo anterior, que foram mantidos a temperatura da primeira etapa, porém, com a adição do detergente e o tempo da segunda etapa. Dessa forma, o uso do Divostar Quattro que antes ocorreria na segunda etapa da limpeza, foi transferido para a primeira etapa. Em relação ao tempo da etapa, foi adotado o tempo utilizado na segunda etapa, mesmo com resultado satisfatório com 10 minutos, uma vez que a redução de tempo poderia diminuir a eficiência de limpeza dos reatores e ocasionar contaminação entre os medicamentos. A Figura 20 apresenta as alterações no processo de limpeza, comparando o processo atual e o processo proposto.

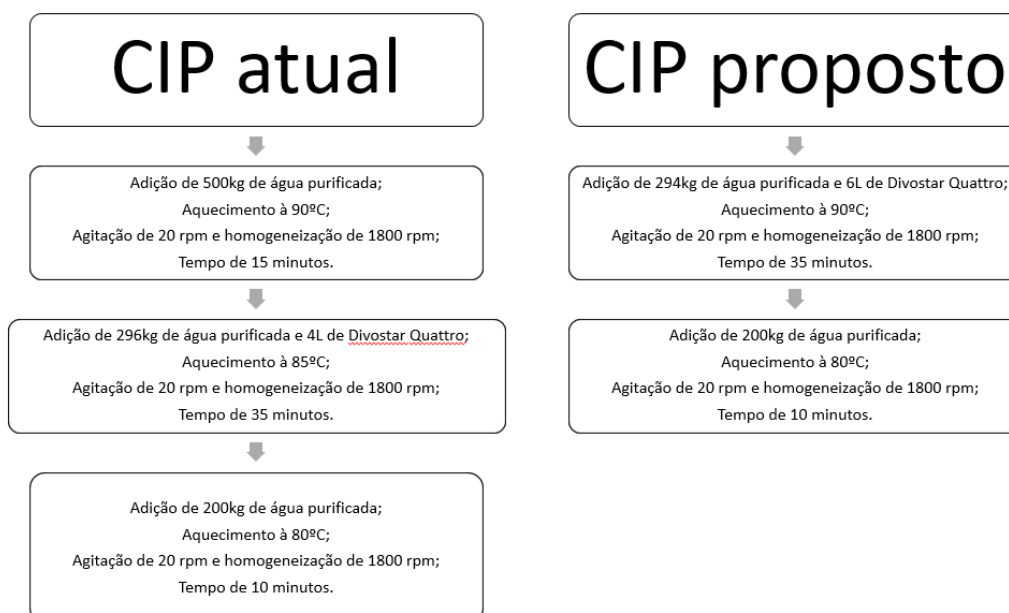


Figura 20: Apresentação das etapas do CIP atual e do CIP proposto.

É importante salientar que esta primeira avaliação considera apenas a eficiência da degradação química, de forma que o sucesso desta proposta de limpeza é condicionado a resultados satisfatórios na validação de limpeza e nos testes relacionados a degradação biológica por lodo ativado. A validação de limpeza fez parte do escopo deste trabalho.

Quanto aos testes respirométricos, foram obtidas taxas de consumo de oxigênio de 0,0083 mgO₂/L.s para o CIP atual e 0,0188 mgO₂/L.s para CIP degradativo. Comparando estes resultados, é possível verificar o CIP degradativo não demonstrou atividade inibitória ao lodo e, também, apresentou uma facilidade maior em ser biodegradado, já que apresentou uma maior taxa de consumo de oxigênio em relação CIP atual.

O mesmo foi observado ao comparar os resultados entre o efluente da estação de tratamento combinado com CIP atual e o efluente da estação de tratamento combinado com CIP degradativo, uma vez que o primeiro apresentou uma taxa de consumo de oxigênio de 0,0195 mgO₂/L.s. Por sua vez, o segundo apresentou uma taxa de consumo de oxigênio de 0,0278 mgO₂/L.s.

