

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS / CTM**  
**ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS**

**MONIQUE DE FARIAS MIRANDA ALMEIDA**

**VALIDAÇÃO DE LIMPEZA PARA INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS -  
CRITÉRIOS PARA ESCOLHA DE “PIOR CASO” EM EQUIPAMENTOS NÃO  
DEDICADOS**

Rio de Janeiro

2016

MONIQUE DE FARIAS MIRANDA ALMEIDA

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA PARA INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS - CRITÉRIOS  
PARA ESCOLHA DE “PIOR CASO” EM EQUIPAMENTOS NÃO DEDICADOS

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu como requisito para a obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Dra. Ana Lucia Sampaio de Araujo

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

A447v Almeida, Monique de Farias Miranda

Validação de limpeza para indústrias de medicamentos – critérios  
para escolha de “Pior Caso” em equipamentos não dedicados./  
Monique de Farias Miranda Almeida. – Rio de Janeiro, 2016.

xiii, 59 f. ; 30 cm.

Orientadora: Ana Lucia Sampaio de Araujo.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-  
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais  
Farmacêuticas, 2016.

Bibliografia: f. 51-53

1. Validação. 2. Limpeza. 3. Medicamento. I. Título.

CDD 615.1

MONIQUE DE FARIAS MIRANDA ALMIEDA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Ana Lucia Sampaio de Araujo

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Ana Lucia Sampaio de Araujo, M.Sc.  
Presidente da Banca (Orientador). INCQS /FIOCRUZ

---

Prof<sup>a</sup>. Laís Bastos da Fonseca, D.Sc.  
Farmanguinhos/FIOCRUZ

---

Prof<sup>a</sup>. Maraísa Marthinha Gambarra, Esp.  
Farmanguinhos/FIOCRUZ

## AGRADECIMENTOS

À Deus que me deu a visão de buscar esta oportunidade em um momento de muitas mudanças.

A minha família em especial ao meu marido que esteve sempre ao meu lado me dando apoio e me incentivando a não desistir do curso.

Deixo um carinho especial á coordenadora Carmen Pagotto e a secretária Elizabeth Santos, pela amizade e empenho dedicado á nossa turma por se fazerem sempre presentes com boa vontade e um sorriso no rosto para nos ajudar, o que nos cativou.

Aos meus amigos, companheiros de turma, sempre unidos, animados e empenhados em fazer cada dia de aula um momento agradável, construtivo e motivador.

À Prof<sup>a</sup> Mestre Ana Lucia Sampaio de Araujo, por ter me aceito como orientanda, pela paciência, por não ter desistido de me orientar mesmo pela minha demora na realização deste trabalho.

## RESUMO

A validação é uma atividade integrante do conjunto de exigências descritas nas normas de boas práticas de fabricação de medicamentos. Cabe à indústria validar e documentar seu processo de limpeza garantindo assim sua confiabilidade e reprodutividade, demonstrando que a sistemática formalizada nos procedimentos de limpeza removem resíduos dos produtos fabricados, assim como os agentes de limpeza e dos resíduos microbiológicos a níveis pré-determinados de aceitação, contribuindo na saúde e bem estar do paciente usuário do medicamento. Executar o processo de validação de limpeza, para cada produto individualmente, dentro de uma indústria, demandaria muito tempo e geraria custos altos ao setor. Portanto, algumas estratégias para reunir produtos e equipamentos foram definidas e ao escolher-se um produto como “pior caso” ao ser validado, garante-se e serve-se como parâmetro para a validação de um conjunto de outros produtos. Essa escolha se dá observando a solubilidade do fármaco em água, toxicidade do fármaco, grau de dificuldade de limpeza dos equipamentos e pelo tempo ocupação de um determinado medicamento na linha de produção. Com estes dados é elaborado uma matriz com estes critérios por produto e determina-se o pior caso dentre os conjuntos de produtos possíveis.

Este trabalho foi elaborado com base em uma revisão de artigos demonstrando como está sendo executada a validação de limpeza nas indústrias de medicamentos, sendo este, um assunto de extrema importância para se garantir a conformidade e aplicação das boas práticas de fabricação de medicamentos.

**Palavras chaves:** Validação; Limpeza; Medicamento.

## ABSTRACT

Validation is an activity integrated to a series of requirements described at the rules of medications good manufacturing practices. It is up to the industry to validate and to document its cleaning process, ensuring its reliability and its reproductivity, demonstrating that the formalized systematic of the cleaning procedures removes the manufactured products residues, as well as the cleaning agents and the microbiological residues to pre-determined acceptable levels, contributing to the health and well being of the medicine user patient. Executing the cleaning process validation, for each product individually, inside an industry, would demand too much time and would generate high costs to the area. Therefore, some strategies to assemble the products and the equipments were defined and by choosing one product as the “worst case” as it is validated, it is assured as a parameter to validate a series of other products. This choice is made by observing the drug’s solubility in water, its toxicity, the equipments cleaning difficulty and the period of occupation of a determined medicine at production line. With these data, a matrix is developed with these criteria by product and the worst case amongst the series of possible products. This work was developed based on articles reviews demonstrating how the cleaning validation is being executed at the medicine industries, this being, a subject of extreme importance to assure compliance and the application of medications good manufacturing practices.

**Key Words:** Validation; Cleaning; Medicine.

## LISTA DE SIGLAS

- BPF: Boas Práticas de Fabricação
- ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- FDA: *Food and Drug Administration*
- RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
- POP: Procedimento Operacional Padrão
- Ppm: parte por milhão
- MDTD: Mínima dose terapêutica diária
- LAS: Limite no produto subsequente
- LA: Limite dos resíduos na amostra analisada
- FS: fator de segurança (1000)
- UPL: Unidades processadas por lote
- UAD: Unidade administrada por dia
- A: Área da superfície
- NOEL: *No Observed Effect Level*
- LD: Dose letal
- L1: Limite no produto subsequente em mg/g
- Z: Dose mínima diária do produto a ser limpo
- W: Dose máxima diária do produto subsequente
- TLPP: Tamanho do lote do próximo produto fabricado
- ASE: Área superficial do equipamento
- AA: Área amostrada
- VA: Volume de solvente utilizado para fazer a amostragem
- LOD: Limite de detecção
- LOQ: Limite de quantificação
- HPLC: Cromatografia em fase líquida
- GC: Cromatografia em fase gasosa
- HPTLC: Alta cromatografia em camada fina de pressão
- TOC: Medição de carbono orgânico total
- UV: Ultravioleta
- ELISA: Espectroscopia; e imunoenzimático ensaio
- Fs: Solubilidade do fármaco em água expresso em PPM
- fT: Toxicidade do fármaco representado pela dose letal (DL50)
- fD: Fator representando o grau de dificuldade de limpeza dos equipamentos
- fO: Fator de ocupação de um determinado medicamento na linha de produção

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES</b>		<b>PÁG.</b>
Figura 1	Itens á constar em um protocolo de validação de limpeza	24
Figura 2	Perímetro ou área a ser amostrado por Swab	37

**LISTA DE TABELAS**

---

<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>		<b>PÁG.</b>
Tabela 1	Comparação dos dois Métodos	26
Tabela 2	Fator de aplicação de limites	27
Tabela 3	Exemplo de calculo para determinação de dose limite 1/1000	28
Tabela 4	Exemplo de calculo para determinação de dose limite 10 ppm	29
Tabela 5	Limites para contaminação microbiológica	41
Tabela 6	Fator toxicidade (fT) em função da DL50	44
Tabela 7	Fator solubilidade em água (fS) em PPM	44
Tabela 8	Fator dificuldade (fD)	45
Tabela 9	Ocupação (fO)	45
Tabela 10	Exemplo de Matriz Pior Caso	46

---

**LISTA DE EQUAÇÕES**

---

	<b>ÍNDICE DE EQUAÇÕES</b>	<b>PÁG.</b>
Equações 1	$\text{LIMITE (mcg/cm}^2) = (\text{MTDD/FS}) \times (\text{UPL/UAD}) \times (1/\text{A})$	27
Equações 2	$\text{LAS} = \text{LIMITE} / \text{A}$	28
Equações 3	$\text{LPS} = 10 (\mu\text{g/g ou } \mu\text{g/mL}) \times (\text{L/As}) \times 1000\text{ug/mg}$	29
Equações 4	$\text{NOEL} = \text{DL50} \times 70/2000$	30
Equações 5	$\text{LIMITE (mcg/cm}^2) = (\text{NOEL}) \times (\text{UPL/UAD}) \times (1/\text{A})$	31
Equações 6	$\text{L1} = \text{Z/W} \times 1000$ (Equação 6)	31
Equações 7	$\text{L2} = \text{L1} \times \text{TLPP} \times 1000/\text{ASE}$	31
Equações 8	$\text{L3} = \text{L2} \times \text{AA/VA}$	32
Equações 9	$\text{ÍNDICE} = \text{fT} \times \text{fO} \times \text{fD/ Fs}$	44

---

## SÚMARIO

I. INTRODUÇÃO .....	14
II. OBJETIVO.....	18
II. I Objetivos específicos .....	18
III. METODOLOGIA.....	19
IV. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	20
1. A DETERMINAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE LIMPEZA MAIS APROPRIADO AO EQUIPAMENTO.....	21
2. DOCUMENTAÇÃO DE VALIDAÇÃO .....	23
2.1. Elaboração do protocolo de validação .....	23
2.2. Elaboração do relatório de validação detalhando aceitabilidade de limpeza para o equipamento e o produto .....	25
3. DETERMINAÇÃO DE LIMITES E CRITÉRIOS .....	25
3.1. Limites de aceitação para resíduos de componentes ativos .....	26
3.1.1. Determinação de limite para ativo: Critério 1/1000 por dose ou 0,1% da dose limite.....	27
3.1.2. Determinação de limite para ativo: Critério 10 ppm ou 10 mg/g do produto contaminante.....	29
3.2. Limites de aceitação para resíduos de componentes após a limpeza. ....	30
3.2.1. Critério 1 – (NOEL) .....	30
3.2.2. Critério 2 – 0,1 % da dose limite.....	31
3.2.2.1. Cálculo do limite do produto subsequente.....	31
3.2.2.2. Calculo do limite por área superficial.....	31
3.2.2.3. Calculo do limite na amostra analisada .....	32
3.3. ESCOLHA E DESENVOLVIMENTO DA MELHOR METODOLOGIA ANALÍTICA A SER EMPREGADA.....	32
3.3.1 Limites aceitáveis .....	33
3.3.1.1 Exemplos de métodos analíticos empregados .....	34
3.3.1.1.1 Carbono Orgânico Total (TOC: “Total Organic Carbon”) .....	34
3.3.1.1.2 Cromatografia líquida de alta Performance (HPLC) .....	34
3.3.1.1.3 Espectrofotometria no Ultravioleta-Visível (UV) .....	35
3.3.1.1.4 Outros métodos.....	35

4.1 TESTES DE RECUPERAÇÃO.....	36
4.2 Técnicas de amostragem .....	36
4.2.1 <i>Swab</i> .....	37
4.2.2 Amostragem por Rinsagem.....	38
4.2.3. Extração por placebo ou produto .....	39
4.2.4. Análise Visual.....	39
5. ANÁLISE MICROBIOLÓGICA.....	40
5.1. Amostragem da contaminação microbiológica .....	41
6. AVALIAÇÃO DO PIOR CASO.....	42
6.1. Critérios.....	44
7. AVALIAÇÃO DA SUPERFÍCIE DO EQUIPAMENTO.....	47
8. DEFINIÇÃO DAS VALIDAÇÕES DE LIMPEZA EM CAMPANHA.....	48
9. REVALIDAÇÃO DO PROCESSO DE LIMPEZA.....	49
10. CONCLUSÕES .....	50
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51
ANEXO I – Fluxograma das etapas da validação de limpeza .....	54
ANEXO II – Comparativo para explicitar as singularidades das literaturas.....	55

## I. INTRODUÇÃO

As BPFs fazem parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (MINGORANCE, 2005).

