

# VALIDAÇÃO DE LIMPEZA PARA FARMOQUÍMICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Diretor Presidente

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Diretores:

José Agenor Álvares da Silva

Jaime Cesar de Moura Oliveira

Gerência Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade – GGIMP

Bruno Goncalves Araujo Rios

Gerente de Inspeção e Certificação de Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Produtos – GIMEP

Jacqueline Condack Barcelos

Coordenação de Insumos Farmacêuticos, Saneantes e Cosméticos – COISC

Thais Mesquita do Couto Araujo

Elaboradora

Rosimeire Pereira Alves da Cruz

Colaboradores

Ana Carolina Pereira

Carlos Cesar dos Santos Nogueira

Felipe Augusto Gomes Sales

João Dimas Ribeiro

Valtemir Borges da Silva

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	7
2. OBJETIVO .....	7
3. RESÍDUOS POTENCIAIS .....	7
5. POLÍTICA DA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA .....	7
5. NÍVEIS DE LIMPEZA .....	8
5.1. Introdução .....	8
5.2. Procedimento.....	8
6. ELEMENTOS DA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA .....	10
6.1. Critérios de aceitação .....	12
6.1.2. Determinação física.....	14
6.1.3. Determinação microbiológica.....	14
6.1.4. Sugestões de métodos para cálculo de critérios de aceitação .....	14
6.1.4.2. Critérios de aceitação baseados em dados toxicológicos.....	14
6.1.4.3. Critérios de aceitação baseados em limites gerais .....	16
6.1.4.4. Critérios de aceitação baseados em limites de Swab.....	17
6.1.4.4.1. Determinação do critério de aceitação para limites de amostragem por swab .....	17
6.1.4.5. Critérios de aceitação baseados em limites de rinsagem .....	18
6.2. Procedimentos de limpeza .....	18
6.3. Amostragem .....	19
6.3.1. Esfregação (Swab).....	19
6.3.2. Rinsagem .....	20
6.4. Métodos analíticos.....	21
6.5. Protocolos de validação .....	21
6.6. Relatório de Validação.....	22
7. MATRIZ E ESCOLHA DE PIOR CASO.....	22
7.1. Matriz .....	22
7.2. Investigação e escolha do pior caso .....	23
7.2.1. Dificuldade de limpeza, normalmente informado pela experiência da produção	23

7.2.2. Solubilidade em determinado solvente .....	23
7.2.3. Alta toxicidade .....	23
7.2.4. Baixa dose terapêutica .....	23
7.2.5. Baixos limites (baseados em dose terapêutica, dados toxicológicos, tamanho de lote, área de superfície etc.) .....	23
7.2.6. Outras justificativas técnicas. ....	23
7.2.1. Dificuldade de limpeza: Experiência da produção .....	23
7.2.2. Solubilidade .....	24
7.2.3. Toxicidade .....	24
7.2.4. Doses terapêuticas .....	24
7.2.5. Limites de aceitação .....	25
7.2.6. Outros racionais científicos .....	25
7.3. Estimativa do pior caso .....	25
7.3.1. Procedimento para a estimativa do pior caso.....	25
7.3.2. Avaliação da estimativa do pior caso .....	26
7.3.3. Reavaliação .....	26
8. REQUISITOS MÍNIMOS.....	26
9. CONTROLE DE MUDANÇAS .....	26
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
11. REFERÊNCIAS.....	28

# 1. INTRODUÇÃO

Uma das formas mais eficazes de se controlar a contaminação e a contaminação cruzada é a validação de limpeza. A validação de limpeza, como um conceito geral, é a evidência documentada de que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dose, toxicologia e tamanho do equipamento a ser limpo. No caso das indústrias farmoquímicas esses resíduos incluem ainda intermediários de reação, reagentes, solventes e impurezas.

A produção de insumos farmacêuticos 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, são utilizados nos processos de fabricação, vários reagentes e solventes que devem ser eliminados do meio reacional, como derivados do benzeno, complexos metálicos e catalisadores. Várias dessas 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 da mesma substância ou de outras que serão produzidas em seguida. Desta forma a validação de limpeza em processos farmoquímicos é complexa, crescendo em dificuldade e esforços quando se muda de processos efetuados em equipamentos dedicados para equipamentos multipropósito.

## 2. OBJETIVO

O objetivo deste documento é propor uma abordagem para a execução das atividades de validação de limpeza em uma empresa fabricante de insumos farmacêuticos ativos. É importante estabelecer que não existe uma abordagem única para realizar a validação de limpeza e que o ponto comum a ser buscado é a definição de critérios, parâmetros e metodologias que sejam cientificamente justificáveis e que demonstrem claramente que o procedimento de limpeza produz resultados que estão de acordo com as especificações pré-estabelecidas.

## 3. RESÍDUOS POTENCIAIS

A indústria farmoquímica envolve, em geral, a manufatura de insumos farmacêuticos ativos por processos químicos e físicos através de várias etapas. Plantas inteiras, equipamentos, ou parte deles, além de equipamentos auxiliares, podem ser de uso multipropósito ou dedicado a certos produtos ou classe de produtos.

Os contaminantes que podem estar presentes nos lotes dos IFAs incluem: precursores do insumo farmacêutico ativo; subprodutos e/ou produtos de degradação; o insumo farmacêutico sintetizado no lote anterior; solventes e outros materiais utilizados na fabricação, tais como reagentes e catalisadores; microorganismos (quando for o caso), agentes de limpeza, lubrificantes e sujidades provenientes do desgaste dos dispositivos móveis utilizados nos equipamentos (agitação, válvulas, selos de vedação etc.).

## 5. POLÍTICA DA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

O principal foco deste documento é descrever a validação de limpeza para os equipamentos e seus auxiliares utilizados nos processos de produção. É importante que a empresa mantenha uma política de validação de limpeza para todas as instalações de produção do insumo farmacêutico ativo definindo as responsabilidades e aprovações.

A política de validação de limpeza deve considerar:

- a definição dos termos utilizados durante a validação;
- a política da empresa sobre os equipamentos e instalações que serão dedicados ou multipropósito, em função das características dos insumos produzidos.
- a validação das metodologias analíticas;
- a justificativa para os critérios de aceitação;
- a revalidação e a verificação contínua do estado validado.

## 5. NÍVEIS DE LIMPEZA

### 5.1. Introdução

O processo de fabricação de um insumo farmacêutico ativo (IFA) normalmente consiste em diversas reações químicas e etapas de purificação, seguidas por alterações puramente físicas. Em geral, quando uma contaminação ocorre nos processamentos iniciais de fabricação de um insumo, a probabilidade da contaminação permanecer no produto final isolado é potencialmente pequena ou nula, uma vez que ainda serão executadas várias etapas de reações e de purificação.

O nível de limpeza necessário para assegurar que o IFA esteja livre de níveis inaceitáveis de contaminação por substâncias provenientes do processo de produção do IFA anterior, etc. varia de acordo com a criticidade da etapa produtiva e da próxima substância a ser fabricada no mesmo equipamento.

Os IFA's e os intermediários são muitas vezes produzidos em equipamentos multipropósito com freqüentes mudanças de produtos, resultando na necessidade de uma quantidade elevada de procedimentos de limpeza. O conceito de diferentes níveis de limpeza fornece a oportunidade de minimizar a complexidade da validação e o número de procedimentos necessários, sem afetar a segurança do IFA.

### 5.2. Procedimento

De uma forma mais simples, três níveis de limpeza podem ser aplicados. Esta abordagem é descrita na Tabela 1. No entanto, níveis adicionais podem ser necessários, dependendo da natureza do processo e dos requisitos das empresas.

