

Análise da eficácia de método validado de limpeza em reator misturador na indústria de produtos saneantes

Analysis of the effectiveness of a validated cleaning method in a mixing reactor in the sanitizing products industry

Analisis de la eficacia de un metodo validado de limpieza en un reactor mezclador en la industria de productos saneantes

Recebido: 25/11/2025 | Revisado: 01/12/2025 | Aceitado: 01/12/2025 | Publicado: 02/12/2025

Sheila Pereira Xavier

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6072-3014>

Centro Universitário Santa Cruz, Brasil

E-mail: sheepereira@gmail.com

Cleia Alves Lima Bortotti

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0206-2163>

Centro Universitário Santa Cruz, Brasil

E-mail: cleiaalveslima29@gmail.com

Rodrigo Otávio de Faria

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2527-5388>

Centro Universitário Santa Cruz, Brasil

E-mail: rodrigo.faria@unisantacruz.edu.br

Charyane Satie Sato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-2554>

Centro Universitário Santa Cruz, Brasil

E-mail: charyane.sato@unisantacruz.edu.br

Resumo

A contaminação cruzada em equipamentos compartilhados representa um risco crítico para a qualidade e segurança dos produtos saneantes, podendo comprometer lotes subsequentes e gerar não conformidades regulatórias. Para mitigar esse problema, a validação de limpeza surge como solução essencial, pois comprova, por meio de evidências científicas, a eficácia da higienização de reatores industriais. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade de um método validado de limpeza aplicado a um reator misturador de 3000 L utilizado na produção de saneantes. A metodologia envolveu inspeção visual, investigação microbiológica por swab e ensaios físico-químicos (pH, cor aparente, cloro livre e quaternário de amônio) após ciclos de produção com três produtos de maior desafio. Os resultados demonstraram ausência de sujidade visível, contagens microbiológicas inferiores a 1 UFC/cm² e parâmetros físico-químicos estáveis, sem indícios de resíduos químicos, incluindo quaternário de amônio abaixo do limite de quantificação. Conclui-se que o método validado é eficaz, reprodutível e adequado para prevenir contaminação cruzada, fortalecendo a segurança do processo produtivo e o atendimento às exigências regulatórias.

Palavras-chave: Validação de limpeza; Reator misturador; Saneantes; Contaminação cruzada.

Abstract

Cross-contamination in shared equipment represents a critical risk to the quality and safety of sanitizing products, as it may compromise subsequent batches and lead to regulatory non-conformities. To mitigate this problem, cleaning validation emerges as an essential strategy, providing scientific evidence of the effectiveness of industrial reactor sanitation. Thus, the objective of this study was to evaluate the effectiveness of a validated cleaning method applied to a 3000-L mixing reactor used in the production of sanitizing products. The methodology involved visual inspection, microbiological assessment by swab sampling, and physicochemical analyses (pH, apparent color, free chlorine, and quaternary ammonium compounds) after production cycles with three high-challenge products. The results showed no visible residue, microbiological counts below 1 CFU/cm², and stable physicochemical parameters with no indication of chemical residues, including quaternary ammonium levels below the limit of quantification. It is concluded that the validated cleaning method is effective, reproducible, and suitable for preventing cross-contamination, thus strengthening process safety and compliance with regulatory requirements.

Keywords: Cleaning validation; Mixing reactor; Sanitizing products; Cross-contamination.

Resumen

La contaminación cruzada en equipos compartidos representa un riesgo crítico para la calidad y seguridad de los productos saneantes, ya que puede comprometer lotes posteriores y generar no conformidades regulatorias. Para mitigar este problema, la validación de limpieza surge como una solución esencial, al proporcionar evidencia científica de la eficacia de la higienización de reactores industriales. Así, el objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de un método validado de limpieza aplicado a un reactor mezclador de 3000 L utilizado en la producción de productos saneantes. La metodología incluyó inspección visual, evaluación microbiológica mediante hisopado y análisis fisicoquímicos (pH, color aparente, cloro libre y compuestos de amonio cuaternario) después de ciclos de producción con tres productos de mayor desafío. Los resultados mostraron ausencia de suciedad visible, recuentos microbiológicos inferiores a 1 UFC/cm² y parámetros fisicoquímicos estables, sin indicios de residuos químicos, incluyendo amonio cuaternario por debajo del límite de cuantificación. Se concluye que el método validado de limpieza es eficaz, reproducible y adecuado para prevenir la contaminación cruzada, fortaleciendo la seguridad del proceso productivo y el cumplimiento de los requisitos regulatorios.

Palabras clave: Validación de limpieza; Reactor mezclador; Saneantes; Contaminación cruzada.

1. Introdução

A contaminação cruzada em equipamentos utilizados de forma compartilhada constitui um dos principais desafios na fabricação de produtos saneantes, pois resíduos de formulações previamente processadas podem transferir substâncias químicas, corantes ou microrganismos para lotes subsequentes, comprometendo a qualidade, a segurança e a conformidade regulatória dos produtos (Wallhäuser, 2017; Pickar, 2010; Abrasheva et al., 2022; Sonawane & Chaydhari, 2024). Esse risco é especialmente crítico em reatores misturadores, cujo design interno, composto por pás, eixos, suportes e paredes cilíndricas ou cônicas, pode favorecer a retenção de resíduos e dificultar a higienização completa. Além disso, a presença de resíduos químicos ou microbiológicos pode alterar parâmetros físico-químicos e microbiológicos, afetando a estabilidade e a integridade dos produtos finais (Abrasheva et al., 2022; Sonawane & Chaydhari, 2024).