O cumprimento das BPF está orientado primeiramente, à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são constituídos essencialmente por contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto (BRASIL, 2013).

Existem relatos de efeitos adversos causados pela contaminação cruzada, o primeiro deles ocorreu nos estados unidos em meados da década de 60, quando em 1958, houve um caso que envolveu uma contaminação cruzada de tabletes vitamínicos de uso pediátrico contaminados com estrógeno, o qual ocasionou o aparecimento de caracteres sexuais secundários em crianças. Fato esse observado também em 1962, quando tabletes pediátricos de isoniazida foram contaminados com dietilbestrol. Há também relatos referentes a um surto de salmonelose ocorrido em Estocolmo. Cerca de 240 pacientes medicados com comprimidos utilizados para tratar hipertireodismo, 5 foram infectados por dois tipos de salmonelas, a *S. muenchen* e a *S. bareilly*. Investigações realizadas indicaram que a fonte de contaminação havia sido a matéria-prima utilizada no fabrico dos comprimidos, a qual continha uma quantidade de acima do permitido de bactérias por grama, sendo a maior parte delas da flora fecal. Ainda na Europa, os mesmos pesquisadores destacam que no ano de 1988, foram diagnosticados 40 casos de conjuntivite hemorrágica decorrentes do uso de uma solução de lente de contato fabricada em condições inadequadas. (KAWANO et. al.2006). No Brasil, assim como em outros países, a história da indústria farmacêutica também apresenta alguns episódios envolvendo produção e qualidade no fabrico de produtos. Destacam-se os casos do contraceptivo oral Microvlar® e do medicamento Celobar®, um contraste usado em exames radiológicos, o qual levou a óbito 20 pacientes em Goiânia (TUBINO e SIMONI, 2007).

Assim para evitar tais não conformidades se faz necessário um aumento no rigor das ações preventivas referente às contaminações cruzadas. Hoje é um requerimento regulatório no Brasil, constante nas resoluções de Boas Práticas de Medicamentos (RDC nº 17/2010) e de Insumos Farmacêuticos Ativos (RDC nº 249/2005) que equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com um Procedimento Operacional Padrão (POP) de limpeza validada para evitar a contaminação cruzada. No caso de equipamentos não dedicados devem-se considerar resíduos de agente de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação quando aplicável (BRASIL, 2010, BRASIL, 2013).

Em uma indústria farmacêutica devido à grande variedade de produtos de seu portfólio, dificilmente se consegue dedicação de uma unidade de fabricação ou conjunto de equipamentos no processo produtivo a um único produto. Deste modo deve-se assegurar que o lote/produto subsequente não receba resíduo tanto do produto anterior quanto dos produtos utilizados no processo de limpeza dos equipamentos.

Essa produção de medicamentos envolve, além de processos físicos (processos de purificação no final da produção), processos químicos extremamente complexos, podendo levar à produção de uma infinidade de subprodutos, inclusive tóxicos. Além disso, dentro do processo, são utilizados, vários reagentes e solventes. Essas substâncias devem ser completamente eliminadas e não devem ser detectadas no produto final, nem serem passíveis de permanecer em equipamentos ou utensílios, contaminando outros lotes de produtos do mesmo medicamento ou de outros que possam vir a ser produzidos em seguida. A validação de limpeza garante que os resíduos remanescentes do lote produtivo estejam sendo retirados, á níveis aceitáveis, durante o processo de limpeza. Observa-se, através de monitoramento analítico, a remoção dos produtos residuais, produtos de degradação, conservantes, excipientes e/ou agentes de limpeza de modo a obedecer às especificações e limites de cada um desses. Além disso, é necessário garantir a inexistência de riscos associados com contaminação cruzada de ingredientes ativos. (BRASIL, 2003, BRASIL, 2006, HEALTH PRODUCTS, 2000).

A validação de limpeza é um requisito imprescindível dentro das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e, sua evidencia documentada, determina a manutenção desta licença.

Uma das características principais da validação de limpeza é que ela envolve tanto o produto final, ou acabado, quanto ao próximo produto a ser fabricado no equipamento já limpo, portanto, a sequência dos lotes produtivos influencia no processo de validação de limpeza (MINGORANCE, 2005, FDA, 1993, BRASIL 2013, ICH 2005).

Com o desenvolvimento crescente da indústria de medicamentos, e o aumento da variedade de produtos, visando agilizar o processo e minimizar gastos, passou-se então a se admitir a escolha do “Pior Caso” para representar a limpeza de todos os equipamentos, que compõe sua rota de produção, neste caso, ao aprovar o “Pior Caso” na validação de limpeza automaticamente estará assumindo que todos os produtos fabricados naquele equipamento têm seu processo de limpeza validado (MINGORANCE, 2005).

O “Pior Caso” é o produto contaminante a ser verificado através de procedimentos analíticos, que evidenciará que após a limpeza não haverá resíduo de outras substâncias na linha de processo que possa acarretar uma contaminação cruzada. É aceitável escolher um representante de vários produtos, uma vez que este apresente as características mais críticas em relação aos outros. Todas as características são observadas para o agrupamento dos produtos com similaridades de processo. As semelhanças físicas dos produtos, a formulação, a quantidade e modo de utilização pelo consumidor, o tamanho do lote, os equipamentos compartilhados, entre outros, são questões críticas que podem agrupar diversos produtos para esta Validação de Limpeza conjunta. Este levantamento é realizado através de uma análise de risco. (BRASIL, 2006, FDA, 1993, HEALTH PRODUCTS, 2000).

Do mesmo modo, que os equipamentos, também os utensílios devem ser limpos, mantidos e sanitizados, á intervalos apropriados para evitar avarias ou contaminações que possam alterar a segurança, identidade, força, qualidade e pureza do medicamento (LEBLANC, 1998).

Através da avaliação, pela Validação de Limpeza, verifica-se a eficácia dos procedimentos de limpeza. Procedimentos de limpeza adequados devem ser desenvolvidos para todos os equipamentos e utensílios que entram em contato com os produtos no processo de produção. Também deverão ser consideradas as peças que não entram em contato direto com o produto, mas que podem comprometer a limpeza das peças consideradas críticas, peças essas, que durante o processo impactam na qualidade da atividade, dificultando acesso ao local a ser limpo ou áreas que não tenham contato com o produto, mas que sejam peças fixas do equipamento. (FDA, 1993, HEALTH PRODUCTS, 2000).

Para o estudo de validação de limpeza ser iniciado devem-se mapear todas as rotas de produtos existentes na fábrica, assim determinar o agrupamento dos equipamentos existentes em cada setor, dando origem as rotas de produção de onde serão evidenciados os piores casos e as metodologias a serem utilizadas para documentar a eficácia do processo de limpeza a ser comprovada.

Devem-se comparar os dados toxicológicos com os limites de aceitação encontrados, montando-se assim uma matriz de pior caso. Devem ser definidos em um Protocolo de Recuperação de Ativo quais serão os critérios de aceitação a serem adotados para os resíduos químicos e de resíduos dos agentes de limpeza que serão admitidos. Outro tipo de contaminação com potencial para adulterar a qualidade do medicamento é a contaminação microbiológica. Essa forma de contaminação é muitas vezes surpreendente, podendo ocorrer a qualquer momento, mesmo que a limpeza tenha sido feita de forma eficaz (ANDRADE, 2012).

Para o critério de aceitação microbiológico deverão ser descritos nos Protocolos de Validação específicos que verifiquem a ausência de microrganismos específicos, como *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. (FONSECA, 2012).

Em uma validação completa serão estudados os resíduos de detergente, contaminação microbiológica e contaminação por um ativo definido como pior caso (ANDRADE, 2012).

## **II. OBJETIVO**

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o processo de validação de limpeza que é uma exigência para a obtenção da certificação de Boas Práticas de Fabricação com ênfase nas características e pontos críticos para a escolha de um produto como pior caso.

### **II.I. Objetivo específico**

- Demonstrar, através das bases das literaturas, os parâmetros a serem seguidos para efetivar o processo de validação de limpeza;
- Informar sobre as legislações que regem este processo;
- Apresentar as documentações que compõem o dossiê do processo de validação de limpeza;
- Demonstrar as etapas que compreendem o processo de validação de limpeza;
- Ressaltar a importância de um procedimento de limpeza adequado para cada tipo de equipamento;
- Esclarecer os métodos de determinação dos limites para os contaminantes;
- Demonstrar as metodologias a serem escolhidas e desenvolvidas para serem empregadas na recuperação do contaminante;
- Apresentar as técnicas de amostragem mais comumente empregadas e suas vantagens e limitações;
- Demonstrar os critérios para a Avaliação do pior caso;
- Ressaltar os benefícios para a escolha de um pior caso para validar a limpeza em uma indústria de medicamentos que não utilize processos dedicados;
- Apresentar os critérios para a revalidação;
- Apresentar um comparativo entre os principais órgãos reguladores do processo de validação de limpeza.

### **III. METODOLOGIA**

A metodologia utilizada para atingir o objetivo exposto neste trabalho foi elaborada através de uma revisão bibliográfica abrangendo as principais legislações vigentes que se referem às Boas práticas de fabricação como, a RDC 17 que Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, RDC 249 que fala do Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos, Farmacopéia Brasileira 5a edição, Guia de Validação de limpeza para Famoquímicas da ANVISA, Guia relacionados à garantia de qualidade da ANVISA, Guia de inspeção de limpeza FDA; guia sobre validação do ICH, e artigos, sendo pesquisados, basicamente através de banco de dados e endereços eletrônicos da Web através do uso da ferramenta de busca do Google acadêmico, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e na Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no período entre maio de 2015 a dezembro de 2015, onde foram pesquisadas palavras chave referentes à validação de limpeza, o que demandou uma revisão de todas estas literaturas. As leituras dos artigos teve caráter seletivo, considerando o assunto tema escolhido considerando a experiência da autora na área de validação em indústria farmacêutica.

#### IV. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para atender as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com isso o alcançar a certificação de boas práticas e a licença sanitária para a comercialização do produto todos os processos de validação de limpeza devem seguir normas, tendo como objetivo a confiabilidade do processo e a sua padronização, permitindo uniformidade, economia e a qualidade dentro de todas as etapas do processo de validação de limpeza.

Como não é possível avaliar a limpeza de todos os processos, hoje se aceita como parâmetro o produto escolhido como “pior caso” para aprovar todos os processos que compartilhem da mesma rota de produção.

Após a escolha do pior caso deverá ser realizado o dimensionamento da rota de produção, levando em consideração os locais onde o ativo fizer contato com o equipamento. Para isso deve-se levar em consideração a opinião da operação que é de grande importante durante toda a elaboração do processo.

Durante o processo de validação de limpeza a equipe de validação deve fazer o acompanhamento de todo o processo de limpeza executado pela operação para se verificar a padronização e a repetibilidade do procedimento de limpeza aprovado.

Serão acompanhados para a validação 3 lotes consecutivos do mesmo produto e para todos será realizado o check list elaborado de acordo com o protocolo de validação que irá evidenciar que todo o processo foi realizado atendendo as normas específicas determinadas no documento.

As amostragens, para os testes de recuperação do contaminante, de cada lote também devem ser acompanhadas e somente após o resultado aprovado dar-se a continuidade ao processo de validação. Além de todas as etapas descritas acima existem parâmetros que devem ser seguidos que são descritos em literaturas, que devem ser seguidas são os guias ANVISA, FDA e ICH. Para dar maior entendimento ao que se encontra dentro destas literaturas, segue como anexo (ANEXO II), um comparativo para explicitar as singularidades destas literaturas.

Serão expostos, a seguir, os passos que podem ser seguidos para a conclusão do processo de validação.

## **1. DETERMINAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE LIMPEZA MAIS APROPRIADO AO EQUIPAMENTO**

O primeiro passo, para a validação de limpeza, é proceder à avaliação do próprio procedimento de limpeza (BRASIL, 2006).

O procedimento deve ser de fácil compreensão e entendimento, principalmente para o operador.