**Tabela 1 - Níveis de limpeza**

Nível	Abrangência da limpeza	Validação de limpeza
2	Substâncias passíveis de serem transferidas do lote anterior são críticas, dessa forma a limpeza é necessária até que o limite determinado da quantidade transferida seja alcançado.	Essencial
1	Substâncias passíveis de serem transferidas do lote anterior são menos críticas sendo que a limpeza deve reduzir a quantidade potencial transferida para um limite menos severo do que o necessário para o nível 2.	De não obrigatória a necessária (Limites menores de produtos transferidos aceitáveis).
0	Somente limpeza bruta, se as substâncias passíveis de serem transferidas do lote anterior não são críticas.	Não necessária

Uma abordagem geral de como esses níveis poderiam ser estabelecidos é dada no exemplo a seguir:

Exemplo: Considerando um cenário onde uma empresa produz dois IFAs (X e Y), com cada processo sintético passando por 3 intermediários [1-2-3] e por etapas de purificação (insumo bruto) até chegar ao insumo puro (purificado) onde ocorrem apenas processos físicos de isolamento:

Processo X:  $[X_1] \rightarrow [X_2] \rightarrow [X_3] \rightarrow [X_{\text{bruto}}] \rightarrow X_{\text{purificado}}$

Processo Y:  $[Y_1] \rightarrow [Y_2] \rightarrow [Y_3] \rightarrow [Y_{\text{bruto}}] \rightarrow Y_{\text{purificado}}$

A produção ocorre toda em equipamento multipropósito. Considerando que todas as etapas dos dois processos utilizam os mesmos equipamentos, têm-se as seguintes situações de transição de produtos intermediários e IFAs acabados descritos na Figura 1, onde cada caixa representa um equipamento multipropósito.

### **Figura 1- Cenários de transição de produtos (Intermediários x IFAs)**

Os níveis estabelecidos, como mostrado na Figura 1, são baseados na abordagem na qual, em geral, a eficácia da limpeza aumenta e a quantidade transferida aceitável de produto anterior diminui a partir das primeiras etapas da rota de síntese para o IFA final, devido ao fato de que as primeiras etapas ainda serão submetidas a processamento e/ou purificação e assim o potencial de transferência será reduzido pelo processamento adicional.

Duas diferentes mudanças de cenário de produtos diferentes têm um grande impacto sobre o nível de limpeza necessária:

5.2.1 Produtos anteriores e posteriores pertencem à mesma cadeia sintética (passagem do produto dentro do processo X ou no processo Y).

5.2.2 Produtos anteriores e posteriores não pertencem à mesma cadeia sintética ( $X_n$  para  $Y_n$ ;  $n = 0; 1; 2; 3$  incluindo o IFA bruto e final X e Y).

**Se a passagem do produto está dentro da mesma cadeia sintética existem duas situações diferentes possíveis:**

**Produto anterior e seguinte são idênticos.**

Neste caso o nível 0 pode ser aplicado sem validação de limpeza necessária. No entanto, o potencial de degradação, acúmulo de produtos secundários e crescimento microbológico devem ser considerados. Se aplicável, o tempo ocioso (período máximo de tempo até que a limpeza completa e minuciosa do equipamento seja feita) para a limpeza deve ser estabelecido.

**Limpeza entre as diferentes etapas da mesma cadeia sintética.**

Há duas situações possíveis:

- i. O próximo produto é o passo seguinte na cadeia sintética.
  - Há um risco muito baixo para efeito da qualidade do IFA final, porque o produto anterior é o material de partida do processo seguinte e os métodos de análise utilizados para o produto seguinte geralmente são adequados para detectar o produto anterior, que é coberto e limitado pelo perfil de impurezas. Para esta situação o nível 0 também se aplica.
- ii. O próximo produto não é o próximo passo da cadeia de síntese.

Em geral, há um maior potencial de contaminação do IFA se o próximo produto em uma seqüência está perto da etapa final. Assim, a progressão de níveis, desde as primeiras etapas para etapas posteriores da cadeia de síntese é esperada conforme descrito na Figura 1.

No exemplo da transferência do intermediário  $[X_2]$  para o IFA final pode ser escolhido o nível 2 se  $X_2$  não consta na especificação do IFA X ou  $X_2$  é um componente tóxico. Se for especificado ou inofensivo, o nível 1 pode ser aceitável.

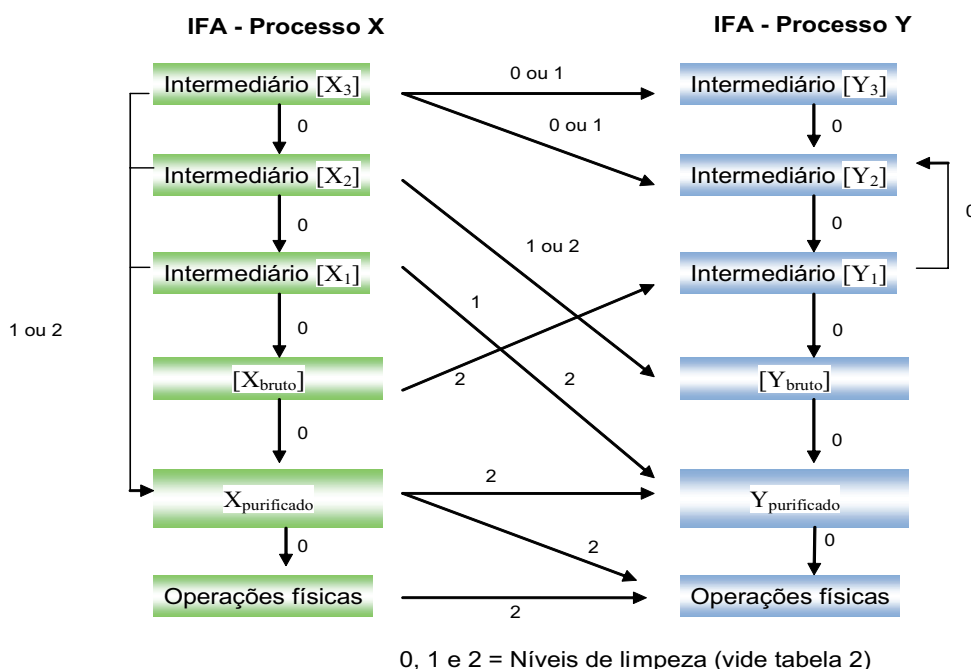


## Se o produto transferido não estiver dentro da mesma cadeia sintética

O nível de limpeza necessária depende do estágio de fabricação. Se o próximo produto é uma fase inicial da cadeia do IFA, em geral, níveis mais baixos são requeridos, em comparação com uma etapa intermediária ou final.

A progressão dos níveis é apresentada na Figura 1, porém uma avaliação do risco individual para cada cenário de transferência potencial de produto deve ser realizada para decidir qual o nível é aplicável. Esta avaliação de risco deve abordar os seguintes tópicos:

- toxicológica/atividade farmacológica do produto anterior, produtos secundários ou produtos de degradação;
- a dose terapêutica máxima diária do próximo produto;
- possibilidade de crescimento microbológico;



- tamanho do lote do próximo produto;
- solubilidade, experiência, dificuldade de retirar o produto anterior.

## 6. ELEMENTOS DA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Um esboço básico dos vários elementos que compõem um estudo de validação de limpeza envolve:

- definição dos critérios de aceitação;



- definição dos procedimentos de limpeza, incluindo: identificação do equipamento; caracterização dos produtos (produto prévio - atividade-toxicidade, solubilidade e produto subsequente – dosagem e tamanho de lote) e determinação e caracterização dos agentes de limpeza;
- desenvolvimento dos métodos analíticos e suas respectivas validações;
- desenvolvimento dos procedimentos de amostragem e respectivas validações necessárias;
- preparação do protocolo de validação e do plano de teste;
- preparação do relatório de validação.

Obs.: A validação do método analítico deve ser realizada juntamente com os testes de recuperação. A empresa deve desafiar o método analítico em combinação com o método de amostragem selecionado, mostrando que o contaminante pode ser recuperado da superfície do equipamento e em qual nível de recuperação.

