

Determinação Cromatográfica de Resíduos de Diazepam em Superfícies de Equipamentos de Produção

César F. Rodrigues^{1,2} (IC), Jacqueline R. Teixeira² (TC), Lúcio R. Santos² (TC), Caridad Noda-Pérez¹ (PQ) e Marcelo M. Sena¹ (PQ)*, marcsen@ueg.br

¹UnUCET, Universidade Estadual de Goiás (UEG) , BR 15, Km 9, Anápolis /GO, 75001-970

²IQUEGO – Indústria Química do Estado de Goiás SA, Av. Anhanguera 9827, St. Ipiranga, Goiânia/GO, 74450-010

Palavras chave: Validação de limpeza, diazepam, controle de qualidade, HPLC, CLAE.

Introdução

O objetivo da validação de limpeza é provar, através de um método analítico validado, que o procedimento de limpeza de um equipamento de produção é eficiente na remoção de resíduos de produtos, excipientes e outros possíveis contaminantes, reduzindo assim o risco de contaminação cruzada na área de produção. Como os equipamentos são usados na produção de diferentes formulações, é necessário escolher um produto, conhecido como “pior caso”, para efetivar a validação de limpeza. Essa escolha é feita em função da solubilidade, da toxicidade, da dificuldade de limpeza e da quantidade produzida¹. Neste trabalho, o diazepam (DZP) foi escolhido dentre 20 substâncias manipuladas em um equipamento do setor de produção de sólidos de uma indústria farmacêutica, com base no maior valor obtido para a estimativa do WCI (*worst case index*)¹. O DZP é o benzodiazepínico mais amplamente prescrito, sendo usado como ansiolítico e anticonvulsivante.

O objetivo do trabalho foi desenvolver e validar um método para a limpeza de um equipamento de produção, através da extração e determinação cromatográfica (CLAE) de resíduos de DZP presentes nas suas superfícies. A metodologia foi validada de acordo com a resolução específica da ANVISA².

Resultados e Discussão

A técnica de amostragem usada foi a da escovação ou *swabbing*. Na validação de limpeza, os resíduos de DZP foram recuperados da superfície de placas de aço inox de 25 cm², usando *swabs* de poliéster (CB Products). A extração foi feita com etanol e as amostras filtradas e analisadas por CLAE. A metodologia, após ser validada, foi testada na determinação de DZP em sete pontos representativos da superfície do equipamento. O método cromatográfico foi modificado a partir do proposto pela Farmacopéia Americana³, com o objetivo de diminuir o tempo de análise, e, portanto, precisa ser validado. Foi usado um cromatógrafo Gilson, modelo 321, com detecção em 254 nm, e uma coluna C₁₈ (125 x 4). O fluxo da fase móvel (acetonitrila/água/ metanol,

40:40:20) foi 2,0 mL/min. O tempo total de análise para cada amostra foi de 5 minutos.

O limite de aceitação estimado para a presença de DZP após a limpeza do equipamento foi de 8,00 µg mL⁻¹(4). Com isso, a linearidade do método foi estabelecida entre 0,25 e 20,00 µg mL⁻¹, com um valor de r de 0,99998. O método apresentou especificidade de 100 % para o DZP na presença dos excipientes. O fator de recuperação a partir do *swab* foi estimado em 87,58%. A precisão foi avaliada nos níveis de repetibilidade e precisão intermediária (outro dia e outro analista), a partir de três replicatas dos níveis 5,00, 8,00 e 10,00 µg mL⁻¹. Os valores de desvio padrão relativo (DPR) médios para a repetibilidade e para a precisão intermediária foram 0,99 e 2,46 %, respectivamente. A exatidão foi avaliada nos mesmos níveis e o grau de recuperação variou entre 98,20 e 101,56 %. Os limites de detecção e de quantificação estimados foram 0,06 e 0,19 µg mL⁻¹, respectivamente. O método foi considerado robusto por apresentar estabilidade das soluções analíticas em contato com as placas de inox por até vinte e quatro horas (DPR < 2 %). Por fim, o método foi aplicado após o processo de limpeza do equipamento, produzindo resultados abaixo dos valores críticos para os sete pontos superficiais amostrados.

Conclusões

Foi desenvolvida uma metodologia analítica completa, incluindo amostragem por *swabbing*, extração com etanol e determinação por CLAE, para a validação de limpeza de um equipamento de produção de aço inox, baseada na determinação de DZP. O método foi validado através da estimativa de figuras de mérito e considerado linear, específico, preciso, exato e robusto, de acordo com as exigências da ANVISA¹.

¹ Mazonakis, N.E.; Karathanassi, P.H.; Panagiotopoulos, D.P.; Hamosfakidi, P.G. e Melissos, D.A. *Anal. Chim. Acta* **2002**, 467, 261.

² ANVISA, Resolução RE nº 899 de 29/05/2003.

³ The United States Pharmacopoeia, 25^a rev., U.S.P. Convention: Rockville, 2002.

⁴ LeBlanc, D.A. *Pharm. Tech.* **2000**, 24, 160.