Em todo procedimento devem ser verificados os seguintes itens que irão garantir sua eficácia:

- Os pontos críticos de limpeza dos equipamentos devem ser detalhados para que a limpeza seja feita de forma mais atenta nesses pontos (BRASIL, 2006);
- Devem-se determinar os tipos de agentes de limpeza que serão utilizados para a remoção do contaminante. Agentes de limpeza como detergentes, ajudam na remoção dos contaminantes e geralmente são muito solúveis em água. Entretanto, a remoção deste detergente também deve ser validada, através de um monitoramento da remoção utilizando-se métodos analíticos e seus limites de aceitação serão os mesmos que utilizados para os ativos (YUGUE, 2000);
- No caso de limpeza manual, é ideal que o procedimento detalhe os tempos, quantidades de solvente utilizado, tipo de solventes, tipo de detergente e os métodos empregados na limpeza, ou seja, quantas vezes uma determinada área deve ser esfregada, por quanto tempo e em que sentido. Isso é vital para que seja evitada a ocorrência de subjetivismos entre os operadores (BRASIL, 2006);
- O material utilizado na limpeza deve ser padronizado e o método de preparação do detergente deve ser referenciado ou detalhado no procedimento e com isso indicar o detergente adequado para cada tipo de limpeza não podendo ser executada a troca deste detergente sem novo método validado (BRASIL, 2006);
- Deve determinar o tempo de sujo do equipamento, tempo que o mesmo pode permanecer sujo até a próxima limpeza (BRASIL, 2006). A definição de quanto tempo o equipamento pode permanecer sujo é definido pelo próprio

procedimento de limpeza, variando assim de caso para caso de acordo com a dificuldade limpeza pela incrustação de produto no equipamento;

- Deve determinar o tempo de limpo do equipamento fora de uso, tempo que o equipamento pode permanecer limpo, aguardando o próximo lote, sem que uma nova limpeza tenha que ser executada. A contaminação neste caso ocorre através de partículas do ambiente ou possível manuseio para locomoção; Este tempo é calculado a partir do monitoramento por análise a partir do dia final da limpeza até a data em que se encontrar presença de contaminantes na análise que demonstrem que o equipamento está impróprio para utilização, Identificação de materiais dedicados a aquele procedimento (BRASIL, 2006);

Todos os aspectos dos procedimentos de limpeza devem ser claramente definidos em procedimentos operacionais, se são manuais, automático ou semiautomático (MINGORANCE, 2005).

Os procedimentos existentes devem estar aprovados e com seus treinamentos registrados, pois somente o funcionário treinado poderá executar a limpeza do equipamento (BRASIL, 2006).

A limpeza baseia-se na solubilização, uma reação química e/ou física para remoção dos resíduos. Alguns dos métodos para alcançar remoção de resíduos nessas categorias incluem: dissolução, suspensão, emulsificação e saponificação. A eficácia de um agente de limpeza quando em contato com o resíduo que está a ser removido pode depender de parâmetros tais como a concentração do agente de limpeza, o tempo de exposição, pressão, temperatura e pH (LOMBARDO, 1995).

A interação do agente e do processo de limpeza de resíduos muitas vezes não são o suficiente para resultar em medidas eficazes de limpeza. Nestes casos, técnicas adicionais, como agitação, choques diretos e perturbações por vibração ultrassônica facilitam a remoção de resíduos (LOMBARDO, 1995).

Determinar o ciclo de limpeza vai depender de critérios relacionados ao design dos equipamentos, como características superficiais, geometria e composição. Os

critérios referentes ao equipamento afetarão a quantidade de resíduo restante nos equipamentos e a facilidade com que tais resíduos sejam eliminados da sua superfície. A desmontagem é crítica no fornecimento de acesso a zonas anteriormente inacessíveis do equipamento, bem como proporciona a oportunidade de examinar visualmente as superfícies internas para verificar se foram efetivamente limpos pelo processo de limpeza. É importante incluir POPs para instruir corretamente a desmontagem e a limpeza das peças separadas para assegurar a reprodutibilidade de limpeza (LEBLANC, 1998).

## **2. DOCUMENTAÇÃO DE VALIDAÇÃO**

### **2.1. ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO**

É necessário um protocolo de validação para definir itens específicos e atividades que constituirão um estudo de validação de limpeza. É aconselhável que haja um Plano Mestre de Validação que indique a estratégia de validação de limpeza para produtos/equipamentos na empresa (BRASIL, 2006, APIC, 1999). No protocolo deve estar identificado o equipamento a ser limpo assim como os materiais e agentes de limpeza que serão utilizados. Devemos descrever os critérios de escolha e limite residual aceitável dos agentes de limpeza, sempre que aplicável, assim como o método de análise dos resíduos já deve estar validado antes de ser conduzida a validação de limpeza. Os critérios de aceitação devem estar claros e os parâmetros de monitoramentos e controles devem ser apresentados. Ter seus métodos analíticos, incluindo os limites de identificação, procedimentos de amostragem com os tipos e a forma a ser executada. Deve-se apresentar o estudo de recuperação quando for aplicável. Para cada protocolo deve se realizar no mínimo três ciclos de limpeza que devem ser amostrados e realizados consecutivamente (BRASIL, 2006, BRASIL, 2013).

Os protocolos devem ser preparados antes do início do estudo e devem incluir ou referenciar a documentação necessária (APIC, 1999).

O protocolo deve abranger, por exemplo:

- Introdução - Identificação do assunto abordado;
- Escopo - Método de execução do processo de validação;

- Equipamento - Equipamentos ou materiais que farão parte do processo;
- Procedimento de limpeza - Qual o método a ser aplicado;
- Procedimentos de amostragem - Qual o método a ser utilizado;
- Procedimentos analíticos - Técnicas que serão utilizadas na recuperação e comprovação da eficácia do processo de limpeza;
- Limites de limpeza /aceitação - Índice ou limite de contaminante a ser encontrado para que o processo de limpeza seja determinado eficaz;
- Critérios aceitação para a validação - Limites a serem calculados;
- Teste de recuperação - Método de amostragem para recuperar o produto contaminante e a verificação da eficácia do processo de limpeza;

Em caso de produção em campanha, definir o tamanho da campanha (tempo, número de lotes). Em todas as fases da execução do protocolo deve identificar o responsável (APIC, 1999).



Figura 01: Itens á constar em um protocolo de validação de limpeza. (Brasil 2006)

## **2.2. ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DETALHANDO ACEITABILIDADE DE LIMPEZA PARA O EQUIPAMENTO E O PRODUTO**

O relatório deve fornecer um fundamento técnico detalhado do estudo de validação de limpeza e deve avaliar todos os dados gerados em relação aos critérios de aceitação empregados no estudo, incluindo os desvios encontrados durante o processo de validação. O relatório deve também indicar os requerimentos para revalidação, periodicidade, controle de mudanças etc. Deve apresentar os resultados e conclusões que garantam a credibilidade do resultado do estudo (BRASIL, 2013).

Deve incluir minimamente:

- Referências dos procedimentos utilizados;
- Resultados dos testes físicos e químicos ou referências associadas;
- Conclusão a respeito da aceitabilidade dos resultados;
- Recomendações baseadas nos resultados ou informações relevantes obtidas durante o estudo;
- Aprovação e conclusão;
- Revisão dos desvios do protocolo (quando aplicável).

## **3. DETERMINAÇÃO DE LIMITES E CRITÉRIOS**

A determinação dos limites de limpeza e dos critérios de aceitação é um elemento crucial para um bom programa de validação de limpeza. Os limites devem ser práticos no sentido de serem apropriados para a limpeza a ser validada, assim como devem ser verificáveis por meios de detecção. Somado a isso, a metodologia analítica disponível deve ser capaz de atingir e detectar os limites estabelecidos para a o resíduo da substância a ser investigada (MINGORANCE, 2005).

O limite de aceitação é um valor numérico real e é um dos requisitos imprescindíveis do protocolo de validação de limpeza. Os limites devem ser práticos, verificáveis, realizáveis e devem ser definidos através de critérios científicos viáveis e justificáveis (FDA, 1993, HAIDER E ASIF, 2010).

Os limites devem ser calculados com base em eliminar qualquer risco que cause efeito que possa trazer risco ao paciente, através de cálculos bem pensados, práticos, onde são estudadas todas as variáveis críticas possíveis (YUGUE, 2000).

### 3.1 LIMITES DE ACEITAÇÃO PARA RESÍDUOS DE COMPONENTES ATIVOS.

Muitas metodologias têm sido propostas para a determinação dos limites aceitáveis entre elas:

- O equipamento deve estar visualmente limpo: detectar o componente quando este se apresenta no equipamento em uma quantidade relativamente alta. Este método deve ser sempre utilizado como complemento;
- 10 ppm - qualquer agente ativo do produto após a limpeza deve estar presente em níveis máximos de 10 ppm ou 10 mg/g do produto após a limpeza em relação ao produto subsequente, ou;
- 0,1 % da dose limite: qualquer agente ativo do produto após a limpeza deve estar presente em níveis máximos de 1/1000 da dose mínima diária da substância ativa em relação à dose máxima diária do produto subsequente. Este cálculo estabelece que o limite máximo de contaminação de um ativo em outro produto seja tal que o paciente não receba mais que 0,1% da mínima dose terapêutica diária (MDTD) do contaminante, este fator é determinado com base na toxicologia da maioria dos compostos;

Tabela 1 – Comparação dos dois Métodos

Comparação dos dois Métodos:	
Limite 1/1000 ou 0,1	Limite 10ppm
Depende da potência do ativo; Justificativa Científica; Depende dos produtos que são fabricados no equipamento; Pode ser complexo para ser calculado; Depende do planejamento da produção.	Não depende da potência da droga; Simples de calcular e aplica; Depende somente do produto com menor tamanho de lote. Pode ser aplicado em intermediários de ativos que não tenham uma mínima dose terapêutica diária; Pode ser aplicada a agente de limpeza.

(YUGUE, 2000)

Tabela 2 – Fator de aplicação de limites

Fator	Aplicável á:	Limite %(MDTD)
1/100	Produtos Tópicos	1%
1/1000	Produtos Orais	0,1%
1/10000	Produtos Estéreis	0,01%
1/100000	R&D	0,001%

(YUGUE, 2000)

Os limites devem ser calculados baseando-se em dados que eliminem os riscos de efeitos nos pacientes de acordo com os limites aceitáveis. Os indicadores destes limites devem demonstrar a eficiência do processo de limpeza. (YUGUE, 2000; ALENCAR, 2006; ALENCAR, 2004).

Deve-se então encontrar os limites de contaminação de acordo com os cálculos de 10 ppm e de 1/1000 e estabelecer o limite mais apropriado levando em consideração o menor limite acima do limite de detecção do produto. Sempre serão utilizados os valores mais críticos de modo a obter o valor limite de residual mais exigente e criterioso. Desse modo, sempre utilizar para os cálculos os valores extremos, de modo a resultar no menor valor de limite possível. Em termos oficiais ainda não existem critérios definidos pelos quais se possa guiar para determinar o limite analítico da substância ativa, porém para uma verificação deve-se investigar até identificar o meio mais crítico.

A determinação matemática dos limites de aceitação dos fármacos foi apresentada por Fourman e Muller em 1993 e ela ocorre em etapas. Primeiramente considera-se o limite de sua aceitação no produto produzido em sua sequência no equipamento (LAS- Limite no produto subsequente). Depois, o limite por área superficial de o equipamento a ser limpo (LAS) é estimado e finalmente, o limite dos resíduos na amostra analisada (LA) é calculado (LEBLANC, 1999).

Esses valores são calculados através das equações a seguir:

3.1.1 Determinação de limite para ativo: Critério 1/1000 por dose ou 0,1% da dose limite.

$$\text{LIMITE (mcg/cm}^2\text{)} = (\text{MTDD/FS}) \times (\text{UPL/UAD}) \times (1/A) \text{ (Equação 1)}$$

Onde:

MDTD = Mínima Dose Terapêutica Diária (mcg) de qualquer um dos produtos que entrem na mesma rota de produção, quantidade mínima de ingrediente ativo potencialmente dosado em um dia;

FS = fator de segurança (1000);

UPL = Unidades processadas por lote, menor número de unidades processadas em um lote subsequente;

UAD = Unidade administrada por dia, maior quantidade de unidades prescritas do próximo lote em um único dia;

A = área da superfície, valor da área da superfície que é comum aos produtos nos equipamentos utilizados no processo de produção em cm<sup>2</sup>.