A seguir são descritos os passos para a execução da validação de limpeza:

<b>Determinar o procedimento de limpeza mais apropriado ao equipamento</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• estabelecer o critério geral de aceitação para o contaminante;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• estabelecer o método de limpeza que deve ser determinado de acordo com o processo, o equipamento, os agentes de limpeza (com prazo de validade e forma de conservação ) e as técnicas de limpeza disponíveis;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• todos os aspectos dos procedimentos de limpeza devem ser claramente definidos em procedimentos operacionais, se são manuais, CIP (clean in place) ou COP (clean out place).</li> </ul>
<b>Desenvolver e validar o método de amostragem e selecionar os métodos analíticos utilizados na determinação dos resíduos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• esfregaço (<i>swab</i>);</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rinsagem.</li> </ul>
<p>Deve-se determinar a porcentagem de recuperação, bem como os parâmetros de metodologia analítica (especificidade, linearidade, intervalo, precisão, limite de detecção, limite de quantificação e exatidão do método).</p>
<b>Avaliar as superfícies do equipamento</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• determinar os pontos mais difíceis de limpar, considerados como “pior caso”, para realizar a amostragem (<i>swab</i>);</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• determinar o volume e tipo de solvente a ser empregado (rinsagem);</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• determinar a área do equipamento.</li> </ul>
<b>Elaborar o protocolo de validação para o produto e o equipamento a ser limpo</b>
<p>O protocolo deve abranger, por exemplo:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introdução;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escopo;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipamento;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimento de limpeza;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimentos de amostragem;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimentos analíticos;</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites de limpeza/aceitação;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critérios aceitação para a validação;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de recuperação;</li> </ul>
Em caso de produção em campanha, definir o tamanho da campanha (tempo, número de lotes, etc.).
<b>Elaborar o relatório de validação detalhando a aceitabilidade do procedimento de limpeza para o equipamento e o produto</b>
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.).

## 6.1. Critérios de aceitação

Um dos principais objetivos dos estudos de validação de limpeza na fabricação de medicamentos ou insumos farmacêuticos é a remoção de resíduos do produto que acabou de ser produzido, para que estes não sejam transferidos ao produto posteriormente fabricado. Desta forma, o ponto de partida para qualquer determinação de limite de aceitação é a quantidade de resíduo resultante do processo de limpeza que poderá estar presente no próximo produto a ser fabricado no mesmo equipamento, sem causar riscos acima do considerado aceitável<sup>1</sup>.

Adotar como critério de aceitação o limite de detecção do método analítico também não é um método adequado, devido ao constante avanço tecnológico a que estão sujeitas as técnicas analíticas instrumentais. Os limites de resíduos devem ser lógicos (baseados no entendimento do processo), práticos, realizáveis e verificáveis<sup>1</sup>, principalmente quando os resíduos são derivados de inativação.<sup>2</sup>

As empresas devem decidir quais resíduos quantificar, baseados num racional científico documentado.

Existem vários cálculos disponíveis para se chegar ao valor máximo de resíduo permitido, baseados normalmente em doses diárias e dados toxicológicos. Pode-se citar mais recentemente o trabalho de Froneck,<sup>3</sup> e Soparawalla<sup>4</sup> que propõem estratégias para o estabelecimento de critérios de aceitação. Existem outros artigos que propõem validações para equipamentos específicos, como tanques de fermentação<sup>5</sup>, produção de formulações sólidas<sup>6</sup>, dentre outros<sup>7</sup>.

De acordo com os guias do PIC,<sup>8</sup> a quantidade de resíduo que pode ser transferida para o produto seguinte segue critérios rigorosos:

1 Gavlick, W. K., L. A. Ohlemeier, H. J. Kaiser. Analytical strategies for cleaning agent residue determination. *Pharmaceutical Technology* 19 (3):1 36- 14 4.

2 Sharnez, R; To, A. Multiproduct cleaning validations: acceptance limits for the carryover of inactivated API. *Journal of Validation Technology* 17.4: 32.

3 Froneck, T. Strategies to Calculate Acceptance Limits for Cleaning Validation. *Pharmazeutische Industrie. Strategies to Calculate Acceptance Limits for Cleaning Validation* 71, 2009.

4 Soparawalla, S; Salazar, GA; Perry, RH, [Pharmaceutical cleaning validation using non-proximate large-area desorption electrospray ionization mass spectrometry](#). *Rapid Communications In Mass Spectrometry*, 23, 2009

5 Salo, S; Friis, A; Wirtanen, G. [Cleaning validation of fermentation tanks](#). *Food And Bioproducts Processing*, 86, 2008.

6 Grzeszik, C; Piepho, R. [Cleaning validation in the production of solid dosage forms](#). *Pharmazeutische Industrie*, 70, 2008.

7 a) Katiyesan, K; Kannan, K; Valliappan, K, [Validation of HPLC method used for control of cleaning procedure during the pharmaceutical substance manufacturing](#). *Asian Journal Of Chemistry*, 5034, (19) 2007. b) Kathiyesan, K; Kannan, K; Kannappan, N, [Validation and cleaning validation of equipments in bulk drug manufacturing facility for terbutaline sulphate by HPLC](#), *Asian Journal Of Chemistry*, 4438, (19) 2007. c) Sanchez, JAM. [Equipment cleaning validation within a multi-product manufacturing facility](#), *Biopharm International*, 38, (19) 2006.

8 Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture. 1996.

- Não mais que 0,1% da dose terapêutica normal de qualquer produto pode aparecer na dose diária máxima do produto a ser fabricado em seguida.
- Não mais do que 10 ppm de qualquer produto pode aparecer no produto a ser fabricado em seguida.
- Nenhuma quantidade de resíduo deve ser visível no equipamento após os procedimentos de limpeza terem sido efetuados.

Esses cálculos são idealizados apenas para a produção de medicamentos. Diferentemente da produção farmacêutica, na qual os resíduos podem ser transferidos completamente para o próximo produto, numa produção de insumos farmacêuticos esse risco é extremamente menor. Um grupo de especialistas pertencentes à APIC (Active Pharmaceutical Ingredient Committee – uma associação de fabricantes de farmoquímicos da Europa) argumenta que os limites podem ser maiores do que os limites estabelecidos para a indústria farmacêutica, justificando com exemplos apropriados de análise de risco<sup>9</sup>.

Assumindo que os critérios existentes nos guias do PIC (10 ppm, 0,1% da dose) representem o estado da arte da produção farmacêutica e sejam considerados suficientemente seguros, então os limites na fabricação do insumo farmacêutico devem refletir os métodos usados na produção farmacêutica para se ter riscos comparáveis.

Na produção farmacêutica um resíduo que permanece na superfície de um equipamento após a limpeza é, no próximo ciclo de produção, distribuído na mistura do insumo ativo e dos excipientes, se ele não ficar na superfície. No pior caso ele será transferido 100% ao próximo lote do produto a ser fabricado.

Numa produção de insumos farmacêuticos (processos químicos) se 100% do resíduo for carreado da superfície do equipamento para o próximo produto, ele será distribuído numa mistura de solventes e matérias-primas. Na maioria dos casos, entretanto, os resíduos em solução serão eliminados do processo juntamente com o solvente, e os resíduos insolúveis eliminados em processos físicos como filtração, não ficando presente no produto final, especialmente nos processos finais de purificação. Além disso, quando o insumo ativo for utilizado na fabricação de medicamentos, ele será diluído com os excipientes que serão adicionados. Normalmente o insumo farmacêutico ativo faz parte de até 5% de um medicamento. Desta forma a justificativa racional para um limite de resíduos maior pode ser estabelecido.

Durante os tratamentos finais da produção do insumo farmacêutico, onde somente processos físicos são efetuados, não há diminuição dos contaminantes, conseqüentemente é recomendado o mesmo critério usado na farmacêutica. Entretanto, se peças do equipamento estão diretamente conectadas a equipamentos onde são realizados os processos químicos, a validação de limpeza deve considerar o equipamento como parte deste processo, não sendo prático considerar este equipamento apenas como utilizado para processos físicos.

As empresas devem demonstrar durante a validação que o procedimento de limpeza garante a obtenção de níveis aceitáveis de possíveis contaminações. Podem ser estabelecidos limites de aceitação por meio de justificativas científicas.