Frente a esses riscos, a validação de limpeza torna-se indispensável para assegurar que os procedimentos de higienização adotados sejam eficazes, reproduzíveis e compatíveis com as exigências regulatórias. Agências como ANVISA (RDC nº 47/2013) e FDA (21 CFR §211.67), bem como diretrizes da EMA (2018) e da ISO 9001:2015, reforçam a necessidade de comprovação técnica e científica da remoção de resíduos, garantindo processos rastreáveis, controlados e a proteção do consumidor.

Apesar das exigências regulatórias, persistem lacunas relacionadas à definição de limites analíticos específicos para saneantes, à avaliação de resíduos em condições de pior caso e à aplicação prática de estratégias de amostragem adequadas para diferentes tipos de reatores, especialmente aqueles com superfícies porosas ou áreas de difícil acesso (Rubashvili & Tsiklauri, 2025).

Na indústria de saneantes, os reatores misturadores desempenham papel central ao promover a homogeneização dos ingredientes durante a formulação, garantindo a uniformidade dos produtos fabricados (Levenspiel, 2018; Oldshue, 2019). Tais equipamentos geralmente consistem em tanques agitados com impelidores ou pás que criam movimentos de mistura por cisalhamento, turbulência ou convecção, dependendo da formulação processada, garantindo homogeneidade e eficiência operacional (GEA Group, 2017). No entanto, essa complexidade estrutural contribui para o acúmulo de resíduos, tornando necessária a adoção de métodos de limpeza adequados. Dois métodos são amplamente utilizados: CIP (Cleaning In Place) e COP (Cleaning Out of Place). O CIP é um sistema automatizado em que soluções de limpeza circulam pelo reator sem necessidade de desmontagem, garantindo remoção padronizada e eficiente de resíduos (WHO, 2021). Já o COP envolve desmontagem parcial ou total do equipamento, permitindo limpeza manual e inspeção visual de áreas não alcançadas pelo CIP (EMA, 2018). Em ambos os métodos, detergentes enzimáticos podem ser empregados devido à sua capacidade de degradar resíduos orgânicos persistentes (WHO TRS 937; Silva et al., 2010).

A eficiência da validação de limpeza também depende de técnicas analíticas robustas e deve demonstrar, por meio de dados técnicos e científicos, que o procedimento adotado é capaz de remover resíduos de forma consistente, mesmo nas condições mais desafiadoras. Métodos como HPLC e TOC são essenciais para detectar resíduos em baixas concentrações (Sonawane & Chaydhari, 2024; Chullipalliyalil, Lewis & McAuliffe, 2019). Estratégias de amostragem com swab (direta) e enxágue (indireta) também são amplamente utilizadas, pois aumentam a sensibilidade da detecção de resíduos (Ramandi et al., 2020). Além disso, a Farmacopeia Brasileira (2019) recomenda o uso do swab para monitoramento microbiológico, e limites como 100 UFC/cm² para bactérias mesófilas e 10 UFC/cm² para fungos e leveduras são amplamente adotados (Farmacopeia Brasileira, 2019; USP, 2020).

Apesar do avanço das técnicas e diretrizes, ainda há escassez de estudos aplicados diretamente em reatores de grande volume utilizados na produção de saneantes, avaliando sua limpeza após ciclos consecutivos com produtos de diferentes níveis de risco. Também permanecem desafios relacionados à detecção de resíduos em superfícies críticas e à implementação prática de abordagens baseadas em ciclo de vida, que exigem revalidações dinâmicas sempre que houver mudanças de processo, equipamentos ou formulações (Leblanc, 2022; SumukhaKrishna et al., 2020; Abrasheva et al., 2022).

O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade de um método validado de limpeza aplicado a um reator misturador de 3000 L utilizado na produção de saneantes.

2. Metodologia

Este estudo caracteriza-se como um estudo de caso experimental, com abordagem qualitativa e quantitativa, conforme o modelo metodológico proposto por Gil (2017). A abordagem quantitativa foi utilizada para obtenção, mensuração e comparação dos dados físico-químicos e microbiológicos, enquanto a abordagem qualitativa permitiu avaliar critérios descritivos, como inspeção visual e análise das condições operacionais do processo de limpeza. A combinação desses métodos é amplamente empregada em validações industriais por possibilitar a correlação entre os resultados experimentais e os requisitos normativos aplicáveis (Pereira et al., 2018; Evans & Lindsay, 2021).

2.1 Reator- Misturador

O reator misturador avaliado, identificado como EQ 01.033 – Reator nº 01 Líquidos, possui capacidade de 3000 L e é fabricado em aço carbono 1040/45. Sua estrutura apresenta fundo cônico e tubulação encamisada para circulação de vapor, permitindo o aquecimento eficiente do material processado. O sistema de agitação é composto por um impelidor com pás retas a 90°, adequado para promover mistura homogênea de líquidos e facilitar a transferência de calor durante a operação.

O equipamento possui geometria cilíndrica, eixo vertical e pás agitadoras centrais, além de superfícies internas que incluem pontos críticos potenciais de retenção de resíduos, como soldas, junções e regiões inferiores do tanque. Essas características construtivas contribuem para a eficiência da homogeneização e do aquecimento, mas também demandam atenção especial durante a validação de limpeza devido à maior probabilidade de acúmulo de resíduos nessas áreas.

2.2 Seleção dos produtos

A validação de limpeza foi conduzida considerando os produtos previamente fabricados no reator, de modo a simular condições reais de operação e avaliar a remoção de resíduos após ciclos produtivos distintos. Além disso, utilizaram-se dois reagentes específicos no processo de higienização: **(1) desinfetante para limpeza interna** e **(2) sanitizante para limpeza externa** do equipamento, conforme prática operacional da indústria.