Para as determinações dos limites de aceitação por área superficial e na amostra são utilizadas as equações 2 e 3, respectivamente.

$LAS = LIMITE / A$  (Equação 2)

$LA = LAS \times \text{Área amostrada (cm}^2) / \text{Volume de solvente utilizado na recuperação (ml)}$  (Equação 3)

Tabela 3: Exemplo de cálculo para determinação de dose limite 1/1000:

Produto	MDTD	Unidade Por dia (UAD)	Unidade por lote (UPL)	Área de superfície	Dose limite (cálculo científico)		Dose limite (cálculo matemático)
					LIMITE (mcg/cm <sup>2</sup> ) = (MTDD/FS) X (UPL/UAD) X (1/A)		
Produto 1	2.000	4	300.000	470.000	1,59574468 1	31,914 894	0,07092198 6
Produto 2	10.000	6	500.000	470.000	0,35460992 9	35,460 993	
Produto 3	200.000	2	100.000	470.000	0,21276595 7	1,0638 298	

(YUGUE, 2000)

Para este cálculo, exemplificado na tabela 3, pode-se utilizar dois métodos:

- **Científico:** calcular os limites para cada um dos produtos como contaminante do outro;
- **Matemático:** calcular os limites com as variáveis mais restritivas (menores= piores casos).

Neste exemplo o pior caso para a metodologia científica é o valor do produto 1 como contaminante do produto 3, ou seja, o limite é 0,21. Para a metodologia através do cálculo matemático o valor encontrado é o limite, neste caso, 0,070.

### 3.1.2 Determinação de limite para ativo: Critério 10 ppm ou 10 mg/g do produto contaminante

Este cálculo é baseado originalmente na regulamentação da indústria alimentícia americana, sendo bastante utilizado na fabricação de ativos onde corresponde á 0,001 % de impurezas, podendo ser utilizado também para calculo de resíduo de detergentes (YUGUE, 2000).

$$LPS = 10 (\mu\text{g/g ou } \mu\text{g/mL}) \times (L/ As) \times 1000\mu\text{g /mg (Equação 3)}$$

Onde:

L= Tamanho do lote (Kg) do menor lote do equipamento

As = Área da superfície dos equipamentos somados (cm<sup>2</sup>)

Tabela 4: Exemplo de cálculo para determinação de dose limite 10 ppm

Produto	Tamanho L (Kg)	Unidade por lote (UPL)	Área de superfície AS (cm <sup>2</sup> )	$L1 = 10\text{mg /Kg} \times (L/ As) \times 1000\mu\text{g /mg}$
Produto 1	15	300.000	470.000	0,319148936
Produto 2	25	500.000	470.000	0,531914894
Produto 3	25	100.000	470.000	0,531914894

(YUGUE, 2000)

Neste exemplo o limite para a metodologia científica é o valor do produto 1, ou seja, o limite é 0,31. Deve-se utilizar o menor valor, mais conservador.

Deve-se calcular o limite máximo de contaminação por estes dois critérios e eleger o menor valor encontrado como o limite a ser seguido.

### **3.2 LIMITES DE ACEITAÇÃO PARA RESÍDUOS DE COMPONENTES APÓS A LIMPEZA.**

Quando são determinados limites de resíduos de ativos farmacêuticos têm-se disponíveis as informações de seus dados farmacológicos. Entretanto, quando se deseja determinar limites de aceitação de agentes de limpeza dados como doses terapêuticas não são aplicáveis. Estes materiais não possuem níveis de dosagem terapêutica quantitativos, e ainda assim podem causar efeitos tóxicos ao organismo. Sempre após a limpeza do equipamento, de seus acessórios e utensílios (mangueiras, conchas, espátulas, etc.), realizar uma avaliação de limpeza e nestes casos, é necessário basear os cálculos de limites na toxicidade do material (MINGORANCE, 2005).

Para tanto, é necessário determinar a menor dose na qual o efeito tóxico não é observado. Esse valor é denominado NOEL (No Observed Effect Level).

O limite máximo de contaminação de resíduo do agente de limpeza pode ser determinado seguindo dois critérios:

#### **3.2.1 Critério 1 – (NOEL)**

Cálculo do NOEL:

Ele é utilizado caso a metodologia do contaminante, dose terapêutica mínima, não seja conhecida, como é comum no caso dos detergentes utilizados na limpeza, sendo o mesmo calculado segundo a equação abaixo: (BRASIL, 2006).

NOEL= DL50x70/2000 (Equação 4)

Onde:

NOEL = Nível de Efeito não observado expresso em mg;

LD50= Dose de um produto que mata 50% da população testada, expressa em mg/kg;

70 = Peso Corporal Médio;

2000 = Constante empírica.

O NOEL substitui os termos (MTDD/FS) do critério de 1/1000 utilizado para o resíduo de ativos caso o mesmo seja desconhecido.

Logo,

LIMITE (mcg/cm<sup>2</sup>) = (NOEL) X (UPL/UAD) X (1/A) (Equação 5)

### 3.2.2 Critério 2 – 0,1 % da dose limite

3.2.2.1 Cálculo do limite do produto subsequente:

$L1 = Z / W \times 1000$  (Equação 6).

Onde:

L1 = Limite no produto subsequente em mg/g;

Z = Dose mínima diária do produto a ser limpo;

W = Dose máxima diária do produto subsequente.

No processo de Validação de Limpeza, existem outros limites tão importantes quanto ao limite L1 e estes são dependentes um do outro, sendo fundamentais para a análise de cada ponto de amostragem. São os limites por área superficial (L2) e limites na amostra analisada (L3) definidos segundo as equações 2 e 3 (LEBLANC, 1998, ALENCAR, 2006).

3.2.2.2 Cálculo do limite por área superficial

$L2 = L1 \times TLPP \times 1000 / ASE$  (Equação 7)

Onde:

L1 = Limite no produto subsequente em mg/g calculado pela equação 1;

TLPP = Tamanho do lote do próximo produto fabricado;

ASE = Área superficial do equipamento, valor da área da superfície que é comum aos produtos nos equipamentos utilizados no processo de produção (Soma das áreas da rota).

### 3.2.2.3 Cálculo do limite na amostra analisada

$$L3 = L2 \times AA / VA \text{ (Equação 8)}$$

Onde:

AA = Área amostrada;

VA = Volume de solvente utilizado para fazer a amostragem.

A área utilizada nos cálculos não pode ser a área de um único equipamento, pois, nesse caso não estaríamos levando em conta a contaminação que o produto pode sofrer ao longo de toda a linha de produção. Deve ser utilizada área compartilhada por esses produtos em sua rota de fabricação.

## **3.3 ESCOLHA E DESENVOLVIMENTO DA MELHOR METODOLOGIA ANALÍTICA A SER EMPREGADA**

Os métodos analíticos devem ser validados antes de serem usados e devem apresentar a sensibilidade para detectar resíduos ou contaminantes. Os métodos escolhidos devem detectar resíduos ou contaminantes específicos para a substância a ser ensaiada a um nível adequado de limpeza. O limite de qualificação para cada método deve ser suficientemente sensível para detectar o nível aceitável estabelecido do resíduo ou do contaminante (BRASIL, 2013).

A validação do método analítico deve incluir:

- Precisão, linearidade e seletividade (este último para analito específico);
- Reprodutibilidade;

- Limite de detecção (LOD);
- Limite de quantificação (LOQ);
- Recuperação.

Como pré-requisito para que o estudo seja iniciado, deve-se comprovar, através dos protocolos que os equipamentos analíticos estão qualificados e que todos os instrumentos foram calibrados.

Métodos adequados que são sensíveis e específicos devem ser utilizados sempre que possível, e podendo incluir métodos cromatográficos (por exemplo, cromatografia líquida de alta performance (HPLC), cromatografia em fase gasosa (GC)). Outros métodos podem incluir (isoladamente ou em combinação) a medição de carbono orgânico total (TOC), pH, condutividade ou espectroscopia ultravioleta (UV); e ensaio imunoenzimático (ELISA).

### **3.3.1 Limites aceitáveis**

A distribuição uniforme dos contaminantes não é garantida. Os critérios de aceitação estabelecidos para os níveis de contaminantes na amostra devem ser práticos, viáveis e de fácil verificação. A justificativa para os limites máximos de resíduos estabelecidos deve ser lógica, e com base no conhecimento dos os materiais e do processo envolvido.

Cada situação deve ser avaliada individualmente. A maneira pela qual o limite é estabelecido deve ser cuidadosamente considerada. Os métodos analíticos utilizados devem ser desafiados em combinação com os métodos de amostragem utilizados, para demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados a partir da superfície do equipamento com certa consistência. Isso é necessário antes que qualquer conclusão seja feita a respeito dos resultados encontrados. Resultados negativos pode ser uma consequência de uma pobre metodologia de amostragem (BRASIL, 2006).

Os limites podem ser estabelecidos baseados na atividade farmacológica, toxicológica, ou fisiológica. Os limites devem ser calculados baseando-se em dados que não causem efeitos aos pacientes. São levados em consideração a Dose

1/1000 mínima dose terapêutica diária e a contaminação em até 10 ppm no próximo lote.

### 3.3.1.1 Exemplos de métodos analíticos empregados

#### 3.3.1.1.1 Carbono Orgânico Total (TOC: “*Total Organic Carbon*”)

Baseia-se na Oxidação do carbono presente, medindo-se o dióxido de carbono formado, oriundo das moléculas do contaminante pesquisado (MINGORANCE, 2005). Para análises em equipamentos de TOC é necessário que os compostos sejam solúveis em água, compostos solúveis em água são raros em validação de limpeza, pois o critério de escolha para o pior caso geralmente é a insolubilidade em água, portanto, esse equipamento geralmente é mais utilizado para resíduos de detergentes, que são plenamente solúveis em água. Os resultados obtidos pelas leituras de TOC devem ser corrigidos por brancos analíticos, representados pela água utilizada no processo de limpeza mais os instrumentos utilizados na amostragem (BRASIL, 2006).

#### 3.3.1.1.2 Cromatografia líquida de alta Performance (HPLC)

É um tipo de cromatografia líquida que emprega pequenas colunas, recheadas de materiais especialmente preparados e uma fase móvel que é eluída sobre altas pressões. Tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande quantidade de compostos presentes em vários tipos de amostras, em escala de tempo de poucos minutos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade (COLLINS, GUIMARÃES, 1998).

Essa técnica apresenta uma excelente sensibilidade e deve receber maior atenção à validação dos limites de detecção e quantificação. Validação de limpeza geralmente significa baixos limites de aceitação, o que às vezes dificulta o desempenho do método. Os métodos cromatográficos têm uma grande vantagem em relação ao TOC, pois são específicos, ou seja, o resultado encontrado é gerado pelo contaminante pesquisado. Já no TOC, o resultado encontrado pode sofrer

interferência de qualquer composto orgânico que venha a contaminar a amostra. O limite de aceitação adotado para o contaminante deve estar dentro do limite de quantificação da metodologia empregada e tal limite de quantificação deve ter sido testado quanto à sua precisão e exatidão (BRASIL, 2006).

#### 3.3.1.1.3 Espectrofotometria no Ultravioleta-Visível (UV)

Apesar de ser aplicada em análises de muitos produtos e matérias primas, às vezes não apresentam a sensibilidade requerida para produtos farmacêuticos, sendo útil em casos onde os limites de resíduo são altos o suficiente para ser utilizado em uma técnica moderadamente sensível (MINGORANCE, 2005). Essa instrumentação tem sido muito utilizada para análise de resíduos de detergentes, empregando às vezes métodos colorimétricos para tal finalidade.