### **6.1.1. Determinação química**

Geralmente os resíduos que são os próprios insumos farmacêuticos ativos ou intermediários são considerados mais preocupantes do que subprodutos ou impurezas residuais.

Há várias opções disponíveis quanto à determinação dos critérios de aceitação. Quando estão disponíveis, utilizam-se normalmente os dados toxicológicos ou terapêuticos. Se estes dados não estão disponíveis pode-se utilizar níveis de produtos permitidos nos produtos produzidos posteriormente.

- Dados toxicológicos: Uma quantidade diária aceitável é calculada com fatores de segurança apropriados que são convertidos na quantidade máxima permitida para o insumo farmacêutico ativo.
- Dose farmacológica: Neste caso devem-se reduzir os níveis de resíduos do produto, em cada peça do equipamento, de forma que não haja mais do que 1/1000 da dose terapêutica no próximo produto a ser produzido no equipamento. O protocolo de validação deve incluir os cálculos que envolvem este tipo de método como critério de aceitação.

- Limites gerais de níveis de produto que podem aparecer no produto seguinte.

### 6.1.2. Determinação física

Deve haver uma rotina durante a limpeza que envolva a verificação visual do equipamento para averiguar se está livre de resíduos visíveis. O protocolo de validação deve incluir este requerimento como critério de aceitação. Durante a validação, atenção especial deve ser dada às áreas mais difíceis de serem limpas e verificadas (ex.: haste de agitação, válvulas etc.).

### 6.1.3. Determinação microbiológica

Estudos apropriados devem ser realizados (ex.: *swabs* e/ou rinsagem) quando a possibilidade de contaminação microbiológica do produto subsequente for possível e apresentar risco à qualidade do produto.

### 6.1.4. Sugestões de métodos para cálculo de critérios de aceitação

O princípio para este requerimento é que o produto a ser fabricado possa ser contaminado não mais que em uma proporção (normalmente 1/1000) da Dose Terapêutica Diária - DTD da substância contaminante que está sendo investigada na validação de limpeza. Esse método somente é aplicado quando a dose diária terapêutica é conhecida. É geralmente usado para mudanças entre processos de insumos farmacêuticos ativos e não para as demais substâncias (reagentes, solventes, intermediários etc.).

Procedimento:

Estabelece-se a quantidade aceitável de contaminante a ser transferida para o próximo produto - MACO (Maximum Allowable Carryover), utilizando-se a Equação 1:

Equação 1- MACO baseado em dose diária terapêutica

$$MACO = \frac{DTD_{\text{anterior}} \times TML}{FS \times DTD_{\text{seguinte}}}$$

Onde:

MACO – *Maximum Allowable Carryover*: Quantidade transferida aceitável do produto contaminante para o próximo produto.

$DTD_{\text{anterior}}$  – Dose terapêutica diária padrão do produto contaminante (anterior).

$DTD_{\text{seguinte}}$  – Dose terapêutica diária padrão do produto que sofre a contaminação (seguinte).

TML – Tamanho mínimo de lote do produto que sofre a contaminação (seguinte).

FS – Fator de segurança (normalmente utiliza-se o valor 1000).

Em lugar de se calcular cada mudança de situação para cada produto, um cenário de pior caso pode ser utilizado. Dessa forma, utiliza-se para o cálculo, o insumo farmacêutico mais ativo (menor dose terapêutica) como contaminante em um insumo com a menor razão de tamanho de lote por dose terapêutica. Isso pode ser feito se for possível utilizar o mesmo valor de fator de segurança para todos os produtos (ou pode-se utilizar a menor razão  $TML/(DTD \times FS)$ ).

Para a fabricação de insumos farmacêuticos valores muito altos de MACO podem ser obtidos (em quilos, por exemplo) sendo considerados inaceitáveis, uma vez que o equipamento continuaria obviamente sujo, devendo a empresa utilizar outra forma de obtenção do limite aceitável.

#### 6.1.4.2. Critérios de aceitação baseados em dados toxicológicos

Nos casos onde não se conhece a dose terapêutica (por exemplo, para intermediários e detergentes), dados toxicológicos podem ser utilizados para cálculo do MACO.

Procedimento:

Calcula-se inicialmente o nível de efeito adverso não observado - NOEL (*No Obervable Effect Level*) de acordo com a Equação 2, utilizando-se o resultado para se estabelecer o MACO<sup>10</sup>.

Equação 2 – NOEL

$$NOEL = \frac{LD_{50} (g/Kg) \times 70 (kg)}{2000}$$

Com o resultado calcula-se o MACO de acordo com a Equação 3:

Equação 3 - MACO baseado em dados toxicológicos

$$MACO = \frac{NOEL \times TML}{FS \times DTD_{seguinte}}$$

Onde:

NOEL – Nível de efeito adverso não observado.

LD<sub>50</sub> – Dose letal em g/Kg

70 Kg – peso médio de um adulto

2000 – constante empírica, equivalente a 2000 mg/kg de peso corpóreo, recomendada pela Organização Mundial da Saúde - OMS

DTD<sub>seguinte</sub> – Maior valor de dose terapêutica diária para o produto que sofre a contaminação

TML – Tamanho mínimo de lote do produto que sofre a contaminação (seguinte)

FS – Fator de segurança

O valor do fator de segurança FS varia dependendo da rota de administração utilizada para o NOEL (oral, intravenosa etc.). Geralmente um fator de 200 é empregado quando o insumo é administrado por via oral. As variações possíveis são apresentadas na tabela a seguir:

**Tabela 2 - Fator de Segurança segundo rota de administração**

Rota de administração	FS
Tópica	10-100
Produtos orais	100-1000
Parenterais	1000-10 000

Fonte: PIC/S PI 006

Obs.: Insumos em estágio de desenvolvimento podem requerer fatores de segurança mais altos devido à falta de informações toxicológicas.

O cálculo do MACO a partir de dados toxicológicos é efetuado quando os dados da dosagem terapêutica não estão disponíveis ou não são relevantes. É geralmente empregado se o produto contaminante é um intermediário e o próximo produto é um insumo farmacêutico ativo.

#### **6.1.4.3. Critérios de aceitação baseados em limites gerais**

Se os cálculos baseados em doses terapêuticas ou dados toxicológicos resultam em valores inaceitáveis<sup>11</sup> ou irrelevantes, ou os dados toxicológicos para os intermediários não são conhecidos, o procedimento de limites gerais pode ser aceitável. O limite geral é normalmente empregado determinando-se um limite superior para a máxima concentração (MAXCONC) de uma substância contaminante num lote subsequente.

O cálculo da concentração (CONC) da substância investigada que pode ser aceita no lote subsequente, de acordo com os cálculos relacionados à dose terapêutica ou dados toxicológicos é dado pela Equação 4:

#### **Equação 4 - Concentração da substância contaminante**

$$\text{CONC} = \frac{\text{MACO}}{\text{TML}}$$

Onde:

MACO – calculado a partir de doses terapêuticas ou dados toxicológicos

CONC – concentração em Kg/Kg ou ppm, da substância contaminante no próximo lote. Baseado no MACO calculado de doses terapêuticas ou dados toxicológicos.

TML – Tamanho mínimo de lote onde o MACO será considerado.

Quando não se tem dados sobre a substância (doses terapêuticas ou dados toxicológicos) um limite superior para a máxima concentração de uma substância contaminante no lote subsequente (MAXCONC) é determinado, normalmente entre 5-100 ppm dependendo da natureza dos insumos produzidos por cada empresa (ex.: toxicidade, atividade farmacológica, etapa de produção - 10 ppm em IFA é bem freqüente).

Quando se emprega o conceito de níveis de limpeza (capítulo 5) então, diferentes valores de fatores de segurança podem ser usados. Se o produto a ser limpo estiver dentro da mesma cadeia sintética e coberto por especificações do IFA, níveis mais altos são aceitáveis.

Se a concentração (CONC) calculada excede o limite superior (MAXCONC), então o MAXCONC será o limite.