Os testes respirométricos com as soluções de propionato de clobetasol resultaram nas taxas de 0,013 mgO₂/L.s para a solução de ativo degradado e 0,0031 mgO₂/L.s para a solução do ativo não degradado. Tais resultados corroboram com as observações dos testes anteriores, principalmente quanto fato de a solução com o propionato de clobetasol degradado apresentar uma maior taxa de consumo de oxigênio, indicando que os produtos de degradação do ativo não foram inibidores do lodo ativado. Por fim, o teste respirométrico com a solução de Divostar Quattro resultou em uma taxa de consumo de oxigênio de 0,032 mgO₂/L.s. É possível que o detergente também não apresente inibição do lodo ativado. Porém, não é possível afirmar com certeza, uma vez que não foi realizado o teste respirométrico apenas com o lodo ativado com um intuito de comparar com os resultados dos testes respirométricos com a solução de Divostar Quattro.

Em relação ao impacto econômico, comparando o processo de CIP atual com o CIP proposto, é possível verificar que haverá o aumento no consumo do detergente Divostar Quattro em 2 litros por processo de limpeza. Em média, a

planta de fabricação é limpa 9 vezes durante um mês, logo, gerando um aumento de 18 litros de Divostar Quattro ao mês, o que equivaleria a um aumento de R\$9,00 por mês (usando como base o valor praticado atualmente de R\$25,00 referente a bombona de 50 quilogramas do detergente). Por outro lado, o processo de limpeza proposto, também não gerará outros custos adicionais, uma vez que o processo de limpeza CIP já é um processo executado atualmente e que já contempla equipamentos e mão de obra operacional para realizá-lo. Do ponto de vista ambiental, além dos pontos levantados quanto a não inibição do lodo ativado, observa-se que o processo de limpeza proposto consumirá 502 litros de água a menos que o processo de limpeza atual, poupando cerca de 4.518 litros de água por mês.

Os testes realizados neste trabalho não permitiram dimensionar a porcentagem de degradação para o propionato de clobetasol após o tratamento com lodo ativado, devido a possível interferência do Divostar Quattro. Porém, percebe-se que a nova estratégia de limpeza não impactará negativamente no processo de lodo ativado.

Por fim, é importante pontuar que o processo de limpeza desenvolvido neste trabalho é aplicável aos processos de limpeza *Cleaning in Place*. De modo geral, plantas de fabricação possuem diversos processos de limpeza, podendo ser no modo CIP ou no modo *Washing out Place*, onde as peças e utensílios são retirados da estação de trabalho e limpas manualmente em uma sala de lavagem. Para o caso da limpeza WOP, o processo de limpeza proposto não é aplicável, de modo que os efluentes com princípios ativos gerados não receberão o pré-tratamento e serão direcionados para a estação de tratamento de efluentes. Assim, por mais que o processo de limpeza proposto não traga impacto em custos, diminua o consumo de água e não cause inibição do lodo ativado na estação de tratamento, ele possui uma limitação quanto a sua aplicação. Outros tratamentos já citados neste trabalho como processos oxidativos, embora necessitem de um maior investimento relacionado a itens como adequação de estrutura, disponibilização de time operacional e compra de reagentes, poderão trazer um maior ganho ambiental, uma vez que abarcarão um maior volume de efluentes com princípio ativo oriundos de todos os processos de limpeza da planta de fabricação.

6. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Ao avaliar laboratorialmente as rotas de degradação química e biológica, foi proposto um novo processo de limpeza *Cleaning in Place* para realizar o pré-tratamento dos princípios ativos propionato de clobetasol, propionato de fluticasona e valerato de betametasona. Em comparação com o processo de limpeza atual, houve a junção da primeira e segunda etapa de limpeza, para que o detergente Divostar Quattro proporcione a hidrólise básica. Por consequência, houve um pequeno aumento de 2L no consumo desse detergente e a diminuição de 502kg de água por limpeza. Assim, o impacto econômico não foi significativo. Porém, proporciona um impacto ambiental positivo pela redução no consumo de água.

Os resultados obtidos foram satisfatórios para a degradação química. Também foi possível observar que após a degradação química proposta, não houve inibição do lodo ativado existente na empresa. De modo que, o processo de pré-tratamento proposto não impactará negativamente nos processos de tratamento de efluentes já praticados. Não foi possível garantir pelos testes respirométricos, que os princípios ativos degradados tenham maior biodegradabilidade, uma vez que existe a possibilidade do aumento do consumo de oxigênio ter sido causado pela adição de Divostar. Apesar desse ponto, é evidente o ganho ambiental do processo de limpeza de proposto.