#### 3.3.1.1.4. Outros métodos

Métodos não específicos tais como condutividade, podem ser empregados para resíduos de detergentes e outros compostos iônicos, desde que corretamente validados para esse fim (BRASIL, 2006).

### **4. DESENVOLVER E VALIDAR O MÉTODO DE AMOSTRAGEM.**

Para controlar a efetividade da limpeza dos ativos farmacêuticos, é necessário que se use um método analítico que seja seletivo para a determinação da substância em estudo e também apresente sensibilidade suficiente, visto que em geral, as contaminações são encontradas em baixas concentrações (KLINKENBERG; STREEL; CECCATO, 2003).

A presença de resíduos pode afetar negativamente a qualidade dos produtos farmacêuticos. Para se avaliar um procedimento de limpeza, é necessário amostrar as superfícies do equipamento em contato com o produto e estabelecer o nível de resíduos químicos do produto considerado pior caso, assim como os agentes de limpeza e os resíduos microbiológicos a níveis pré-determinados de aceitação. Esta

escolha do método de amostragem e análise dependerá da natureza do resíduo e equipamento de produção (FDA, 1993, LEBLANC, 1998).

A amostragem deve ter um esquema que indique a localização exata onde se deve fazer a coleta. Deve-se incluir os locais onde a limpeza seja feita com maior dificuldade ou onde se tenha o maior acúmulo de resíduo (válvulas de entrada e saída, conexões), pontos que representem a função dos equipamentos (paredes dos tanques, agitadores), pontos que possam produzir contaminações nos próximos produtos (agulhas, bicos dosadores) (LEBLANC, 1998).

#### 4.1 TESTES DE RECUPERAÇÃO

O teste de recuperação se trata de uma amostragem que verifica a quantidade de resíduo no equipamento. Esta amostragem é executada durante a etapa de recuperação, após a execução da limpeza conforme procedimento de limpeza aprovado para que se tenha a comprovação de que o procedimento de limpeza consegue, realmente, retirar a substância de interesse de uma superfície por ela contaminada e dessa forma calcular o fator de recuperação, já estabelecidos em estudo, do resíduo do produto deixado no equipamento e se este atende aos limites aceitáveis determinado. É coletada amostra dos locais pré-estabelecidos, pela dificuldade de alcance e pelo contato do produto naquele ponto, de acordo com o protocolo de validação de limpeza do equipamento que está sendo validada a limpeza.

Segundo a ANVISA existem dois métodos de amostragem mais comuns, a amostragem direta da superfície (Swab) e a indireta da superfície (amostras de rinsagem), (LEBLANC, 1998; BRASIL, 2016).

#### 4.2 TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

Existem vários métodos de amostragem, cada um com suas vantagens e limitações. A seguir, temos a descrição dos métodos mais comumente empregados (LEBLANC, 1998).

### 4.2.1 Swab

Técnica amplamente usada, sendo que os swabs podem ser utilizados a seco ou embebidos em solventes que irão auxiliar na solubilização e remoção física dos resíduos das superfícies. Consiste na remoção física dos resíduos superficiais, através de esfregação, utilizando o swab no local a ser investigado (MINGORANCE, 2005).

Vantagens:

- Adaptável a uma grande variedade de superfícies;
- Permite a amostragem de uma área definida;
- Aplicável a resíduos de ativo, agentes de limpeza e microbianos.

Limitações:

- Técnica invasiva que pode introduzir fibras;
- Resultados dependem da técnica aplicada;
- Material e formato do swab podem prejudicar a recuperação e especificidade do método;
- Difícil avaliação de áreas amplas ou difíceis de atingir.

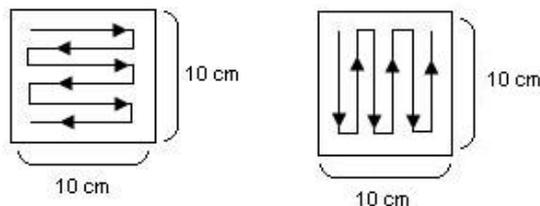


Figura 2 - Perímetro ou área a ser amostrado por Swab (MINGORANCE, 2005).

O perímetro ou área a ser amostrado na superfície estudada deve ser definido dentro do protocolo.

#### 4.2.2 Amostragem por Rinsagem

A rinsagem pode ser aplicada nos intervalos e ao final do procedimento de limpeza, utilizando-se água purificada. A amostragem deve levar em consideração o local, tempo e volume utilizado (MINGORANCE, 2005).

Consiste em submeter à superfície a ser investigada, um enxágue com solvente, água purificada, para remoção dos resíduos por diluição.

Vantagens:

- Fácil de amostrar;
- Não-invasiva;
- Necessita de menos técnica de que o *swab*;
- Permite a amostragem de amplas áreas superficiais;
- Permite amostragem de superfícies especiais, tais como filtros.

Limitações:

- Pode diminuir a sensibilidade do teste;
- Os resíduos podem não estar homogeneamente distribuídos;
- Incapacidade de se detectar a localização dos resíduos;
- Volume de rinsagem é crítico para assegurar a interpretação precisa dos resultados;
- Metodologia de amostragem deve ser bem definida, pois o método e o local podem influenciar nos resultados;
- Dificulta a definição precisa e controle das áreas amostradas, apesar de usada para a rinsagem de um equipamento inteiro, como um vaso;
- Reduzida amostragem física da superfície (MINGORANCE, 2005).

### 4.2.3. Extração por placebo ou produto

Este método baseia-se na fabricação de um lote de placebo, onde é então verificada a recuperação do produto contaminante do lote produzido anteriormente, que é produto do estudo de validação.

Vantagens:

- Não existem vantagens, tal metodologia não é recomendável, devido ao alto custo que é gerado pelo gasto dos excipientes que serão utilizados no para a produção do lote de placebo.

Limitações:

- Dilui muito o contaminante e aumenta consideravelmente o número de possíveis interferentes, dificultando o trabalho da metodologia analítica utilizada. A contaminação do placebo ou do produto não é uniforme, podendo estar concentrada nos pontos que passarão primeiro pelas regiões de maior contaminação (BRASIL, 2006).

### 4.2.4. Análise Visual

Pode ser utilizado em adição aos testes, porem nunca sozinho como método de verificação empregado no programa de validação de limpeza, leva em consideração a experiência da produção na realização da limpeza do equipamento sendo uma prática exigida pelas normas de BPF. A análise visual de equipamentos é utilizada pela maioria das indústrias farmacêuticas, tanto como forma de avaliar a limpeza das superfícies durante a validação, como também parte do monitoramento do procedimento de limpeza após a validação ter sido completada. Pode-se utilizar luz negra para melhorar a detecção de resíduos que tenham propriedades de fluorescência quando irradiados com luz ultravioleta (MINGORANCE, 2005).

Vantagens:

- Econômico, rápido e sensível;
- Podem-se atingir limites quantitativos;
- Conformidade com as normas de BPF.

Limitações:

- Subjetivo (baixa especificidade);
- Pode requerer a desmontagem do equipamento.

(MINGORANCE, 2005).

## **5. ANÁLISE MICROBIOLÓGICA**

Um dos fatores que contribui para que ocorra esse tipo de contaminação é a armazenagem do equipamento em condições de umidade não controlada, pois a umidade favorece o crescimento de microrganismos (Jimenez, 2004).

A capacidade do microrganismo em promover o processo de deterioração do produto depende da sua capacidade em sintetizar enzimas degradativas na qual irão agir sobre o medicamento. As consequências podem ser: a queda da potência do princípio ativo, a redução da biodisponibilidade, a formação de pigmentos, odores e toxinas, e também a própria degradação do próprio sistema conservante (SILVA, 2012).

O controle de qualidade microbiológico é uma área fundamental da microbiologia farmacêutica. Ele é responsável pelo estudo dos microrganismos contaminantes associados à produção de produtos farmacêuticos, uma vez que, a contaminação microbiológica torna-se um problema quando esses microrganismos estão presentes no ambiente e nos equipamentos de fabricação acima dos níveis aceitáveis pelo órgão sanitário (BRASIL 2010). Esta preocupação diz respeito tanto a produtos farmacêuticos estéreis como não estéreis e, por isso, o controle microbiológico na indústria farmacêutica está envolvido na compreensão da probabilidade do aumento de contaminações do produto, procurando formas de minimizar essas contaminações, levando em consideração o tipo de produto e o nível de contaminação (FONSECA, 2012).

Na produção de produtos não estéreis a presença de microrganismos não é por si um problema, porém é importante identificar aqueles que podem representar um risco no processo ou produto final (SILVA, G. T., 2012). A maior preocupação de contaminação de produtos não estéreis na indústria farmacêutica se deve à

ausência de microrganismos específicos, como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. O controle microbiológico, também foca o monitoramento do ambiente em que o medicamento é fabricado, obtendo-se dados que ajudam a constatar se as salas estão limpas, se a limpeza efetuada é eficiente e se os operadores estão executando os procedimentos de forma correta (FONSECA, 2012).

A RDC 17/2010 divide as salas ou áreas de produção em níveis diferentes (e que a RDC chama de graus diferentes) quanto à contaminação microbiológica e estabelece, para cada um desses níveis, limites de contaminação como demonstrado no quadro a seguir.

Tabela 5 – Limites para contaminação microbiológica

Graus	Amostra de Ar (UFC/m <sup>3</sup> )	Placas de Sedimentação (diâmetro de 90 mm) (UFC/4horas)	Placas de Contato (diâmetro de 90 mm) (UFC/4horas)
A	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(BRASIL, 2010)

## 5.1 AMOSTRAGEM DA CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA

A escolha dos métodos de amostragem e análise dependerá da natureza do resíduo e equipamento de produção (FDA, 1993).

Independente da técnica de amostragem escolhida é adequado verificar o limite de detecção do método analítico de acordo com o produto que se quer recuperar. Desta forma a amostragem, em conjunto com o método de ensaio escolhido pode-se garantir que os resultados obtidos sejam precisos e coerentes (FDA, 1993, LEBLANC, 1998).

Este monitoramento microbiano de superfície deve ser realizado para avaliar a eficácia das práticas de limpeza (POP) e desinfecção de equipamentos.

Para esse propósito, os equipamentos são avaliados logo após a finalização de todo o processo de limpeza e a amostragem é feita utilizando-se placas de contato - RODAC plates, swabs e água de lavagem (BRASIL, 2006).

## 6. AVALIAÇÃO DO PIOR CASO

Diante do trabalho de se validar a limpeza de todos os processos de fabricação, passou-se a admitir a escolha de um produto, chamado de “pior caso” para representar a limpeza de todos os equipamentos da unidade; neste caso, assume-se que a aprovação da limpeza para o “pior caso”. Trata-se de simplificação da Validação dos Processos de Limpeza, atualmente aceitos dentro dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2006).

Aprovando-se a validação do pior caso comprova-se que a limpeza executada naquele equipamento é eficaz na remoção dos seus contaminantes. (YUGUE, 2000, ALENCAR, 2006).

O pior caso é uma situação, às vezes hipotética, onde se estabelece a pior situação que poderia acontecer em uma linha de produção no que se refere à criticidade da limpeza relacionada a um conjunto de produtos x procedimentos de limpeza x equipamento envolvido. O pior caso é formado pelo contaminante “ativo” do produto fabricado na respectiva rota de produção e que poderia vir a contaminar um próximo lote de produto fabricado em sequência naquela mesma rota, que receberia uma maior dose do ativo “contaminante” do lote anterior e que levaria ao paciente ter contato com um produto com uma dose maior do que o especificado podendo levar a uma alta na toxicidade. Este tipo de contaminação pode se dar em uma rota de produção onde o produto subsequente é o mesmo ou até por um produto com ativo diferente do lote produzido anteriormente.

O melhor candidato a contaminante é aquele que apresenta a melhor combinação das seguintes propriedades:

fS - Solubilidade do fármaco em água expresso em PPM;

fT - Toxicidade do fármaco representado pela dose letal (DL50);

fD - Fator representando o grau de dificuldade de limpeza dos equipamentos;

fO - Fator de ocupação de um determinado medicamento na linha de produção.