A seleção dos produtos fabricados que antecederam a limpeza foi estratégica, visando representar diferentes níveis de risco, diferentes composições químicas e distintos potenciais de retenção de resíduos. Dessa forma, buscou-se garantir que o processo de validação contemplasse cenários de maior desafio para o procedimento de limpeza. Os produtos escolhidos foram:

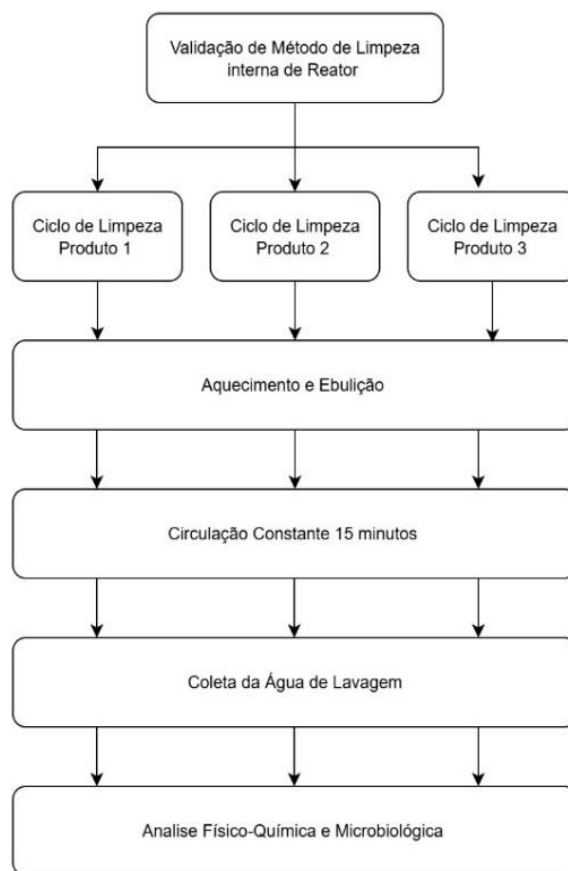
- **Produto 1 – Cera Líquida:** escolhido por apresentar o **maior potencial de contaminação química**, associado à sua coloração vermelha intensa, que facilita a verificação visual da remoção de resíduos. Sua formulação, rica em componentes cerosos, representa um pior caso devido à maior aderência às superfícies internas do reator.
- **Produto 2 – Lustra Móveis:** selecionado pela presença de **óleo de cera de carnaúba**, que aumenta o risco de retenção de resíduos hidrofóbicos e dificulta a remoção completa durante o processo de limpeza, constituindo um desafio adicional para avaliação da eficácia.
- **Produto 3 – Desinfetante:** classificado como **risco médio de resíduo químico**, por conter **quaternário de amônio**, um agente ativo de ação antimicrobiana cuja presença residual deve ser rigorosamente controlada, principalmente em superfícies que contenham resíduos orgânicos que podem diminuir sua eficácia ou mascarar sua detecção.

2.3 Descrição do método validado

A validação do processo de limpeza foi conduzida utilizando dois reagentes específicos: um desinfetante destinado à limpeza interna do equipamento e um sanitizante utilizado para a limpeza externa. O procedimento foi aplicado após a fabricação dos Produtos 1, 2 e 3, previamente selecionados por representarem maior risco de contaminação. Todas as etapas seguiram o Procedimento Operacional Padrão (POP) e a Instrução de Trabalho, alinhadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF), com prioridade para a limpeza interna em razão de sua maior criticidade quanto ao risco de contaminação cruzada.

O estudo avaliou o processo de higienização do equipamento EQ 01.033, um reator misturador de 3.000 L utilizado na produção de saneantes, por meio de três ciclos independentes, cada um correspondente a um dos produtos previamente fabricados. Em cada ciclo, realizou-se a limpeza interna do reator empregando 1,0 L de desinfetante diluído em 80–100 L de água, seguido de aquecimento até a ebulição e circulação contínua por 15 minutos sob vapor saturado e pressão, garantindo o contato integral da solução com todas as superfícies internas do tanque. A limpeza externa foi realizada com solução sanitizante devidamente diluída, aplicada conforme instrução de uso. Entre um ciclo e outro, o equipamento permaneceu em repouso por aproximadamente uma hora para permitir o resfriamento adequado antes da repetição do procedimento (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de descrição do método.

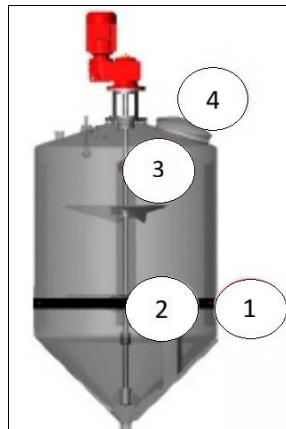


Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

A eficácia da limpeza foi avaliada por meio de três abordagens complementares. As análises físico-químicas foram realizadas exclusivamente na água de enxágue, coletada em dois momentos ao longo dos três ciclos, sendo avaliados pH, cloro livre, cor aparente e teor de quaternário de amônio, a fim de identificar resíduos químicos dissolvidos após o processo de limpeza. A inspeção visual foi conduzida nas superfícies internas e externas do reator, imediatamente após cada ciclo, verificando a ausência de resíduos visíveis, manchas ou acúmulos de produto.