Sugestões:

Mediante aos resultados, é sugerido realizar outros testes visando quantificar os princípios ativos após o processo de tratamento de degradação biológica. Para isso, o efluente gerado pela empresa (compreendendo também o efluente gerado na planta de fabricação já quimicamente degradado) deve ser exposto a lodo ativado na proporção praticada na estação de tratamento, contando com agitação e aeração. Após o processo de biodegradação, uma amostragem deve ser retirada do sistema. O lodo ali presente deve ser lisado para liberação do material do interior dos microrganismos. Em seguida, deve-se realizar a filtração desse material, que depois será direcionado para uma análise de quantificação dos ativos ali presentes. O mesmo teste deverá ser realizado utilizando apenas

o efluente oriundo da planta de fabricação e já degradado. Através destes testes, será possível quantificar a porção de ativo que foi biodegradada e se há alguma interferência causada pela disponibilidade de matéria orgânica mais facilmente biodegradável oriunda de efluentes gerados em outros pontos da fábrica.

Do ponto de vista econômico, é interessante buscar respostas conclusivas sobre a eficiência dessa proposta, uma vez esta não traz custos adicionais a empresa, sendo um processo economicamente viável. Porém, do ponto de vista ambiental, o processo de pré-tratamento com hidrólise básica só pode ser aplicado em caso de processos *Cleaning in Place*, de forma que, para limpeza de peças e utensílios de forma *Washing out Place*, esse processo não poderá ser realizado e os ativos serão direcionados para a estação de tratamento de efluentes sem o pré-tratamento.

Por esse motivo, sugere-se também avaliar a possibilidade de implementação de um processo de tratamento que consiste em: direcionar todos os efluentes gerados em todos os processos de limpeza da planta de medicamentos de uso tópico para a elevatória já existente na empresa e já em uso. Em seguida, na elevatória, realizar a degradação dos princípios ativos através do processo oxidativo avançado Fenton. É possível que este processo seja viável, uma vez que apresenta baixo custo com reagentes e o volume de efluente tratado será restrito ao efluente gerado na planta de medicamentos de uso tópico. Porém, também deve-se considerar a precipitação de hidróxido de ferro, a dificuldade de controlar o pH (principalmente devido ao Divostar Quattro continuar sendo usado nas atividades de limpeza CIP), a necessidade de equipe operacional que realizará o tratamento e se há necessidade de realizar alguma adequação na elevatória.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIEL, L. V. Panorama do Tratamento de Efluentes de Indústria Farmacêutica. Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019.

ANDREOTOLLA, G. OLIVEIRA, E. L. FOLADORI, P. DALLAGO, L. PETERLINI, R. CADONNA, M. MÉTODO RESPIROMÉTRICO PARA O MONITORAMENTO DE PROCESSOS BIOLÓGICOS. Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental, v. 10, p 14-23, 2005.

Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2019. ANVISA. Brasília, v. 20, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2019-versao-para-impressao.pdf>. Acesso em: 06/dez/2021.

BASSUONI, Y. F., ELZANFALY, E. S., ESSAM, H. M., & ZAAZAA, H. E.-S. Development and validation of stability indicating TLC densitometric and spectrophotometric methods for determination of Clobetasol propionate. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, 54(2), p. 165–174, 2016.

BAVARESCO, L. BERNARDI, A. BATTASTINI, A. M. O. Glicocorticoides: Usos Clássicos e Emprego No Tratamento Do Câncer. INFARMA. v. 17, n. 7/9, p. 58 - 60, 2005.

BRITO, Fulvi. Validação de Limpeza: Estratégias de Otimização. Farmacêuticas. 18 de out. de 2020. Disponível em <<https://www.farmacenticas.com.br/validacao-de-limpeza-estrategias-de-otimizacao/>>. Acesso em 26 de fev. de 2022.

CARNEIRO, S. P. Desenvolvimento E Caracterização De Nanocápsulas De Propionato De Clobetasol Obtidas Por Polimerização In Situ Para Tratamento De Psoríase. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2013.

CHANG, R. RAW, A. LIONBERGER, R, YU, R. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. AAPS Journal, 2012.

Conheça a Limpeza CIP e Sua Importância para a Indústria. HIGTOP. Disponível em <<https://higtop.com.br/conheca-a-limpeza-cip/>>. Acesso em 27 de fev. de 2022.