(BRASIL, 2013, BRASIL, 2006, ALENCAR, 2006).

Os dois primeiros falam por si e estão relacionados com a Validação de Limpeza uma vez que quanto menos solúvel em água for um determinado fármaco maior será a sua contribuição que definirá o “pior caso” e vice-versa; da mesma forma, quanto mais tóxico (menor DL50) for um determinado fármaco maior sua contribuição para a esta escolha (ALENCAR, 2006, BRASIL, 2006).

De todos os requisitos listados acima, a principal característica a ser observada no contaminante é mesmo a solubilidade (fS), sendo que a simples escolha do menos solúvel já basta como critério (BRASIL, 2006).

Os parâmetros toxicidade e solubilidade nem sempre estão disponíveis para consultas nas literaturas. As solubilidades geralmente se encontram de forma descritiva e em função da quantidade de solvente para solubilizar uma determinada quantidade de soluto. As solubilidades, por exemplo, normalmente são expressas nas farmacopeias de forma descritiva e em função da quantidade de solvente para solubilizar uma determinada quantidade de soluto. Com relação aos demais fatores, fD e fO a relação não é tão óbvia. No caso do fD, que representa o grau de dificuldade de limpeza dos equipamentos, refere-se à experiência acumulada pelos operadores com cada produto ao se executar os procedimentos de limpeza, sendo que a pontuação atribuída pelos próprios operadores se relaciona com a dificuldade de limpar os equipamentos, isto é, quanto maior a pontuação atribuída a determinado produto, maior a dificuldade operacional de se executar os procedimentos de limpeza para o mesmo.

No caso do fO, se refere à ocupação de um determinado produto na linha de produção, este se refere a um fator relacionado ao número de lotes produzidos de um determinado medicamento, o que indiretamente dá uma ideia do quanto os procedimentos de limpeza foram executados para um determinado produto e ainda a probabilidade, daquele produto que se fabrica muito, de possibilitar contaminação cruzada de outros produtos, uma vez que um produto, que pouco se fabrica, possui uma probabilidade menor de contaminação de outros produtos que aqueles cuja produção é maior (ALENCAR J.R. B 2006).

O candidato a “melhor produto” para ser utilizado como pior caso é aquele que apresenta subseqüentemente o menor valor para a razão:

Menor tamanho de lote/ Maior dose terapêutica

As tabelas 1, 2, 3 e 4 apresentam a pontuação a ser atribuída para cada fator dentro da escala de cada parâmetro.

Tendo definido os fatores, o índice que define o “pior caso”, pode ser calculado de acordo com a equação 1 (ALENCAR J.R. B 2006).

$$\text{ÍNDICE} = fT \times fO \times fD / fS \text{ (Equação 9).}$$

## 6.2. CRITÉRIOS

### - TOXICIDADE

Tabela 6 - Fator toxicidade (fT) em função da DL50.

DL50 (oral-ratos) – mg/kg	Classificação	Pontos – fT
DL50 < 200	Alta toxicidade	3
200 < DL50 < 2000	Moderada toxicidade	2
DL50 > 2000	Baixa toxicidade	1

(ALENCAR J.R.B 2006).

O ativo que apresentar maior toxicidade (DL50), ou seja, maior pontuação no item toxicidade será considerada o pior caso neste critério.

A Dose letal de uma substância (DL50) é a concentração do poder mortífero. Defini-se como a concentração de uma substância química capaz de matar 50% dos animais testados. (YUGUE, 2000)

### - SOLUBILIDADE

Tabela 7 - Fator solubilidade em água (fS) em PPM.

Termo Descritivo	Solubilidade (S) em água (em ppm)	Classificação	Pontos – fS
Muito solúvel	S > 1.000.000	Alta Solubilidade	3
Facilmente solúvel	100.000 < S < 1.000.000		
Solúvel	33.000 < S < 100.000		
Ligeiramente solúvel		Moderada	2

	$10.000 < S < 33.000$	solubilidade	
Pouco solúvel	$1.000 < S < 10.000$		
Muito pouco solúvel	$100 < S < 1.000$	Baixa Solubilidade	1
Praticamente insolúvel ou insolúvel	$S < 100$		

(ALENCAR, 2006).

Como se pode verificar na tabela acima, o ativo que apresentar menor solubilidade em água, ou seja, maior pontuação no item solubilidade será considerado o pior caso neste critério, pois apresentará a maior dificuldade de remoção. Caso a solubilidade seja desconhecida em bibliografias, utilizar a DL50 o método NOEL para o estudo do pior caso.

#### - DIFICULDADE

Tabela 8 - Fator dificuldade (fD).

Pontos – fD	Dificuldade de limpar
4	Muito difícil de limpar
3	Difícil de limpar
2	Dificuldade média de limpar
1	Fácil de limpar

(ALENCAR, 2006).

O produto que for considerado pelos operadores o de maior dificuldade de limpeza, levando-se em consideração o tempo e os tipos de produtos/processo utilizado durante a limpeza da linha de produção, será considerado o pior caso neste critério.

#### - RELAÇÃO QUANTIDADE DE ATIVO X TAMANHO DE LOTE

Tabela 9 - Ocupação (fO) .

Pontos – fO	Quantidade (lotes/ano)
5	Acima de 200 lotes
4	Entre 151 e 200 lotes
3	Entre 101 e 150 lotes
2	Entre 51 e 100 lotes
1	Até 50 lotes

(ALENCAR, 2006).

O ativo que apresentar maior porcentagem de ativo no lote, ou seja, maior pontuação no item será considerado o pior caso neste critério.

Essa avaliação deve ser executada através de uma análise de risco da criticidade de modos de falha e seus efeitos, caso o empate persista, o setor de validação deverá fazer uma análise crítica e considerar outros parâmetros racionais que possam ser considerados.

É possível que dois ou mais produtos possam ficar empatados no pior caso por possuírem características semelhantes, pois se pode produzir vários produtos de mesmo ativo com mesma solubilidade, mesma dosagem, mesma potência, mesma toxicidade. Neste caso, qualquer um desses produtos poderá ser considerado como pior caso, devendo ser levado em consideração a frequência de produção.

A estimativa do pior caso deve ser realizada de acordo com o protocolo onde os métodos e procedimentos foram descritos. Cada indústria deve elaborar seu protocolo e determinar o pior caso de acordo com o critério de validação de limpeza (BRASIL, 2013).

Tabela 10 – Exemplo de Matriz Pior Caso

Cálculo do Pior Caso - Área de Formas Farmacêuticas Sólidas					
Produto	Solubilidade em Água (fS)	Fator toxicidade (fT)	Dificuldade de limpeza (fD)	Ocupação (fO)	Pior Caso = $fT \cdot fO \cdot fD / fS$
Zidovudina+Lamivudina	2	1	2	2	2,0
Zidovudina	2	1	2	1	1,0
Didanosina	3	1	2	1	0,67
Estavudina	3	1	2	1	0,67
Indinavir (Sulfato)	3	1	2	1	0,67
Lamivudina	3	1	2	1	0,67
Zalcitabina	3	1	2	1	0,67

(ALENCAR, 2006).

Quanto maior o valor numérico obtido, maior o potencial de dano, e este deve ser considerado o pior caso, neste exemplo da tabela acima a Zidovudina+Lamivudina é pelo cálculo demonstrado, o produto considerado pior caso.

## **7. AVALIAÇÃO DA SUPERFÍCIE DO EQUIPAMENTO.**

A validação de limpeza estende-se somente às áreas onde o produto ou ativo farmacêutico elaborado entra diretamente em contato nos equipamentos e utensílios que fazem parte do processo produtivo (superfície interna de reatores, tanques envasadores, equipamentos de embalagem primária e utensílios de pesagem) ou superfícies que eventualmente possam ter contato com o produto (selos, flanges, eixos de mistura, ventiladores de estufa e elementos de aquecimentos), o conjunto destes equipamentos, que participam do processo, é conhecido como rota de produção (YUGUE, 2000, BRASIL, 2006).

Deve-se levantar a área dos equipamentos que passarão pela validação de limpeza e todas as medições para se obter a área superficial dos equipamentos devem ser executados. Será considerada a área aproximada para os cálculos de validação de limpeza (ALENCAR, 2006). Deve-se determinar os pontos mais difíceis de limpar, considerados como “pior caso”, para realizar a amostragem, determinar o volume e tipo de solvente a ser empregado para a recuperação e determinar a área do equipamento (BRASIL, 2013).

Assume-se que cada área amostrada é representativa da superfície do equipamento contendo o resíduo distribuído de maneira uniforme. Os pontos críticos para amostragem são determinados pela equipe da validação que deverá fazer antecipadamente uma inspeção detalhada no equipamento, em que através de uma análise visual cuida do design e, com base em entrevistas com os operadores, determina quais os pontos críticos a amostrar.

Estes serão aqueles que mostram uma maior probabilidade de acumulação de sujidade assim como uma acessibilidade mais complicada para sua limpeza e deverão ser indicados através de esquemas ou fotografias assinaladas e demonstrados através do relatório de forma a não deixar quaisquer dúvidas aonde amostrar. (ALENCAR, 2006, ALENCAR, 2004).

## 8. DEFINIÇÃO DAS VALIDAÇÕES DE LIMPEZA EM CAMPANHA

O setor de Produção e PCP devem definir em conjunto quais produtos precisam de fabricação em campanha, definir o número de lotes, a duração em dias corridos, que uma campanha de determinado produto pode ter, assim como programar a produção para contemplar o máximo de tempo de equipamento sujo para os três lotes, do produto escolhido como pior caso, que serão validados. (YUGUE, 2000).

Após esta definição o comitê de validação deve ser informado para que todo o processo possa ser acompanhado e os eventos controlados em conjunto.

O estudo de validação de limpeza em campanha, que é o tempo máximo estudado de lotes que se pode produzir sem que seja necessário a limpeza dos equipamentos, sempre deverá contemplar amostragens microbiológicas a cada limpeza parcial realizada, assim como ao final da limpeza total, mesmo que o produto escolhido não seja pior caso para o equipamento alvo do estudo. (BRASIL, 2013).

O controle de resíduos químicos será realizado apenas para os piores casos definidos, na ausência de um pior caso para o cenário de campanha escolhido, o produto deverá ser considerado um pior caso devido a sua fabricação em campanha.

Uma campanha pode ser composta apenas por diversos lotes de um mesmo produto, ou ainda por mais de um produto, desde que a formulação destes sejam semelhantes, podendo variar apenas a concentração do ativo, respeitando a ordem de fabricação do menor para o de maior concentração. No caso de produtos cosméticos podem ser validadas campanhas para produtos com os mesmos ativos porém, com adição de excipientes na formulação do segundo produto a ser fabricado para que a concentração do ativo no segundo produto alcance os limites aceitáveis de acordo com a especificação.

Devem ser Definidos Protocolos de Validação de Limpeza em Campanhas que irão documentar cada uma das estratégias de validação adotados para os casos definidos. (YUGUE, 2000, ALENCAR, 2006, ALENCAR, 2004);

A indústria também pode adotar um pior caso imaginário. Dessa forma será escolhido um subsequente hipotético que agregue as piores qualidades possíveis. Tal critério serve para construir um estudo de validação de limpeza robusto que suporte a inclusão de novos produtos, assim como, mudança nos tamanhos de lote na rota de fabricação, sem que haja a necessidade da realização de nova validação diante dessas modificações (BRASIL, 2006).

Uma vez que o processo de limpeza esteja validado para o contaminante considerado como pior caso, a limpeza dos demais produtos fabricados na mesma linha de produção também será considerada validada (GOMES; SOUZA, 2010).

## **9. REVALIDAÇÃO DO PROCESSO DE LIMPEZA**

A revalidação do processo de limpeza deve ser realizada quando da mudança de metodologia de limpeza, mudança de processo, mudança ou adição e um novo produto o que leva a um novo estudo para verificação do Pior Caso, mudança ou aquisição de um novo equipamento. Isto é, qualquer alteração nos parâmetros utilizados para definição do pior caso deve ser estudada e avaliada a necessidade de revalidar o processo de limpeza. Mudanças no procedimento de limpeza, especialmente em relação aos passos críticos mencionados no protocolo, material utilizado no processo produtivo e/ou substâncias de limpeza que alterem a escolha do Pior Caso ou nos limites de critério de aceitação também devem ser avaliadas. Cabe à empresa estipular uma revalidação periódica de acordo com seu critério (BRASIL, 2013).