A avaliação microbiológica foi realizada também nas superfícies internas e externas, utilizando a técnica de *swab* aplicada nos pontos críticos do equipamento, incluindo: **Ponto 1** – superfície interna, parede perpendicular ao suporte fixo (quebra-onda); **Ponto 2** – parte superior do suporte fixo; **Ponto 3** – superfície interna superior do reator; **Ponto 4** – superfície externa adjacente à entrada do equipamento. Esses pontos foram escolhidos devido ao maior potencial de retenção de resíduos químicos ou microbiológicos (Figura 2).

Figura 2: Pontos de coleta do reator: Ponto 1: Superfície Interna, Parede perpendicular ao suporte fixo (quebra-onda); Ponto 2: Superfície parte superior do suporte fixo; Ponto 3: Superfície interna e superior do reator; Ponto 4: Superfície Externa isolante, entrada do equipamento.



Fonte: Imagem adaptada pelos Autores (2025).

2.4 Inspeção Visual

A inspeção visual foi realizada após cada ciclo de limpeza, por meio de observação direta das superfícies internas e externas do equipamento, com o objetivo de identificar a presença de sujidades visíveis, como incrustações, filmes gordurosos ou pigmentações residuais. O procedimento seguiu um roteiro sistemático, percorrendo todas as áreas acessíveis das superfícies internas e externas sob iluminação adequada, a fim de assegurar a detecção de possíveis resíduos remanescentes e verificar a conformidade com o critério de “visualmente limpo”.

2.5 Análises Físico Químicas

As análises físico-químicas foram realizadas em amostras de água de enxágue coletadas na saída inferior do reator. Os parâmetros avaliados foram:

2.5.1 pH

A determinação do pH das amostras foi realizada utilizando um pHmetro digital Digimed DM-20, com faixa analítica de 0 a 14 e precisão de $\pm 0,01$ unidades de pH. O equipamento foi calibrado antes da série de análises, utilizando soluções padrão de pH 4,00 e 7,00. As medições foram realizadas à temperatura ambiente controlada para garantir a precisão dos resultados.

2.5.2 Cor Aparente

A análise de cor aparente foi realizada utilizando o fotômetro multiparâmetro HI83300 (*Hanna Instruments*), com faixa de medição de 0,0 a 50,0 unidades de cor (uC). A determinação foi feita por fotometria, com leitura direta em unidades de cor. O objetivo dessa análise foi identificar possíveis traços de coloração residual provenientes dos produtos anteriormente processados, servindo como indicador complementar da eficiência do processo de limpeza.

2.5.3 Cloro Livre

A quantificação de cloro livre foi realizada utilizando o fotômetro multiparâmetro HI83300 (*Hanna Instruments*), com faixa de leitura de 0,05 a 2,00 mg/L. O equipamento foi previamente calibrado e operado segundo as recomendações técnicas

do fabricante, garantindo precisão e confiabilidade. As leituras, expressas em mg/L, tiveram como finalidade verificar a presença de cloro residual na água de enxágue.

2.5.4 Determinação de Tensoativo catiônico por Cromatografia Líquida

A determinação de tensoativo catiônico (quaternário de amônio) foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) em um laboratório terceirizado acreditado, garantindo rastreabilidade e conformidade com requisitos metrológicos. Utilizou-se o sistema *Shimadzu LC2030C PLUS*, equipado com coluna de fase reversa e detecção por absorvância em UV-visível.

As análises seguiram procedimentos validados pelo laboratório executor, baseados em metodologias reconhecidas, conforme descrito no *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* e na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, assegurando rigor técnico e confiabilidade dos resultados. Os dados obtidos permitiram identificar a presença de quaternário de amônio e verificar se os níveis encontravam-se acima ou abaixo do limite de detecção do método aplicado.

2.6 Análise microbiológica

As análises microbiológicas foram realizadas por meio da técnica de *swab* estéril aplicada diretamente sobre as superfícies internas e externas do reator, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (2019). As amostras coletadas foram semeadas em meios apropriados para contagem de bactérias aeróbias mesófilas e fungos (bolors e leveduras), seguindo as condições de incubação previstas nos procedimentos farmacopéicos.

A interpretação dos resultados considerou valores de referência amplamente utilizados em estudos de higienização industrial e monitoramento de superfícies, adotando-se como critérios orientativos: 100 UFC/cm² para bactérias mesófilas e 10 UFC/cm² para fungos e leveduras. Esses valores serviram como parâmetros técnicos de comparação, visto que não existem limites regulamentares específicos para superfícies internas de reatores utilizados na fabricação de saneantes.

2.7 Coleta e Análise de Dados

Os resultados das análises visual, físico-química e microbiológica foram registrados em planilhas eletrônicas (Excel), organizados em tabelas e avaliados por meio de análise descritiva, de modo a identificar padrões e evidências da eficácia do processo de limpeza.

Dado que não existem limites normativos específicos para água de enxágue de reatores utilizados na produção de saneantes, a interpretação dos resultados seguiu critérios técnicos amplamente aceitos em validação de limpeza, fundamentados nas seguintes literaturas:

- ANVISA – RDC nº 47/2013 – exige validação documentada para equipamentos compartilhados;
- EMA (2018) – *Guideline on Setting Health-Based Exposure Limits* – diretrizes para avaliação de resíduos e risco;
- APIC/CEFIC (2021) – *Guidance on Cleaning Validation* – critérios internacionais de aceitação para validação de limpeza;
- WHO TRS 937 (2006) – *Annex 4* – metodologias para validação de limpeza industrial;
- *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* – orientações gerais para interpretação de parâmetros físico-químicos;
- Laboratório terceirizado – Método POP-TEC-049 – limite operacional utilizado para quantificação de quaternário de amônio.