EVANGELISTA, B. A. L. Caracterização, Análise Físico-Química e Estabilidade Térmica do Complexo de Inclusão Ciclodextrina-17-valerato de Betametasona. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

FAUZEE, A. F. B.; WALKER, R. B. Forced degradation studies of clobetasol 17-propionate in methanol, propylene glycol, as bulk drug and cream formulations by RP-HPLC. *Journal of Separation Science*, v. 36, n. 5, p. 849 - 856, 2013.

Formas Farmacêuticas. *Farmacêutico Digital*. 2020. Disponível em: <https://farmaceuticodigital.com/2014/10/formas-farmaceuticas.html>. Acesso em: 07/dez/2021.

GIORDANO, Gandhi. *Tratamento e Controle de Efluentes Industriais*. Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 2004.

GIORDANO, Gandhi; SURERUS, Victor. *Efluentes Industriais: Volume 1 - Estudo de Tratabilidade*. Rio de Janeiro: Publit, 2015.

Guide to Inspections of Topical Drug Products. *Topical Drug Products (7/94)*. FDA. 13 de nov. de 2014. Disponível em <<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/topical-drug-products-794>>. Acesso em 26 de fev. de 2022.

HELMING, E. G., FETTING, J. D., CORDONE, L., SCHOENBERG, T. H., DEMARCO, M. J., SURI, P. S. API removal from pharmaceutical manufacturing wastewater: Results of process development, pilot testing, and scale-up. *Water Environment Federation's Annual Technical Exhibition and Conference 78*, p. 207–226, 2005.

Indústria Farmacêutica no Brasil: um breve panorama. *Campus Virtual*. Fiocruz. 2018 Disponível em: https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/industria_farmacutica_no_brasil_um_breve_panorama.html. Acesso em: 06/dez/2021.

KHATTAK, S. U. R. SHEIKH, D. AHMAD¹, I. USMANGHANI, K. Kinetics of Thermal Degradation of Betamethasone Valerate and Betamethasone Dipropionate in Different Media. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, p. 133-140. Abril, 2012.

LUTEBARK, M. A. C. Conhecendo o Processo Produtivo de Sólidos, Líquidos e Granulação na Indústria Farmacêutica. Instituto a Vez do Meste. 2010.

MIYAMOTO, A., Kitaichi, Y., & Uchikura, K. Degradation of corticosteroids during activated sludge processing. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 62(1), p. 72-76, 2014.

OLIVEIRA, Ana Flávia. Esquema de Produção Setor Semissólidos. SlideShare. 19 de Jul. de 2015. Disponível em <<https://pt.slideshare.net/Anaflaviaarapiraca/esquema-de-produo-setor-semi-solidos>>. Acesso em 26 de fev. de 2022.

O Que é Clean in Place (CIP) e Como Funciona. BIOSAN. Disponível em <[https://biosan.net.br/o-que-e-clean-in-place-cip-e-como-funciona/#:~:text=O%20Clean%20in%20place%20\(CIP,e%20envolvimento%20do%20operador%20%2F%20manual.&text=Os%20princ%3ADpios%20do%20CIP%20podem,integrante%20de%20qualquer%20planta%20automatizada](https://biosan.net.br/o-que-e-clean-in-place-cip-e-como-funciona/#:~:text=O%20Clean%20in%20place%20(CIP,e%20envolvimento%20do%20operador%20%2F%20manual.&text=Os%20princ%3ADpios%20do%20CIP%20podem,integrante%20de%20qualquer%20planta%20automatizada)>. Acesso em 26 de fev. 2022.

ORTIZ, Giovanna. Tratamento de Água Residuárias. Aula 03 – Tratamentos. SlideShare. 18 de dez. de 2013. Disponível em <<https://pt.slideshare.net/GiovannaOrtiz/aula-3-tratamentos-e-tratamento-preliminar>>. Acesso em 26 de fev. 2022.

Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor. Perfil da Indústria Farmacêutica 2020, São Paulo, SP, 2020. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/Perfil_IF2020_PORT.pdf. Acesso em: 06/dez/2021.