## 10. CONCLUSÕES

Foi visto que a atividade de validação de limpeza exige a atuação de várias áreas que integram o Sistema de Garantia da Qualidade, Controle de qualidade, validação, PCP, produção, controle de mudanças e registro são partes integrantes deste sistema sendo a manutenção do estado de validado também depende dessas áreas.

A empresa deve analisar cada procedimento de limpeza de forma individual e determinar a necessidade de validação. Devem ser elaborados processos de controle de rotina para garantir que a limpeza está sob controle e sendo executada conforme os procedimentos. A indústria deve ter um Sistema de Garantia da Qualidade bem implementando respeitando e seguindo as BPF garantindo assim a qualidade para a saúde dos pacientes que irão fazer uso do medicamento fabricado, portanto a escolha do Pior Caso durante a validação de limpeza tem papel importante neste sentido, pois ela garante através de testes e documentos que os processos estão sendo executados de forma confiável, conforme especificado em seus procedimentos, previamente definidos, testados até os seus limites e aprovados, com eficiência, removendo os resíduos de qualquer produto anterior ou resíduos do processo de limpeza até níveis de aceitação pré-determinados evitando, assim, a contaminação cruzada.

Para o alcance de todas estas etapas concluiu-se que as pessoas são a parte mais importante do processo de validação, pois elas devem participar e entender a importância deste estudo e propiciar a comunicação e troca de informações necessárias entre as áreas. Cada participante, em cada etapa, deve estar comprometido e sentirem que eles são parte do processo de melhoria. Para isso são necessários treinamentos adequados e a motivação pessoal, sendo estes pré requisitos para uma validação bem executada e com resultado que demonstre o sucesso desta certificação.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR J.R.B. Validação de Limpeza de Equipamentos de Forma Farmacêuticas Sólidas: Estudo de Caso do Mebendazol Comprimidos. Rev. Bras. Farm, Vol 87 n.2, p. 35-41, 2006.

ALENCAR J.R.B. Validação de Limpeza de Equipamentos Multipropósitos para Formas Farmacêuticas Líquidas: Caso da Zidovudina Xarope. Rev. Bras. Farm, Vol. 42 .n. 1, p. 1-8, 2006.

ALENCAR J.R.B. Validação de limpeza de equipamentos numa indústria de medicamentos: estratégia para escolha do “pior caso”. Rev. Bras. Farm, Vol 87 n.1, p. 13-18, 2006.

ALENCAR J.R.B. Validação de limpeza de zidovudina: estratégia aplicada ao processo de fabricação de medicamentos anti-retrovirais. Rev. Bras. Farm, Vol. 40 .n. 1, p. 1-8, 2004.

APIC ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS COMMITTEE. Guide To Cleaning Validation in API Plants, 1999. Disponível em: <<http://apic.cefic.org/pub/4CleaningVal9909.pdf>> Acesso em: 19 de Maio de 2015.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, farmacopéia Brasileira 5 ed., Vol.2, Brasília, DF, 2010e.

BRASIL, Ministério da Saúde, ANVISA, Guias relacionados à garantia de qualidade de 31 de outubro de 2006. Disponível em: < [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)> Acesso em: 19 de Maio de 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde, ANVISA. Resolução nº 249 de 13 setembro de 2005. Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos.

BRASIL, Ministério da Saúde, ANVISA. Resolução RDC nº 17 Resolução, de 16 de abril de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Validação de limpeza para Farmoquímicas, 2013. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/Guiavalidacaodelimpezaparafarmquimicas.pdf>>. Acesso em: 19 de Maio de 2015.

COLLINS, C. H. & GUIMARÃES, L. F. L., Cromatografia líquida de alta eficiência. In: Collins, C. H. & Braga, G. L.; Introdução a Métodos Cromatográficos, 3. ed., Ed. UNICAMP, São Paulo, 1988, p 179 - 243.

FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, Division of Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, 1993.

FONSECA, T. I. M. Controlo de Qualidade Microbiológica na Indústria Farmacêutica. 123f. Dissertação (Mestre em Tecnologia Bioquímica em Saúde) – Instituto Politécnico do Porto, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto.

G. A. Shabir, "Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration , the US Pharmacopeia and the International Conf," J. Chromatogr. A, vol. 987, pp. 57–66, 2003.

GOMES, M. L. P; SOUZA, S.V.C. Validação de método para determinação de resíduos de amoxicilina aplicado à validação de limpeza em indústria farmacêutica de penicilâmicos. Quim. Nova, v. 33, n. 4, p. 972-977, 2010.

HAIDER, S. I., ASIF, E S. Cleaning Validation manual: a comprehensive guide for pharmaceutical and biotechnology industries, 2010. Publicação eletrônica disponível em: <[http://www.lybrary.com/catalogues/catalog\\_182.pdf](http://www.lybrary.com/catalogues/catalog_182.pdf)> Acesso em: 19 de Maio de 2015.

HEALTH PRODUCTS AND FOOD BRANCH INSPECTORATE. Cleaning Validation Guidelines 2000. Disponível em: <[http://www.complianceassociates.ca/pdf/cleaning-nettoyage\\_e.pdf](http://www.complianceassociates.ca/pdf/cleaning-nettoyage_e.pdf)> Acesso em: 19 de Maio de 2015.

ICH, "ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures - Q2(R1)," vol. 1994, no. November 1996, pp. 1–17, 2005.

JIMENEZ, L. Microbial Contamination Control in the Pharmaceutical Industry. New KLINKENBERG, R.; STREEL, B.; CECCATO, A. Development and validation of a liquid chromatographic method for the determination of amlodipine residues on manufacturing equipment surfaces. J. pharm. biomed. anal. v.32 p. 345-352, 2003.

LEBLANC, D.A. Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished Drug Products. Pharmaceutical Technology, 1998.

LOMBARDO. S Development of surface swabbing procedures for a cleaning validation program in a biopharmaceutical manufacturing facility. Biotechnology and Bioengineering Vol 48 n. 5, p.513-519, 1995

MINGORANCE, J. Sistema de Validação de Limpeza (Parte I). Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação 2005. Disponível em: <[http://www.sbcc.com.br/revistas\\_pdfs/ed%2019/19validacao\\_p1.pdf](http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed%2019/19validacao_p1.pdf)>. Acesso em: 19 de Maio de 2015.

MINGORANCE, J. Sistema de Validação de Limpeza (Parte II). Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, 2005a. Disponível em: <[http://www.sbcc.com.br/revistas\\_pdfs/ed%2020/20ValidLimp\(parte2\).pdf](http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed%2020/20ValidLimp(parte2).pdf)>. Acesso em: 19 de Maio de 2015.

PRIBUL, C. M. R. Avaliação da Sistematização e Desenvolvimento da Validação de Limpeza em Rota Produtiva de Sólidos Hormonais. 2012.. Dissertação de Mestrado

de conclusão de curso (Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária) Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, RJ.

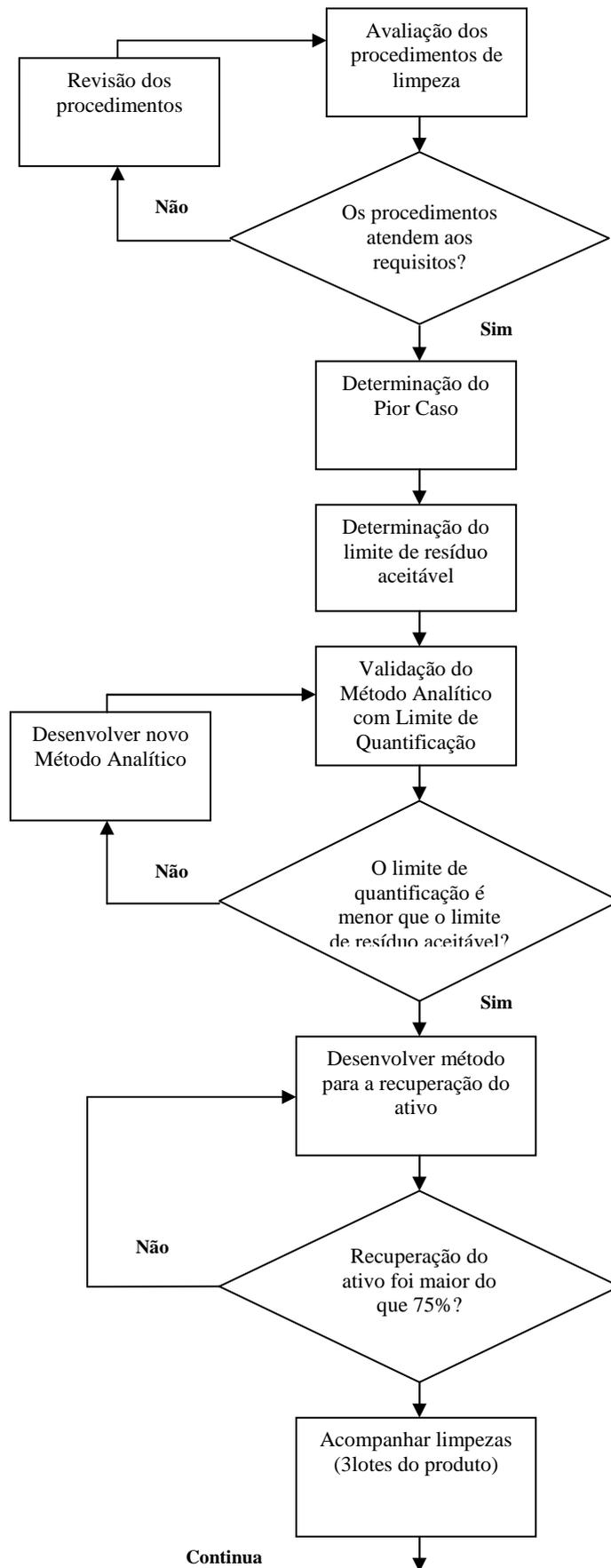
SILVA, G. T. Desenvolvimento de estratégia de limpeza de área e equipamentos da fábrica de antirretrovirais. 2012. Monografia de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, 2012.

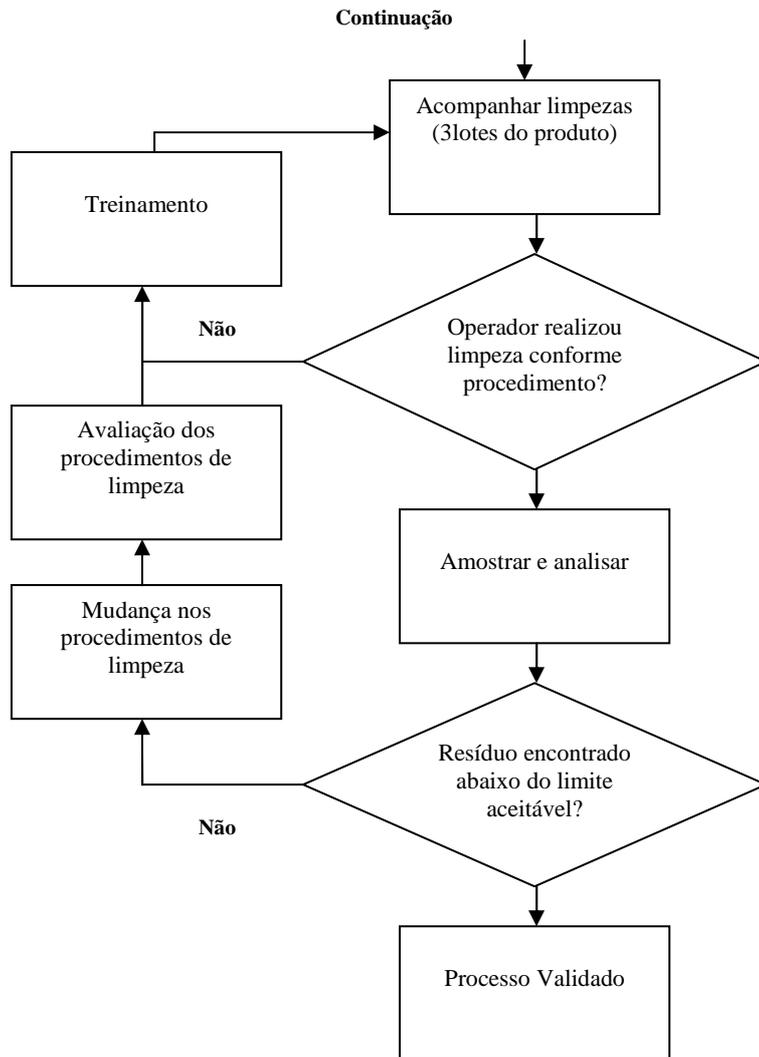
TUBINO, M.; SIMONI, J. A. Refletindo sobre o caso Celobar® . Quím. Nova vol.30 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2007.