Procedimento:

Estabelece-se o MACOppm usando-se a seguinte equação:

#### **Equação 5 - MACO baseado em limites gerais**

$$\text{MACO}_{\text{ppm}} = \text{MAXCONC} \times \text{TML}$$

---

<sup>11</sup> Os cálculos podem levar comumente a valores de resíduos visualmente detectáveis no equipamento.

Ex.: Para um limite geral de 100 ppm: MACO = 0,01% do tamanho mínimo de lote TML, e para um valor de limite geral de 10 ppm: MACO = 0,001% do TML.<sup>12</sup>

Onde:

MACO<sub>ppm</sub> – calculado a partir de limites gerais em ppm.

MAXCONC – limites gerais para a máxima concentração (Kg/Kg ou ppm) permitida da substância contaminante no próximo lote.

TML – Tamanho mínimo de lote onde o MACO será considerado

#### **6.1.4.4. Critérios de aceitação baseados em limites de *Swab***

Pode-se estabelecer um valor alvo limite de *swab* para todo o equipamento (considerando-se uma distribuição homogênea do produto) usando-se a Equação 6:

##### **Equação 6 - Valor alvo para *Swab***

$$\text{Valor alvo } (\mu\text{g/ dm}^2) = \frac{\text{MACO } (\mu\text{g})}{\text{Superfície total } (\text{dm}^2)}$$

Outros métodos com diferentes limites de *swab* para diferentes superfícies de uma peça do equipamento e/ou todo o equipamento podem ser utilizados. Utilizando-se este procedimento, a quantidade total encontrada do valor alvo deve ser menor que o MACO.

##### **6.1.4.4.1. Determinação do critério de aceitação para limites de amostragem por *swab***

Normalmente têm-se os seguintes critérios de aceitação (CA):

CA.1 – O critério de aceitação de “resíduo não visível” deve sempre ser aplicado.

CA.2 – O valor mais restrito dos seguintes limites de *swab* são normalmente usados para testes de *swab*:

- Limite de *swab* baseado em dose terapêutica ou dados toxicológicos
- Limite de *swab* baseado em limites gerais (ppm)

CA.3 – O valor de MACO para o equipamento como um todo não deve ser excedido.

Os dois critérios CA.2 e CA.3 (limites de *swab* calculados a partir do MACO) são normalmente usados. Entretanto, os dois podem ser usados e diferentes valores de limites de *swab* podem ser determinados para diferentes tipos de equipamentos. Alguns limites de *swab* podem ser maiores do que o valor alvo, se outros limites, estabelecidos para outras partes do equipamento forem menores, compensando os valores maiores.

O procedimento implica em, após a amostragem das superfícies e análise das amostras, comparar os resultados obtidos com o critério de aceitação pré-estabelecido. Caso algum valor esteja fora do critério de aceitação deve-se avaliar se todos os valores de todos os *swabs* combinados estão abaixo do MACO. Além disso, antes de se realizar a amostragem deve-se verificar visualmente se o equipamento está limpo, que é o critério mínimo dentro de uma avaliação de limpeza de um equipamento produtivo.

O cálculo da quantidade de material (CM) que pode ser carregado para o próximo lote, a partir dos resultados da amostragem por *swab*, pode ser feito segundo a Equação 7:

##### **Equação 7 - CM no próximo lote**

---

12 O Guia Q3 do ICH, indica que valores até 0,1% de impureza individuais desconhecidas ou 0,5% de impurezas totais desconhecidas podem estar presentes no produto.



$$CM[\mu\text{g}] = \Sigma (A_i[\text{dm}^2] \times m_i [\mu\text{g}/\text{dm}^2])$$

Onde:

CM – Quantidade total da substância na superfície limpa, em contato com o produto, calculado dos testes de *swab*, que poderá ser transferida para o próximo produto.

$A_i$  – Área da peça testada (i) do equipamento.

$m_i$  – Quantidade, em mg/dm<sup>2</sup>, de cada *swab* por área esfregada.

#### 6.1.4.5. Critérios de aceitação baseados em limites de rinsagem

A quantidade de resíduo no equipamento pode ser assumida ser igual à quantidade de resíduo da última lavagem. O MACO é usualmente calculado para cada produto e mudança de cenário e critérios de aceitação individuais são estabelecidos de acordo com a Equação 8:

##### Equação 8 - Valor alvo para limites de enxágüe

$$\text{Valor alvo (mg/L)} = \frac{\text{MACO (mg)}}{\text{Volume de enxágüe (L)}}$$

Após a quantificação do resíduo na amostra, o resíduo para todo o equipamento pode ser calculado de acordo com a Equação 9:

##### Equação 9 - Quantidade de resíduo no equipamento

$$M = V \cdot (C - C_B)$$

Onde:

M – Quantidade de resíduo no equipamento limpo (mg)

V – Volume do solvente da última lavagem (L)

C – Concentração de impurezas na amostra (mg/L)

$C_B$  – Branco do solvente de enxague (mg/L).

Note que M deve ser menor do que o valor alvo.

## 6.2. Procedimentos de limpeza

Deve haver procedimentos de limpeza para cada peça do equipamento e para cada processo<sup>13</sup>. É importante que o desenho do equipamento seja avaliado detalhadamente em conjunto com os resíduos do produto que deverão ser removidos, os agentes de limpeza e as técnicas de limpeza. Os procedimentos devem ser suficientemente detalhados para evitar quaisquer inconsistências durante o processo de limpeza, incluindo:

- Parâmetros do equipamento que devem ser avaliados: identificação do equipamento, dificuldade da limpeza de todas as áreas, propriedade dos materiais, desmontagem do equipamento (quando for o caso) etc.

---

13 Se um procedimento de limpeza for adequado para mais de um produto, somente é necessário um POP para as peças dos equipamentos envolvidos.

- Resíduos: limites de limpeza, solubilidade, duração de campanhas etc.
- Parâmetros dos agentes de limpeza: preferencialmente materiais utilizados no processo, detergentes disponíveis (preferencialmente não utilizar detergente se não absolutamente requerido), solubilidade, considerações ambientais, considerações de saúde e segurança etc.
- Técnicas de limpeza: limpeza manual, CIP, COP, semi-automática, automática, considerações de tempo, número dos ciclos de limpeza etc.

Para assegurar de que o procedimento seja reprodutível e mantido após a validação, a documentação de limpeza deve incluir os seguintes itens:

- Definição detalhada dos níveis de limpeza a serem realizados.
- Descrição detalhada dos procedimentos de limpeza.
- A necessidade de verificação visual da limpeza do equipamento antes da produção do próximo lote deve constar no procedimento e ser registrada na ordem de produção do lote.
- Etapas necessárias para proteger o equipamento de contaminação após a limpeza.

## 6.3. Amostragem

Um plano de amostragem para o estudo de validação deve, antes de tudo, ser baseado em justificativa técnico-científica para a escolha dos critérios de aceitação e as limitações do método de amostragem relativas à superfície a ser amostrada.

Os dois métodos de amostragem geralmente empregados são o esfregação (*swab*) e/ou rinsagem. A escolha desses métodos deve ser consistente e suportar o objetivo do estudo, que é demonstrar que a quantidade de resíduo no equipamento deve ser reduzida a níveis aceitáveis. A seguir algumas características de cada método:

### 6.3.1. Esfregação (*Swab*)

A amostragem com *swab* não cobre toda a superfície do equipamento, dessa forma deve ser escolhida com cuidado. É importante que, no mínimo, os locais de esfregação representem os locais de pior caso do equipamento e que o resultado seja extrapolado para a área total da superfície do equipamento.

Como esse método emprega tanto forças físicas quanto químicas, é necessário desenvolver técnicas de amostragem.

A eficiência do esfregação (% de recuperação) deve ser determinada.

Essa técnica permite a amostragem de resíduos insolúveis devido à ação física associada.

Durante amostragem por *swab*, usualmente uma pequena área do equipamento limpo é amostrado com material e método pré-definidos (material do *swab*, solvente, técnica). Após a esfregação o *swab* é colocado em um frasco apropriado com solvente selecionado para a extração dos resíduos do *swab*. A seguir o extrato é examinado por métodos analíticos adequados e a quantidade de resíduo encontrada é extrapolada para todo o equipamento.