PIVELI, Roque Passos. Aula 5: Características físicas das águas: cor, turbidez, sólidos, temperatura, sabor e odor. Curso: Qualidade das Águas e Poluição: Aspectos Físico-Químicos - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

PRADO, A. R. M. A Indústria farmacêutica brasileira a partir dos anos 1990: A lei dos Genéricos e os impactos na dinâmica competitiva. *Leituras de Economia Política*, Campinas, SP, ano 2, v. 13, n. 19, p. 111-145, dez/2011. Disponível em: <https://www.eco.unicamp.br/images/arquivos/artigos/3194/08%20Artigo%206.pdf>. Acesso em: 06/dez/2021.

Procedimentos de Limpeza para Equipamentos e Instalações. *Boas Práticas*. 26 de mar. de 2013. Disponível em <<http://boaspraticasnet.com.br/procedimentos-de-limpeza-para-equipamentos-e-instalacoes/>>. Acesso em 26 de fev. de 2022.

RADJENOVIC, J., PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. “Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor”. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2007.

ROCHA, A. C. L. Principais processos de tratamento de efluentes da produção de antibióticos e seu potencial reúso na indústria farmacêutica. 2018. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

SANGOY, M. S. Desenvolvimento e Validação da Metodologia Para Avaliação de Fluticasona por Cromatografia Líquida e Eletroforese Capilar. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2009.

SANTOS, Maria Fernanda de Campos dos. Glicocorticoides. *Colunistas*. Sanarmed. 30 de mai. de 2021. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/glicocorticoides-colunistas>>. Acesso em 26 de fev. de 2022.

SANTOS, N. L. NETO, L. M. R. Importância da Validação de Limpeza na Prevenção e Controle de Contaminações Cruzadas. Centro Universitário São Camilo, Espírito Santo, 2015.

SILVA, L. A. D. Penetração Cutânea Passiva E Iontoforética De Propionato De Clobetasol Incorporado Em Carreadores Lipídicos Nanoestruturados. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

THORAT, J. RAO, J. R. DHALE, C. Stability Indicating Method Development and Validation for Estimation of Fluticasone Propionate in API and Pharmaceutical Dosage Form by HPTLC Chromatographic Technique. Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR), v. 5, p. 503-514, 2018.

TOKUMURA, T. YOSHIDA, N. MORI-YASUMOTO, K. SHIROTA, O. KURITA, T. Degradation Rates and Products of Fluticasone Propionate in Alkaline Solutions. Journal of Pharmaceutical Analysis, v. 7, p. 297-302, 2017.

Validação de Limpeza e o Uso de Swabs na Indústria Farmacêutica. CMS. 27 de fev. de 2014. Disponível em <<https://cmscientifica.com.br/validacao-de-limpeza-e-o-uso-de-swabs-na-industria-farmaceutica/>>. Acesso em 27 de fev. 2022.

VENTURINI, C. L. Formas Farmacêuticas. Saúde e Medicina. Mato Grosso, 2012. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/ClaudioLuisVenturini/formas-farmacuticas-11666154>. Acesso em: 07/dez/2021.

8. ANEXOS



F&B Divostar Quattro

Detergente de sincrustante alcalino para limpeza por circulação (CIP)

Finalidade de Uso

Divostar Quattro é um detergente cáustico formulado para lavagem de garrafas de vidro em indústrias de bebidas e processos de limpeza por circulação (CIP) de linhas, tubulações, tanques, pasteurizadores, evaporadores e concentradores, com alto teor de sujidades orgânicas em Laticínios, Frigoríficos e em Indústrias Alimentícias e de Bebidas em geral.

Características / Benefícios

- Poder de limpeza: umectação total da superfície. Eficiência sobre diferentes sujidades orgânicas e na presença de dureza da água. Alto poder de saponificação de gorduras, bem como de remoção de proteínas e amido;
- Poder sequestrante: previne a formação de incrustação da dureza da água;
- Baixa formação de espuma: a espuma quebra-se muito rapidamente evitando o acúmulo em tanques, linhas e bombas;
- Fácil de enxaguar: quando comparado com a soda cáustica **Divostar Quattro** é removido com maior facilidade durante o enxágue, reduzindo o arraste;
- Contém Tensioativo: na lavagem de garrafas, **Divostar Quattro** reduz o arraste, diminuindo em até 25% o consumo de produto.