WEBWR. W.W., GROSSMAN, M., THOM, J.V.SAX, J., CHAN, J.J., DUFFY, M.P Drug Contamination with Diethylstilbestrol – Outbreak of Precocious Puberty Due to Contaminated Isonicotinic Acid Hydrazide (Inh), N. engl.j. med., p .411-415,1963. York, Ed. Jimenez, L. , 2004, 310p.

KAWANO, D. F. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences) vol. 42, n. 4, out./dez., 2006.

YUGUE, V. C. Validação de processos farmacêuticos; Fármacos & Medicamentos, Ano 1, n.2, Jan/Fev 2000.





(PRIBUL 2012)

**ANEXO II – Comparativo para explicitar as singularidades entre as literaturas.**

ASSUNTO	ANVISA	FDA	ICH	COMENTÁRIOS
<b>Procedimentos</b>	Existência de procedimentos de limpeza escritos detalhadamente, aprovados e com seus respectivos registros de treinamento anexados. Somente os funcionários treinados podem executar o processo de limpeza.	Espera que as empresas tenham procedimentos (POP's) escritos, aprovados, detalhando os processos de limpeza usados para todas as peças e equipamentos, de fácil entendimento para operação que será responsável pela execução e que haja evidencia do treinamento, comprovando que os operadores de limpeza tenham conhecimento destes sistemas.	Procedimentos de limpeza devem ser aprovados, elaborados com base na experiência da operação de acordo com a limpeza executada para a retirada do pior contaminante.	Vemos que a documentação é parte primordial no desenvolvimento de todo o processo de limpeza. Sendo ele a base e o ponto de partida para a avaliação e validação do processo de limpeza. Documentos vigentes e treinamentos evidenciados são itens críticos do processo.
Tipo de limpeza	Sistemas, manuais, semi-automáticas ou totalmente automáticas de limpeza (CIP).	Sistemas, semiautomáticas ou totalmente automáticas de limpeza (CIP).  Seja ou não sistemas CIP são utilizados para a limpeza de equipamentos de processamento, deve ser considerando á experiência da operação.	Deve ser baseada no tipo do equipamento.	Para cada industria deve ser avaliado e levantado o procedimento que mais se adéqua ao equipamento, produto e meio produtivo. A avaliação do tipo de limpeza deve partir do manual do fabricante do equipamento e ser melhorada através de verificações operacionais e técnicas laboratoriais.
Revalidação	Mudança no procedimento de limpeza, na marca ou na concentração de uso do detergente deve ser executada a revalidação do processo de	Procedimentos de validação com critérios de aceitação definidos, com métodos de recuperação e amostragem elaborados e critérios de	Os procedimentos de limpeza devem ser monitorados em intervalos apropriados após a validação. Certifique-se de	A revalidação dos processos deve andar em acordo com as mudanças relatadas dentro do processo. Qualquer alteração deve ser comunicada á equipe de

	limpeza.	revalidação definidos.	que estes procedimentos são eficazes quando usados durante a produção de rotina.	Validação/Garantia da Qualidade que realizará os estudos necessários para a justificativa ou não da necessidade de revalidação.
Metodologia analítica validada	<p>Metodologia analítica validada para o propósito pretendido.</p> <p>Métodos analíticos devem ser desafiados em combinação com os métodos de amostragem usados para demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados da superfície do equipamento.</p>	<p>Determinar a especificidade e a sensibilidade do método analítico utilizado para detectar resíduos ou contaminantes.</p> <p>Caso a empresa desafie o método analítico em combinação com o método (s) de amostragem utilizado para contaminantes que podem ser recuperados a partir da superfície do equipamento.</p>	<p>O limite de detecção para cada método analítico deve ser suficientemente sensível para detectar o nível estabelecido aceitável do resíduo ou contaminante. Os limites devem ser práticos, realizável, verificável e com base no resíduo mais prejudicial. Os limites podem ser estabelecidos com base na farmacologia mínimo conhecido, atividade toxicológica ou fisiológica do ativo ou do seu contaminante.</p>	<p>Dentro dos parâmetros de cada produto deve ser verificado farmacopeicamente o método de recuperação para o contaminante. Deste modo deve-se utilizar a metodologia indicada ou caso a mesma não exista desenvolver e validar a mesma para os casos de ativos.</p>
Protocolos	<p>Protocolos específicos de validação por escrito com antecedência para os estudos a serem executadas.</p> <p>Conteúdo definido conforme item 3 do capítulo de validação de limpeza do Guia de garantia da qualidade.</p>	<p>Protocolos específicos de validação escritos com antecedência para as atividades a serem executadas em cada etapa de produção ou equipamento que deverá abordar questões como os procedimentos de amostragem e os métodos analíticos a utilizar incluindo a sensibilidade desses métodos.</p>	<p>O protocolo de validação de limpeza deve descrever o equipamento a ser limpo, materiais a serem utilizados, níveis de limpeza aceitáveis, parâmetros a serem monitorados e controlados e os métodos analíticos.</p>	<p>A definição prévia dos processos a serem vistos na validação, evita a necessidade de retrabalho através de não conformidades encontrada durante o processo que não foram vistas antes da finalização do documento. Necessário um estudo e pesquisa para a fundamentação para que um protocolo seja considerado completo e adequado de acordo com as legislações.</p>

Amostragem.	Métodos de amostragem mais comuns: Amostragem direta da superfície (Swab); Amostragem indireta da superfície (Amostras de Rinsagem); Extração por placebo ou produto.	Amostragem: Existem dois tipos gerais de amostragem consideradas aceitáveis. O mais aceitável é o método direto de amostragem da superfície do equipamento. Outro método consiste na utilização de soluções de lavagem. Teste placebo: A potência analítica pode ser grandemente reduzida através de diluição do contaminada. Por causa de tais problemas, enxágüe e / ou amostras de haste deve ser usada em conjunto com o método de placebo.	Amostragem deve incluir métodos alternativos (por exemplo, direta ou por extração), conforme apropriado, para detectar ambos os resíduos insolúveis e solúveis. Os métodos de amostragem utilizados devem ser capazes de recuperar níveis de medição quantitativa de resíduos remanescentes nas superfícies do equipamento após a limpeza.	Os métodos devem ser avaliados levando-se em conta em principal o meio de recuperação mais eficiente e o produto a ser verificado. Não se deve escolher o método através da economia de custos ou facilidade, tais critérios quando escolhidos quase sempre geram um retrabalho, pois não atenderam os limites estabelecidos de recuperação para uma análise válida.
Determinação dos Limites de Aceitação	Presença de não mais que 0,1%; 1/1000 ou a milésima parte da dose diária mínima do contaminante na dose diária máxima do produto subsequente. II. Não mais que 10ppm do contaminante no produto subsequente. III. Nenhuma quantidade de resíduo deve ser visível após a execução do procedimento de limpeza. Recomenda-se a aplicação do mais severo dentre os três critérios, sendo que o critério visualmente limpo deve ser incluído em todos os procedimentos de limpeza executados, exceto naqueles	A empresa deve apresentar justificativa para os limites máximos de resíduos estabelecidos deve ser lógica com base no conhecimento do fabricante dos materiais envolvidos e ser prático, realizáveis, e verificáveis. É importante definir a sensibilidade dos métodos analíticos, a fim de estabelecer limites razoáveis.  Na literatura ou em apresentações incluem níveis de detecção analíticos tais como 10 PPM, os níveis de atividade biológica tais como 1/1000 da	Presença de não mais que 0,1%; 1/1000 ou a milésima parte da dose diária mínima do contaminante na dose diária máxima do produto subsequente.  Não mais que 10ppm do contaminante no produto subsequente. Nenhuma quantidade de resíduo deve ser visível após a execução do procedimento de limpeza.  Os limites podem ser estabelecidos com base na farmacologia mínima conhecido, atividade toxicológica ou fisiológica do	Devem atender as legislações citadas, atendendo os critérios especificados e determinados pelas três órgãos aqui citados.

	em que a limpeza não pode ser verificada visualmente. Tais métodos são aplicáveis aos resíduos de produtos e de detergentes. Não são aplicáveis aos testes microbiológicos.	dose terapêutica normal, e os níveis de organolépticas, como nenhum resíduo visível.	contaminante.	
Definição do Pior Caso (Worst Case)	<p>O melhor candidato a contaminante é aquele que apresenta a melhor combinação das seguintes propriedades: Menor solubilidade no solvente utilizado no procedimento de limpeza. Mais difícil de ser removido Segundo a experiência dos operadores; maior toxicidade. Menor dose terapêutica. A principal característica a ser observada no contaminante é a solubilidade: a escolha do menos solúvel basta como critério. Os outros critérios também podem ser avaliados, mas dentro de um sistema de pontuação onde a solubilidade tem a ponderação maior dentre todos os outros critérios.</p>	<p>A avaliação do pior caso leva como base as informações sobre os produtos. Os critérios seguintes, que são relevantes para a preparação em suas instalações (as empresas devem avaliar as situações individuais): a) mais difíceis de limpar: experiência de produção; b) Solubilidade em solvente usado; c) Menor exposição diária aceitável (ADE Se não estiverem disponíveis, outros dados farmacológico (dose), NOEL ou dados de toxicidade (DL50) podem ser utilizados (ver capítulo 4); d) dose terapêutica mais baixa (data DL50 ou de toxicidade).</p>	<p>Pior caso: A validação de procedimentos de limpeza devem refletir os padrões de uso de equipamentos reais. Se vários produtos ou intermediários são produzidos no mesmo equipamento e o equipamento é limpo pelo mesmo processo, um produto representante. Pode ser selecionado para a limpeza de validação. Esta seleção deve ser baseada na solubilidade e dificuldade de limpeza e o cálculo dos limites máximos de resíduos com base na potência, toxicidade e estabilidade.</p>	<p>Para todos os critérios de classificação é os mesmos.</p> <p>O que intensifica a necessidade de um estudo de cada caso através de uma análise de risco realizada de forma a intensa onde envolva todas as áreas envolvidas.</p>

<p>Metodologia Analítica Empregada</p>	<p>A metodologia analítica utilizada deve prover uma medida que tenha relação a uma concentração do contaminante. Deve existir um trabalho de validação para a metodologia empregada na validação de limpeza. Os métodos analíticos utilizados devem ser desafiados em combinação com os métodos de amostragem utilizados, para demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados a partir da superfície do equipamento com certa consistência.</p>	<p>Métodos: Determinar a especificidade e a sensibilidade do método analítico utilizado para detectar resíduos ou contaminantes.</p>	<p>Métodos analíticos validados com sensibilidade para detectar resíduos ou contaminantes.</p>	<p>A metodologia é determinada através do estudo do contaminante e deve ser validada e esta documentação deve ser parte integrante do dossiê de validação de limpeza. Os métodos devem ser avaliados levando-se em conta em o meio de recuperação mais eficiente e o produto a ser verificado.</p>
--	---	--	--	--