Com base nessas referências, os critérios foram organizados da seguinte forma:

(1) Inspeção visual: Critério: ausência de resíduos visíveis (manchas, pigmentos, gorduras, incrustações), conforme recomendações da WHO TRS 937 (2006) e APIC/CEFIC (2021). Observação: A inspeção visual é reconhecida como o primeiro indicador de eficácia de limpeza e representa uma etapa essencial antes da interpretação dos demais ensaios.

(2) Análises físico-químicas da água de enxágue: Os parâmetros avaliados foram pH, cor aparente, cloro livre e quaternário de amônio. Como não existem limites normativos específicos para esses parâmetros em água de enxágue de equipamentos de saneantes, os resultados físico-químicos foram considerados conformes quando não apresentaram alterações que sugerissem a presença de resíduos químicos dos ciclos produtivos anteriores. Para quaternário de amônio, adotou-se como critério de aceitação o valor reportado como <10 ppm, que corresponde ao Limite de Quantificação (LQ) do método analítico descrito no laudo pelo laboratório terceirizado (metodologia POP-TEC-049). Valores abaixo do LQ são considerados eficazes e aceitos internacionalmente como ausência de resíduo detectável (APIC/CEFIC, 2021; EMA, 2018).

(3) Análises microbiológicas (swab): A avaliação microbiológica utilizou os valores orientativos amplamente aceitos na literatura técnica: 100 UFC/cm² para bactérias mesófilas e 10 UFC/cm² para fungos e leveduras, conforme Farmacopeia Brasileira (2019), USP <1116> - *Microbial Control and Monitoring of Clean Rooms* e estudos de higienização industrial (Gaia *et al.*, 2015).

Diante da ausência de limites normativos específicos para água de enxágue de reatores utilizados na fabricação de saneantes, os critérios foram aplicados como valores orientativos, possuindo caráter *site-specific*, conforme recomendado pela EMA (2018), APIC/CEFIC (2021) e WHO TRS 937 (2006).

3. Resultados

3.1 Avaliação Visual

A inspeção visual foi realizada nos quatro pontos críticos definidos para avaliação da limpeza do reator. Nos Pontos 1 e 2, todas as amostragens apresentaram ausência de sujidade visível após a execução do procedimento de higienização.

No Ponto 3, correspondente à superfície interna superior do equipamento, não foram observadas manchas, pigmentações, incrustações ou resíduos aderidos nas amostragens realizadas após os ciclos de limpeza. De forma semelhante, o Ponto 4, localizado na superfície externa próxima à entrada do reator, apresentou ausência de sujidade visível em todas as avaliações realizadas.

Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1, que reúne as observações registradas para cada ponto de coleta.

Tabela 1: Avaliação visual dos pontos críticos do reator após os três ciclos de limpeza.

PONTO AVALIADO	PRODUTO 1	PRODUTO 2	PRODUTO 3
Ponto 1 – Parede interna (quebra-onda)	Ausente	Ausente	Ausente
Ponto 2 – Suporte fixo superior	Ausente	Ausente	Ausente
Ponto 3 – Superfície interna superior	Ausente	Ausente	Ausente
Ponto 4 – Superfície externa entrada d equipamento	Ausente	Ausente	Ausente

Nota: “Ausente” indica ausência de sujidade visível segundo inspeção após cada ciclo de limpeza. Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

3.2 Avaliação Microbiológica

A avaliação microbiológica foi realizada por meio da técnica de *swab* estéril aplicada diretamente nos quatro pontos definidos no equipamento. As análises contemplaram a contagem de bactérias aeróbias mesófilas e de fungos (bolores e leveduras), conforme os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira.

Nos Pontos 1 e 2, as amostragens realizadas após os ciclos de limpeza registraram valores inferiores a 1 UFC/cm² para bactérias mesófilas e também para bolores e leveduras.

Para os Pontos 3 e 4, a coleta foi realizada uma única vez ao final do estudo, conforme previsto no protocolo experimental. As amostras apresentaram valores inferiores a 1 UFC/cm² para ambos os grupos microbianos avaliados.

Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 2, que reúne as contagens obtidas para todos os pontos avaliados.

Tabela 2: Contagem microbiológica (UFC/cm²) dos Pontos 1, 2, 3 e 4 do reator após o procedimento de limpeza.

AMOSTRAGEM	DATA	DESCRIÇÃO	BACTÉRIAS MESÓFILAS 0 A 100 UFC/CM ²	BOLORES E LEVEDURAS 0 A 10 UFC/CM ²
1	06/05/2024	Swab 3 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
1	06/05/2024	Swab 4 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
2	06/05/2024	Swab 7 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
2	06/05/2024	Swab 8 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
3	06/05/2024	Swab 11 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
3	06/05/2024	Swab 12 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
4	07/05/2024	Swab 15 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
4	07/05/2024	Swab 16 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
5	07/05/2024	Swab 19 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
5	07/05/2024	Swab 20 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
6	07/05/2024	Swab 23 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
6	07/05/2024	Swab 24 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
7	08/05/2024	Swab 27 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
7	08/05/2024	Swab 28 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
8	08/05/2024	Swab 31 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
8	08/05/2024	Swab 32 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
9	08/05/2024	Swab 35 Posterior a Limpeza Ponto 1.	< 01	< 01
9	08/05/2024	Swab 36 Posterior a Limpeza Ponto 2.	< 01	< 01
10	08/05/2024	Swab 37 (Ponto 3).	< 01	< 01
10	08/05/2024	Swab 38 (Ponto 4).	< 01	< 01

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

3.3 Análise Físico-químicas

As amostras de água de enxágue, coletadas em duplicata após cada ciclo de limpeza, foram analisadas quanto aos parâmetros pH, cor aparente e cloro livre. Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 3. O pH variou entre 7,78 e 7,98, enquanto a cor aparente permaneceu em 0,0 uC em todas as amostragens. Os valores de cloro livre oscilaram entre 0,11 e 0,23 mg/L ao longo das coletas.