Considerações Técnicas

Divostar Quattro é um detergente cáustico líquido especialmente formulado para lavagem de garrafas, recomendado também em limpeza por circulação (CIP) de equipamentos com sujidade pesada. A formulação de **Divostar Quattro** contém tensoativos especiais que promovem a perfeita umectação das superfícies a serem higienizadas, removendo as sujidades. Além disso, **Divostar Quattro** é um produto formulado de forma que a associação da soda cáustica com tensoativos não iônicos e sequestrantes nele contidos, permitem atuação completa na remoção de rótulos, gorduras, ferrugem, açúcares, etc. Devido às suas características físico-químicas, é recomendado para diferentes tipos de equipamentos e sujidades:

1. Lavadoras de garrafas;
2. Limpeza CIP de linhas frias: silos, tanques, tubulações, enchedoras e equipamentos em geral;
3. Limpeza CIP de pasteurizadores, esterilizadores, concentradores e evaporadores;
4. Limpeza de cozinhadores contínuos e fritadeiras por fervura;
5. Limpeza CIP de plantas de extrato de carne;
6. Desengraxe de carretilhas, gancheiras e nórias de ferro fundido, aço carbono ou aço inoxidável **Divostar Quattro** pode ser dosado e controlado automaticamente.

Modo de Usar

Após pré-enxágue com água preferencialmente morna (50°C), a solução do produto deve ser aplicada obedecendo-se às condições abaixo: **Higienização CIP de linhas frias (tanques, silos, tubulações e máquinas de envase):** Circular solução de **Divostar Quattro** à concentração entre 1,0 e 2,0% (p/v) por 20 a 30 minutos, à temperatura entre 70 e 80°C. **Higienização CIP de pasteurizadores, esterilizadores, concentradores e evaporadores:** Circular solução de **Divostar Quattro** à concentração entre 2,0 e 3,0% (p/v) por 20 a 30 minutos, à temperatura entre 70 e 80°C. **"Fervura" de cozinhadores contínuos e fritadeiras:** Utilizar solução de **Divostar Quattro** à concentração entre 3,0 e 5,0% (p/v). Tempo de contato: 60 minutos, à temperatura de 90°C. **Higienização CIP de planta de extrato de carne:** Circular solução de **Divostar Quattro** à concentração entre 3,5 e 4,5% (p/v), por 60 minutos, à temperatura de 90°C. **Para lavagem de garrafas:** Utilizar concentrações entre 3,0 e 6,0% (p/v) de **Divostar Quattro** pelo tempo mínimo de contato de 5 minutos, à temperatura entre 60 e 80°C. Deve-se sempre realizar o enxágue final de equipamentos com água potável. A definição da concentração, temperatura e tempo de contato ideais dependerão da aplicação. Consulte o especialista **Diversey**.



Divobrite™



Diversey™

F&B

Divostar Quattro

Detergente desincrustante alcalino para limpeza por circulação (CIP)

Características Físico-Químicas

Aspecto	Líquido límpido e opalescente
Cor	Amarelado
Peso específico à 25°C	1,48 g/mL
Alcalinidade livre (%NaOH)	42,6 (mínimo)

Os valores apresentados acima são dados típicos de uma produção normal e não devem ser considerados como especificação.

Metodologia de Análise

Pipetar 10ml da solução de uso com pipeta volumétrica e transferir para o erlenmeyer. Adicionar 1ml de cloreto de bário 10% e 2 a 3 gotas de indicador fenolftaleína. Titular com HCl 1,0 N até viragem da cor rósea para incolor (mesmo tom da solução de uso). Anotar o volume gasto (Vg).

$$\text{Divostar Quattro (\% p/v)} = \frac{Vg \times N \times F \times 8,96}{Va}$$

onde: Vg = volume gasto do ácido clorídrico 1,0N.

Va = volume da amostra (10 ml)

N = normalidade do ácido clorídrico 1,0N.

F = fator de correção da normalidade do ácido clorídrico 1,0N.

A concentração (% p/v) da solução de uso de **Divostar Quattro** também pode ser determinada através do teste-kit **Diversey**.

Composição

Hidróxido de Sódio, Tensoativos Não-Iônicos, Sequestrante, Dispersante e Água.

Precauções de Uso

Recomendações sobre manuseio, estocagem e descarte do produto são fornecidas separadamente na Ficha Individual de Segurança de Produto (FISPQ).

Prazo de Validade

24 meses a partir da data de fabricação.

Registros Oficiais

Registro MS – 3.2661.0054

www.diversey.com

© 2018 Diversey, Inc. All Rights Reserved. 04/19 - Versão 01