É importante que a validação utilizando-se amostragem com *swab* seja efetuada na mesma superfície (material, lustragem, área em dm<sup>2</sup>) e com os mesmos materiais utilizados na amostragem de rotina do equipamento. O material do *swab* não pode interferir nos resíduos e os pontos de amostragem devem ser escolhidos de forma a representarem o pior caso do equipamento.

Uma desvantagem deste método de amostragem é a sua utilização em equipamentos mais complexos, uma vez que alguns locais podem ser de difícil acesso para amostragem por *swab*, entretanto essas áreas podem não ser críticas para a determinação da quantidade de resíduo no equipamento como um todo.

A quantidade de resíduo pode ser determinada da seguinte forma:

### Equação 10 - Quantidade de resíduo no equipamento limpo por *swab*

$$M - (1/WF) * (F_{tot} * \sum (M_i/F_i)/N) = (1/WF) * (F_{tot} * \sum ((C_i - C_{Bi})/F_i)/N)$$

Onde:

M – Quantidade de resíduo no equipamento limpo (mg)

WF – Razão recuperada do *swab*/método analítico

F<sub>tot</sub> – Área total da superfície do equipamento (dm<sup>2</sup>)

M<sub>i</sub> – Quantidade de resíduo (ex. contaminante) na amostra i (mg)

C<sub>i</sub> – Quantidade total de resíduo na mostra i (mg)

C<sub>Bi</sub> – Branco da amostra (mg).

F<sub>i</sub> – Área onde foi feita a amostragem com *swab* (dm<sup>2</sup>)

N – número de amostragens de *swab*

i – identificador da amostra

### 6.3.2. Rinsagem

A rinsagem ocorre após a limpeza do equipamento ter sido finalizada.

Este método não é direto como o *swab*, mas cobre toda a superfície do equipamento (incluindo partes inacessíveis ao *swab*).

É importante assegurar que o solvente escolhido permita a recuperação apropriada dos resíduos a serem quantificados.

Este método é mais simples do que a amostragem por *swab*.

Usualmente um equipamento de produção de IFA sofre vários ciclos de lavagem. A quantificação da quantidade de resíduo que permaneceu no equipamento após limpeza é feita no último ciclo de lavagem.

A quantidade de resíduo no equipamento pode ser assumida ser igual à quantidade de resíduo na última porção de solvente de lavagem/rinsagem. Esta suposição é baseada na consideração de pior caso, ou seja, que uma lavagem/rinsagem posterior (ou qualquer reação) não lavaria mais do que esta porção faria. A vantagem deste tipo de amostragem é que todo o equipamento será alcançado pelo solvente, mesmo as partes mais inacessíveis e que não podem ser desmontadas (ex.: vedações, frestas, tubulações etc.). O resíduo na amostra de solvente deve ser determinado por métodos analíticos adequados e o resíduo no equipamento como um todo pode ser calculado de acordo com a Equação 11:

### Equação 11 - Quantidade de resíduo no equipamento limpo por enxágüe

$$M = V * (C - C_B)$$

M – Quantidade de resíduo no equipamento limpo (mg)

V – Volume da última porção de solvente de lavagem

C – Concentração das impurezas na amostra (mg/L)

C<sub>B</sub> – Branco do solvente de lavagem.

A determinação do volume do solvente de rinsagem a ser utilizado é muito importante para permitir a determinação dos contaminantes. Se utilizar volume elevado, a metodologia analítica poderá não ser capaz de detectar a presença dos contaminantes no solvente de lavagem, induzindo a conclusões errôneas, como a consideração que o método de limpeza foi eficaz.

## 6.4. Métodos analíticos

Para que os resultados sejam confiáveis, os métodos analíticos utilizados nos ensaios devem ser validados e documentados.

Os requerimentos básicos quanto aos métodos utilizados são:

- Capacidade de detectar a(s) substância(s) objeto(s) de análise em níveis consistentes com o critério de aceitação.
- Capacidade de detectar a(s) substância(s) objeto(s) de análise na presença de outros materiais que possam estar presentes na amostra (especificidade).

O método analítico deve incluir cálculos para converter a quantidade de resíduo detectada na amostra para 100%.

Deve-se considerar a estabilidade das amostras caso o intervalo de tempo entre a amostragem e a execução da sua análise afetar a integridade da amostra.

## 6.5. Protocolos 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 indicando a estratégia da validação de limpeza para produtos/equipamentos/toda a empresa.

O protocolo deve ser preparado previamente ao início do estudo e deve incluir ou referenciar a documentação requerida para fornecer as seguintes informações:

- Objetivo do estudo: indicar o procedimento de limpeza a ser validado (produto a ser removido e o equipamento relacionado). Se o propósito do estudo for demonstrar a aceitabilidade para um procedimento de limpeza de um grupo de produtos, o racional deve estar detalhado. Os procedimentos de limpeza devem estar identificados (agentes de limpeza, parâmetros do equipamento, número de ciclos de limpeza etc.).
- Escopo do estudo: A empresa deve avaliar o processo e determinar quais resíduos devem ser testados e quais não devem baseada num racional científico.
- Identificação dos parâmetros do processo a serem verificados: Especialmente em processos automatizados ou semi-automatizados.
- Procedimentos de amostragem e inspeção. Os tipos de métodos de amostragem, onde as amostras serão retiradas e as quantidades devem ser detalhadas.
- Responsabilidades durante o estudo.
- Métodos utilizados (devem ser referenciados).
- Critérios de aceitação
- Controle de mudanças
- Aprovação do protocolo antes do estudo ser iniciado.

## 6.6. Relatório de Validação

O relatório de validação deve apresentar os resultados e conclusões que garantam a credibilidade do resultado do estudo. O relatório deve incluir:

- Referências dos procedimentos utilizados.
- Resultados dos testes físicos e químicos ou referências associadas.
- Conclusões a respeito da aceitabilidade dos resultados.
- Recomendações baseadas nos resultados ou informações relevantes obtidas durante o estudo.
- Aprovação das conclusões.
- Revisão dos desvios do protocolo.

## 7. MATRIZ E ESCOLHA DE PIOR CASO

Os esforços de uma validação de limpeza para um equipamento multipropósito utilizado na produção de IFAs podem ser enormes, mas podem ser minimizados através do uso da abordagem de escolha de um pior caso.

- 1. Agrupam-se as substâncias em uma matriz;
- 2. Avalia-se o pior caso em cada grupo;
- 3. Efetua-se a validação de limpeza na situação de pior caso. É extremamente importante que uma justificativa racional seja elaborada e documentada para a escolha do pior.

A avaliação do pior caso suporta a conclusão de que os procedimentos de limpeza são efetivos para todas as substâncias da matriz, incluindo aquelas que não foram individualmente testadas.

### 7.1. Matriz

O objetivo de se projetar uma matriz é demonstrar que há uma justificativa científica para o estabelecimento de uma situação de pior caso para a validação de limpeza. A primeira ação é a determinação de grupos e sub-grupos de onde será selecionado o pior caso, sendo a construção da matriz de uma empresa farmoquímica complexa, devido a algumas particularidades:

#### a. Equipamentos

A maioria das empresas produz IFAs via síntese e isolamento de substâncias orgânicas em equipamentos multipropósitos. Cada equipamento pode ser considerado como um elemento dentro de um grupo na matriz, podendo-se estabelecer o pior caso para cada grupo, de acordo com as substâncias produzidas em cada um deles.

#### b. Substâncias

Se a empresa possuir dois ou mais equipamentos utilizados para o mesmo propósito (fabricação de intermediários, purificação final, secagem etc.), faz-se uma escolha de quais produtos são produzidos, em cada um deles, com o mesmo propósito. Pode-se utilizar também uma estratégia de se combinar substâncias (materiais de partida, intermediários ou IFAs) utilizando-se critérios tais como reunir num mesmo equipamento as substâncias produzidas que tenham: os mesmos procedimentos de limpeza; baixas doses terapêuticas e pequenos tamanhos de lote (ou o oposto); baixa toxicidade e/ou solubilidades similares.