Tabela 3: Parâmetros físico-químicos (pH, cor aparente e cloro livre) da água de enxágue coletada após a higienização do reator.

AMOSTRAGEM	DATA	DESCRIÇÃO	PH A 25°C 6,00 A 9,50 “Faixa operacional interna utilizada pela empresa (não normativa)”	COR APARENTE (UC) 0,0 A 50,0	CLORO LIVRE (MG/L) 0,05 A 2,00
1	06/05/2024	Amostragem 1 Água de Enxágue duplicata 1.	7,91	0,0	0,13
1	06/05/2024	Amostragem 1 Água de Enxágue duplicata 2.	7,88	0,0	0,11
2	06/05/2024	Amostragem 2 Água de Enxágue duplicata 1.	7,93	0,0	0,10
2	06/05/2024	Amostragem 2 Água de Enxágue duplicata 2.	7,92	0,0	0,11
3	06/05/2024	Amostragem 3 Água de Enxágue duplicata 1.	7,94	0,0	0,12
3	06/05/2024	Amostragem 3 Água de Enxágue duplicata 2.	7,96	0,0	0,12
4	07/05/2024	Amostragem 4 Água de Enxágue duplicata 1.	7,84	0,0	0,14
4	07/05/2024	Amostragem 4 Água de Enxágue duplicata 2.	7,84	0,0	0,15
5	07/05/2024	Amostragem 5 Água de Enxágue duplicata 1.	7,84	0,0	0,17
5	07/05/2024	Amostragem 5 Água de Enxágue duplicata 2.	7,81	0,0	0,15
6	07/05/2024	Amostragem 6 Água de Enxágue duplicata 1.	7,79	0,0	0,16
6	07/05/2024	Amostragem 6 Água de Enxágue duplicata 2.	7,78	0,0	0,14
7	08/05/2024	Amostragem 7 Água de Enxágue duplicata 1.	7,83	0,0	0,23
7	08/05/2024	Amostragem 7 Água de Enxágue duplicata 2.	7,86	0,0	0,24
8	08/05/2024	Amostragem 8 Água de Enxágue duplicata 1.	7,84	0,0	0,16
8	08/05/2024	Amostragem 8 Água de Enxágue duplicata 2.	7,90	0,0	0,16
9	08/05/2024	Amostragem 9 Água de Enxágue duplicata 1.	7,89	0,0	0,20
9	08/05/2024	Amostragem 9 Água de Enxágue duplicata 2.	7,92	0,0	0,16

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

Além desses parâmetros, duas amostras de água de enxágue foram selecionadas aleatoriamente para análise específica de tensoativo catiônico (quaternário de amônio). As análises foram realizadas por cromatografia líquida em laboratório externo, utilizando método com limite de quantificação (LQ) de 0,01 mg/L. As informações referentes a essas amostras estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Determinação de quaternário de amônio (< LQ) em amostras de água de enxágue analisadas por cromatografia líquida.

DATA	DESCRIÇÃO	ENSAIO REALIZADO	RESULTADO (PPM)
07/05/2024	Água de Enxágue: Após a produção do Desinfetante Lavanda_lote 069/24.	Quaternário de Amônio	< 10
08/05/2024	Água de Enxágue: Após a produção do Desinfetante Marine_lote 043/24.	Quaternário de Amônio	< 10

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

As duas amostragens avaliadas apresentaram resultados inferiores a 10 ppm (< LQ) para quaternário de amônio. Esses valores correspondem aos limites operacionais informados no laudo emitido pelo laboratório terceirizado, de acordo com a metodologia POP-TEC-049.

4. Discussão

O presente estudo avaliou a eficácia de um método validado de limpeza aplicado a um reator misturador utilizado na produção de saneantes, combinando inspeção visual, análise microbiológica por *swab* e avaliação físico-química da água de enxágue. A interpretação integrada desses resultados segue diretrizes técnicas amplamente reconhecidas em validação de limpeza, como APIC/CEFIC (2021), EMA (2018) e WHO TRS 937 (2006), que recomendam a utilização simultânea de métodos diretos e indiretos para maior robustez e confiabilidade.

Em virtude da ausência de limites normativos específicos para água de enxágue de equipamentos utilizados na fabricação de saneantes, os resultados foram interpretados com base em critérios técnico-científicos, valores de referência da Farmacopeia Brasileira (2019), USP <1116> e limites de quantificação dos métodos analíticos empregados, em consonância com abordagens internacionalmente aceitas (Leblanc, 2022; Li *et al.*, 2022).

4.1 Avaliação Visual

Os resultados obtidos confirmam a eficácia do procedimento de limpeza, evidenciada pela ausência de resíduos visíveis nos quatro pontos críticos avaliados. A inspeção visual é amplamente reconhecida como o primeiro critério de aceitação em validação de limpeza, desde que realizada sob iluminação adequada e por avaliadores treinados, como demonstrado por Hardy *et al.* (2016).

Estudos anteriores corroboram os achados deste trabalho. Nascimento *et al.* (2020) observaram ausência de resíduos visíveis após três ciclos de higienização em tanques utilizados na fabricação de detergentes líquidos. Outros autores também destacam que a inspeção visual, associada a parâmetros físico-químicos simples, pode ser suficiente para comprovar a remoção de resíduos em determinados equipamentos (Gaia *et al.*, 2015).

Assim, a ausência completa de sujidade nas superfícies interna e externa do reator analisado confirma que o critério de “visualmente limpo” foi integralmente atendido, reforçando a consistência do método aplicado.

4.2 Avaliação Microbiológica

A técnica de *swab* empregada na avaliação microbiológica das superfícies demonstrou excelente desempenho do processo de limpeza, com contagens inferiores aos valores de referência amplamente aceitos — 100 UFC/cm² para bactérias mesófilas e 10 UFC/cm² para fungos e leveduras (Farmacopeia Brasileira, 2019; USP <1116>). Em várias amostragens, as contagens foram inferiores a 1 UFC/cm², indicando elevada eficiência na remoção de contaminantes viáveis.

A literatura confirma a pertinência do método utilizado. A ISO 18593 (2018) reconhece a técnica de *swab* como adequada para amostragem microbiológica de superfícies em equipamentos industriais. Rodrigues *et al.* (2022) demonstraram que o *swab* detecta de forma eficiente microrganismos em pontos críticos de reatores de saneantes, enquanto Santos e Barbosa (2021) relataram resultados semelhantes ao validar a higienização de misturadores, com valores microbianos abaixo dos limites de referência.

Os resultados observados neste estudo corroboram esses achados e demonstram que o procedimento adotado assegura a eliminação de microrganismos em áreas internas e externas, prevenindo riscos de contaminação cruzada.

4.3 Análises Físico-Químicas

A literatura descreve que a validação de limpeza exige sensibilidade adequada dos métodos analíticos para garantir a detecção de resíduos em níveis traço (Hout, 2018).

As análises físico-químicas apresentaram estabilidade nos parâmetros avaliados (pH, cor aparente e cloro livre), sem indícios de resíduos provenientes dos produtos previamente processados. A cor aparente manteve-se em 0,0 uC em todas as amostras, indicando ausência de corantes residuais, mesmo após produtos pigmentados como ceras vermelhas.

A análise cromatográfica para detecção de quaternário de amônio revelou valores inferiores ao limite de quantificação (<10 ppm), indicando ausência detectável do tensoativo catiônico. Esse resultado é coerente com estudos de Li *et al.* (2022), que validaram métodos cromatográficos de alta sensibilidade para compostos quaternários e observaram comportamento semelhante em processos de limpeza eficazes.

Em estudos conduzidos por Lopes *et al.* (2023), parâmetros físico-químicos estáveis e ausência de resíduos detectáveis também foram observados após limpeza de equipamentos de mistura de saneantes líquidos, o que reforça os achados do presente trabalho.

A literatura descreve o quaternário de amônio como um composto crítico na validação de limpeza, devido ao potencial de permanência em superfícies e riscos de contaminação cruzada (Melo *et al.*, 2020). A ausência desse composto nas amostras analisadas confirma que o método de limpeza empregado é robusto mesmo em condições de maior desafio, como produtos altamente aderentes.

4.4 Síntese Geral

Em conjunto, as análises visuais, microbiológicas e físico-químicas demonstraram de forma consistente que o método validado de limpeza é eficaz, reprodutível e alinhado às boas práticas internacionais. O procedimento garantiu remoção completa de resíduos visuais, níveis microbiológicos extremamente baixos e ausência detectável de compostos químicos relevantes (como quaternário de amônio).

Apesar do desempenho positivo, destaca-se a necessidade de revalidação sempre que houver alterações de processo, formulação ou parâmetros operacionais, conforme recomendado pela RDC 47/2013, EMA (2018) e APIC/CEFIC (2021). Estudos complementares podem ser conduzidos para aprimorar o entendimento do processo, incluindo definição de limites *site-specific*, campanhas para estabelecer número máximo de lotes consecutivos sem limpeza intermediária e investigações sobre dinâmica térmica do vapor saturado na higienização.

Os dados apresentados confirmam que o método validado atende plenamente aos requisitos técnicos e regulatórios aplicáveis ao setor de saneantes, contribuindo para a prevenção de contaminação cruzada e garantindo a segurança e a qualidade dos produtos fabricados.

5. Conclusão

Os resultados deste estudo demonstram que o método validado de limpeza aplicado ao reator misturador de 3000 L apresenta elevada eficácia e reprodutibilidade, atendendo às exigências técnicas e conceituais estabelecidas em diretrizes reconhecidas internacionalmente, como a RDC nº 47/2013, EMA (2018), APIC/CEFIC (2021) e WHO TRS 937 (2006). A combinação de inspeção visual, análises microbiológicas por swab e ensaios físico-químicos da água de enxágue comprovou a remoção adequada de sujidades, a ausência de resíduos detectáveis de quaternário de amônio e a obtenção de contagens microbianas muito inferiores aos valores de referência amplamente aceitos.

A execução do protocolo baseado na recirculação de solução desinfetante sob aquecimento e pressão de vapor mostrou desempenho consistente mesmo em condições de maior criticidade, como formulações cerosas e pigmentadas, consideradas cenários de pior caso. Tais resultados reforçam a robustez do procedimento adotado e a confiabilidade do método quando aplicado a equipamentos compartilhados utilizados em ambientes industriais.

Adicionalmente, o estudo evidencia a relevância da padronização operacional, da documentação sistemática e do uso de critérios site-specific, elementos indispensáveis para assegurar rastreabilidade, prevenção de contaminação cruzada e manutenção da integridade dos produtos saneantes. Esses aspectos estão alinhados às recomendações contemporâneas de abordagem por ciclo de vida da validação, que preconizam a revisão contínua e a revalidação sempre que ocorrerem alterações significativas de processo, equipamentos ou formulações.