É interessante que a montagem da matriz seja feita com o máximo de flexibilidade possível, entretanto deve-se estar atento à possibilidade dela resultar em limites de resíduos muito baixos, gerando dificuldade na limpeza (por exemplo, uma substância a ser limpa possui uma dose terapêutica muito baixa, e a substância seguinte possui pequeno tamanho de lote).

### c. Procedimentos de limpeza

Num equipamento onde várias substâncias são produzidas, normalmente há vários procedimentos de limpeza. Para se estabelecer os grupos da matriz, pode-se utilizar o critério de que o mesmo procedimento de limpeza seja usado para as substâncias dentro de um grupo.

Os procedimentos de limpeza (antes da troca de produto) podem, por exemplo, ser considerados o mesmo se:

- Os procedimentos operacionais de limpeza forem os mesmos (ou equivalentes) e
- Os solventes e a solubilidade forem os mesmos, ou possuírem propriedades similares.

Um número mínimo de estudos de validação é efetuado quando se utiliza o mesmo procedimento de limpeza para todas as substâncias num equipamento, entretanto tem-se a desvantagem de que o procedimento pode não ser a situação ideal para cada substância podendo levar ao aumento de lavagens e ao aumento do consumo de solventes. Outra desvantagem é que nestes casos normalmente o limite de resíduos é baixo.

Utilizando-se um procedimento de limpeza para cada substância tem-se na média um menor tempo de limpeza, entretanto tem-se um maior número de estudos de validação.

Os procedimentos de limpeza podem ser categorizados em diferentes classes. As substâncias da mesma classe são limpas da mesma forma, utilizando-se os mesmos solventes e usualmente exibem similaridades químicas (ex.: sais, estrutura química etc.).

## 7.2. Investigação e escolha do pior caso

Os critérios utilizados para um estudo de escolha de pior caso devem ser avaliados individualmente pelas empresas dependendo da situação de cada uma. Alguns exemplos de critérios são dados a seguir:

### 7.2.1. Dificuldade de limpeza, normalmente informado pela experiência da produção

### 7.2.2. Solubilidade em determinado solvente

### 7.2.3. Alta toxicidade

### 7.2.4. Baixa dose terapêutica

### 7.2.5. Baixos limites (baseados em dose terapêutica, dados toxicológicos, tamanho de lote, área de superfície etc.)

### 7.2.6. Outras justificativas técnicas.

Devem ser estabelecidos documentos formais contendo a justificativa para cada critério utilizado e as investigações efetuadas.

#### 7.2.1. Dificuldade de limpeza: Experiência da produção

O conhecimento da dificuldade de limpeza fornecido pela experiência da produção é um critério bastante utilizado. É recomendado que o estudo seja feito na forma de entrevistas com os operadores e supervisores. Um formulário padrão com questões pode ser utilizado. Substâncias difíceis de ser limpas são identificadas e a dificuldade de limpeza pode ser classificada de acordo com categorias pré-estabelecidas (ex.: fácil, médio e difícil). Como as opiniões são subjetivas não há como justificar cientificamente este critério.

### 7.2.2. Solubilidade

A avaliação deste critério é conduzida baseando-se na solubilidade das substâncias no solvente utilizado para limpeza. Sugestões de classificação são dadas na Tabela 3:<sup>14</sup>

**Tabela 3 - Critérios de classificação segundo a solubilidade**

Grupo	Descrição	Quantidades aproximadas de volume de solvente por 1 parte de peso do soluto
1	Muito solúvel Livresmente solúvel	Menos do que 1 parte De uma a 10 partes
2	Solúvel Moderadamente solúvel	De 10 a 30 partes De 30 a 100 partes
3	Levemente solúvel Muito levemente solúvel Praticamente insolúvel Insolúvel	De 100 a 1000 partes De 1000 a 10 000 Mais de 10 000 partes -

### 7.2.3. Toxicidade

A avaliação deve incluir a classificação de substâncias tóxicas e não-tóxicas, assim como o estabelecimento dos valores de toxicidade. Sugestões de termos descritivos são dadas na Tabela 4:<sup>15</sup>

**Tabela 4 - Critérios de classificação segundo a toxicidade**

Grupo	Descrição	Provável dose oral letal para humanos (mg/kg)
1	Praticamente não-tóxico Levemente tóxico	15 000 5 000 – 15 000
2	Moderadamente tóxico	500 – 5 000
3	Muito tóxico	50 – 500
4	Extremamente tóxico	5 – 50
5	Super tóxico	< 5

### 7.2.4. Doses terapêuticas

Uma investigação de doses terapêuticas é normalmente baseada em dados relativos às administrações orais e parenterais. Quando as doses terapêuticas não estão disponíveis, valores correspondentes baseados na toxicidade podem ser usados. Um exemplo de classificação pode ser visualizado na Tabela 5:

**Tabela 5 - Critérios de classificação segundo doses terapêuticas**

Grupo	Intervalos de dose (menor dose terapêutica)
1	> 1000 mg
2	100 – 1000 mg
3	10 – 99 mg
4	1 – 9 mg
5	< 1 mg

14 A descrição é baseada em USP 24 “Reference Tables (Description and Solubility, 2254)”.

15 Baseado em “Casarett, Doull, s; Toxicology – The Basic Science of Poisons; Ed. 2; 1980.”



### 7.2.5. Limites de aceitação

Limites de aceitação de amostragem com *swabs* para as substâncias devem ser calculados de acordo com os procedimentos da empresa. Durante o estudo, uma avaliação das combinações das substâncias em diferentes classes de equipamentos deve ser conduzida. Se, por exemplo, somente uma substância, elegida como pior caso, tem um limite de amostragem com *swab* muito baixo, é recomendado que essa substância seja produzida em outro equipamento. Limites baixos de amostragem com *swab* usualmente resultam em procedimentos de limpeza mais elaborados e baixos valores de limites de detecção para a metodologia analítica.

Um exemplo de categorização pode ser conforme Tabela 6.

**Tabela 6 - Critérios de categorização para limites de amostragem com *swab***

1	Limite alto	Muito provavelmente detectável no equipamento por avaliação visual
2	Limite moderadamente alto	provavelmente detectável no equipamento por avaliação visual
3	Limite moderadamente baixo	Possivelmente detectável no equipamento por avaliação visual
4	Limite baixo	provavelmente não detectável no equipamento por avaliação visual
5	Limite muito baixo	Impossível de ser detectável no equipamento por avaliação visual

### 7.2.6. Outros racionais científicos

Outros critérios podem ser usados além dos mencionados.

## 7.3. Estimativa do pior caso

As substâncias são colocadas na matriz de acordo com a classe de equipamentos e com o procedimento de limpeza, sendo cada combinação considerada um grupo. A avaliação do pior caso resulta, no mínimo, em um pior caso para cada grupo, sendo que estudos de validação de limpeza devem ser efetuados para cada um.

### 7.3.1. Procedimento para a estimativa do pior caso

Durante a avaliação do pior caso, os resultados das investigações podem ser resumidos para cada substância em cada classe de equipamentos. Se a avaliação dos procedimentos de limpeza indicar que algumas substâncias tenham um único procedimento de limpeza, então cada uma dessas substâncias será considerada como um grupo.

Se todas as substâncias de uma classe de limpeza serão testadas, então limites de amostragem por *swab* individuais podem ser usados para cada uma. No caso de grupos, onde os piores casos são testados, pode-se seguir a seguinte estratégia:

- Escolha do limite residual geral: avaliar se o menor limite calculado é razoável para ser aplicado a todas as substâncias. Neste caso o limite de amostragem por *swab* será válido como um limite geral comum para um equipamento específico. Se o valor do menor limite for muito baixo para ser comum para todas as substâncias, então é recomendável produzir o insumo em outro equipamento e avaliar um segundo menor limite e assim por diante.
- Critério de validação para os processos de limpeza: para as substâncias com um limite de amostragem por *swab* comum, é requerido que a substância com a menor solubilidade seja testada para cada método de limpeza. Se mais de uma substância preenche este critério, então a substância será escolhida baseando-se na maior dificuldade de se limpar de acordo com a experiência da produção. Qualquer substância que não se enquadre num grupo deverá ser validada individualmente.