Como limitação, destaca-se a aplicação da avaliação a um único equipamento e a um conjunto restrito de produtos. Para aprofundar o conhecimento técnico e ampliar a aplicabilidade dos resultados, recomenda-se que estudos futuros incluam diferentes reatores, metodologias de limpeza, faixas ampliadas de parâmetros analíticos e campanhas específicas destinadas à definição de limites internos de aceitação.

Em síntese, os achados apresentados confirmam que o método de limpeza estudado é tecnicamente sólido e eficaz, contribuindo para o fortalecimento do sistema de gestão da qualidade, para a mitigação dos riscos de contaminação cruzada e para a garantia da segurança dos produtos fabricados na indústria de saneantes.

Referências

- Abrasheva, E., Atanasoski, D., Kronevska, N., Ivcheska, A., Karadžinska, E., & Paneva, O. (2022). *Cleaning validation concept for introduction of product with new active pharmaceutical ingredient in pharmaceutical production*. Macedonian Pharmaceutical Bulletin. <https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.03.076>
- ANVISA. (2002). *Resolução RDC nº 275, de 21 de outubro de 2002: Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padronizados aplicados às Boas Práticas de Fabricação*. Diário Oficial da União.
- ANVISA. (2013). *Resolução RDC nº 47, de 25 de outubro de 2013: Boas Práticas de Fabricação de Produtos Saneantes*. Diário Oficial da União.
- APIC/CEFIC. (2021). *Guidance on Cleaning Validation*. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.
- Chullipalliyalil, K., Lewis, L., & McAuliffe, M. (2019). Deep UV laser-induced fluorescence for pharmaceutical cleaning validation. *Analytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04658>
- EMA. (2018). *Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits_en.pdf
- Evans, J. R., & Lindsay, W. M. (2021). *Managing for quality and performance excellence* (11th ed.). Cengage Learning.
- FDA. (2020). *21 CFR §211.67 – Equipment cleaning and maintenance*. Food and Drug Administration. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>
- Gaia, A. C. A., Moretto, L. D., & Nunes, R. C. (2015). Avaliação microbiológica de superfícies: Métodos e aplicações industriais. *Revista Higiene Alimentar*, 29(242/243), 65–70.
- GEA Group. (2017). *Mixing technology for the process industry*. <https://www.gea.com>
- Gil, A. C. (2017). Métodos e técnicas de pesquisa social (7ª ed.). Atlas.
- Hardy, J., et al. (2016). Setting scientifically justified visual residue limits for cleaning validation. *Journal of Validation Technology*, 22(4), 29–38.
- Hout, S. (2018). Cleaning validation. In *Sterile Manufacturing*. <https://doi.org/10.1201/b14420-16>
- ISO. (2015). *ISO 9001:2015 – Quality management systems – Requirements*. International Organization for Standardization.
- ISO. (2018). *ISO 18593:2018 – Microbiology of the food chain — Horizontal methods for surface sampling*. International Organization for Standardization.
- Leblanc, D. (2022). Cleaning validation. In *Sterile Processing of Pharmaceutical Products*. <https://doi.org/10.1002/9781119802358.ch15>
- Levenspiel, O. (2018). *Chemical reaction engineering* (3rd ed.). John Wiley & Sons.

- Li, X., et al. (2022). High-sensitivity chromatographic detection of quaternary ammonium compounds in industrial cleaning validation. *Journal of Pharmaceutical Analysis*.
- Melo, A. P. C., et al. (2020). Quaternary ammonium compounds: Applications and contamination risks. *Journal of Surfactants and Detergents*.
- MHRA. (2018). *Cross-contamination control and health-based exposure limits – Questions and answers*. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. <https://www.gov.uk/government/publications>
- Oldshue, J. Y. (2019). *Fluid mixing and gas dispersion in agitated tanks*. Wiley-Interscience.
- Pawar, P. A., & Kumar, A. (2018). Advances in industrial mixing: A review. *Chemical Engineering Research and Design*, 133, 193–210.
- Pickar, J. M. (2010). Cleaning validation in pharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutical Technology*, 34(6), 54–62.
- Rodrigues, F. M., Silva, T. R., Santos, L. P., & Almeida, V. C. (2022). Microbial monitoring strategies in sanitizing product manufacturing equipment: Swab sampling efficiency in critical areas. *Journal of Industrial Microbiology*, 45(3), 210–219.
- Rubashvili, I., & Tsiklauri, A. (2025). Recovery study of microbiological sampling methods to support cleaning validation in the pharmaceutical industry. *Periódico Tchê Química*, 22(49), 14–25. https://doi.org/10.52571/ptq.v22.n49.2025_02_imeda_pgs_14_25.pdf
- Silva, N., et al. (2010). *Microbiologia aplicada à indústria de alimentos*. Artmed.
- Sonawane, K., & Chaydhari, D. P. (2024). Ensuring purity: A comprehensive guide to cleaning validation in pharmaceuticals. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. <https://doi.org/10.21275/sr24525131417>
- SumukhaKrishna, P., Gangadharappa, H., Nagendra, S., & Hemanthkumar, S. (2020). An overview of risk management and risk-based cleaning validation. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11, 5407–5414. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i4.3168>
- USP. (2020). *United States Pharmacopeia 43–NF 38*, capítulo <1116>: Microbiological control and monitoring of cleanrooms and other controlled environments. United States Pharmacopeial Convention.
- Wallhäuser, K. H. (2017). A critical view on cleaning validation guidelines in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutical Engineering*, 37(6), 1–10.
- WHO. (2006). *WHO Technical Report Series 937 – Annex 4: Cleaning validation*. World Health Organization.