### 7.3.2. Avaliação da estimativa do pior caso

A estimativa do pior caso pode ser realizada de acordo com um protocolo onde os métodos e procedimentos são identificados. Um sistema de matriz, para cada classe de equipamentos, utilizando-se os critérios escolhidos pela empresa pode ser determinado. A partir da matriz pode-se estimar o pior caso e determinar o critério de validação.

Se a primeira substância prioritária para pior caso não for produzida regularmente, a segunda substância prioritária deve ser testada para demonstrar que o procedimento de limpeza é suficiente para todas as substâncias da mesma classe. A primeira substância prioritária será então testada na primeira ocasião possível.

### 7.3.3. Reavaliação

O sistema de controle de mudanças deve ser aplicado à estimativa de pior caso. Se as condições são mudadas, então uma reavaliação do procedimento deve ser conduzida. Exemplos de condições que geram a necessidade de reavaliação são: mudança na metodologia de limpeza, mudança no processo, mudança ou adição de um novo produto e mudança ou aquisição de novo equipamento.

## 8. REQUISITOS MÍNIMOS

Se a política da empresa é não validar todos os equipamentos para todos os produtos, então requisitos mínimos de validação devem envolver as condições que representem os piores casos, por exemplo, produtos altamente ativos e produtos/intermediários/subprodutos pouco solúveis.

Um programa de validação geralmente envolve 03 (três) replicatas de lotes consecutivos para estabelecer que o procedimento é reproduzível, entretanto as empresas devem avaliar individualmente cada caso.

Equipamentos de tamanho, projeto e construções similares que tenham o mesmo procedimento de limpeza podem ser avaliados quanto à necessidade do estudo em todos os equipamentos. Caso a empresa opte por considerar que são similares e não efetuar os estudos em todos os equipamentos, deverá justificar a equivalência de cada um dos equipamentos, e suas peças, ao equipamento utilizado pra validação.

Validação concorrente pode ser apropriada quando o produto é fabricado com baixa frequência.

## 9. CONTROLE DE MUDANÇAS

Os procedimentos de validação de limpeza devem estar incluídos no programa de controle de mudanças para assegurar que quaisquer mudanças propostas sejam totalmente avaliadas quanto ao seu impacto nas validações.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- As empresas devem analisar cada procedimento de limpeza individualmente e determinar a necessidade de validação. A necessidade de revalidar os procedimentos de limpeza deve ser determinada de acordo com parâmetros de controle de mudanças. Se os procedimentos de verificação de rotina forem utilizados, estes devem ser monitorados para assegurar que o processo está sob controle. As empresas podem considerar uma revalidação periódica de métodos de limpeza, que estão sujeitos a variações (por exemplo: manuais de procedimentos, etc), como uma precaução adicional.

- Após a validação de limpeza, normalmente as empresas realizam inspeção visual e retiram amostras de lavagem conforme necessário, dependendo de situações individuais.
- Uma abordagem prática para o acompanhamento da eficácia da limpeza após a conclusão da validação de limpeza é a seguinte:<sup>16</sup>
  - Inspeção visual do equipamento limpo: após essa verificação ser considerada satisfatória, continue com a próxima etapa.
  - Tire uma amostra de enxágüe e/ou *swab* (um litro de líquido de enxágüe é normalmente exigido).
  - Determinar o resíduo seco por evaporação de cerca de 500 mL à evaporação em um pequeno frasco com um evaporador rotativo. Este teste inespecífico abrange também os sais inorgânicos, produtos orgânicos conhecidos ou desconhecidos e vai detectar resíduos totais (esse teste pode ser omitido para o equipamento de secagem, neste caso, temos um IFA puro ou intermediário e, normalmente, sem potencial para produtos secundários, degradação, etc).
  - Se o resultado atender as especificações, proceder então à técnica específica (gráfico de cromatografia). Começar com um ensaio limite-CCF17 barato e rápido para validar - detecção gama ampla - ultra-violeta e derivatização específica - se essas técnicas são combinadas, o método é muito específico para as diferentes impurezas potencialmente presentes na amostra. Aplicar duas amostras: o último líquido de enxágüe (para ver todos os resíduos potenciais), o líquido de enxágüe (para procurar o resíduo) e dois padrões: um do produto residual suspeito na concentração que é o limite aceito, e uma diluição 1:2 do padrão. Se a mancha principal do líquido de enxágüe for de menor intensidade do que o padrão, o equipamento está limpo. O segundo padrão é para confirmação da detecção.
  - Se a CCF não for a técnica adequada, troque para HPLC ou cromatografia gasosa.
  - É fundamental que o projeto do equipamento seja avaliado em detalhes em conjunto com os resíduos do produto a serem removidos, com a disponibilidade de agentes de limpeza e com as técnicas de limpeza. Também a robustez e reprodutibilidade do método de limpeza devem ser cobertas.
- As empresas devem ter procedimentos que indiquem o tempo máximo permitido para que uma peça de equipamento fique suja, de preferência que a limpeza seja realizada imediatamente após a produção ter parado. Este cenário deve ser validado. No entanto, se por algum motivo a limpeza imediata não for possível, as empresas devem considerar o efeito do tempo sobre o material depositado no equipamento. Pode ser possível “agrupar” produtos, e validar um cenário de pior caso.
- Quanto ao tempo após a limpeza, as empresas devem ter POPs para garantir que os equipamentos sejam adequadamente protegidos de qualquer contaminação após a limpeza, exemplo: assegurar que o equipamento esteja devidamente coberto, protegido de pó etc. Se a empresa considera que há qualquer risco de contaminação durante o “tempo ocioso” após a limpeza, a validação deve ser considerada.
- O equipamento não deve ser deixado com água após sua limpeza. O último passo do procedimento de limpeza envolve secagem com solvente ou lavagem com nitrogênio, garantindo assim que não haverá oportunidade para o crescimento microbiano.
- Os materiais utilizados para fabricar equipamentos para a indústria química e farmacêutica são de alto padrão. No entanto, os materiais dos equipamentos utilizados devem ser avaliados para garantir a sua durabilidade ao longo do tempo, como parte do programa de manutenção preventiva. A possibilidade de deterioração, rugosidade da superfície e os eventuais efeitos que ela pode ter sobre a limpeza devem ser considerados, uma vez que podem invalidar os resultados originais de validação.

---

16 Sugerido pela APIC - Active Pharmaceutical Ingredient Committee (APIC) in Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient manufacturing plants, 1999

17 CCF – Cromatografia de camada fina.

- Em caso de plantas dedicadas, as empresas devem considerar cada situação individualmente e validar onde há um potencial de contaminação. Na situação onde não há produtos de degradação, pode não ser uma necessidade, entretanto deve-se considerar o número de ciclos.
- Embora não seja uma exigência que a validação de limpeza seja realizada durante a fase de desenvolvimento, o seguinte deve ser considerado - Se o equipamento a ser limpo após o desenvolvimento do produto em questão é utilizado no fabrico de produto comercial, é essencial verificar a limpeza adequada do equipamento antes da reutilização.
- É necessário considerar aspectos microbiológicos quando o produto a ser produzido na seqüência precisa ter uma baixa carga microbiológica e quando o agente de limpeza utilizado possa oferecer qualquer risco de contaminação microbiológica no produto subsequente (por exemplo, se a água é utilizada para a limpeza final).
- Qualquer método analítico adequado pode ser utilizado em estudos de validação de limpeza. Em geral testes limite são utilizados quando não há requisitos de validação muito rigorosos.
- Durante os estudos de validação de limpeza, recomenda-se aguardar a conclusão de todos os testes planejados antes da liberação de equipamentos para uso posterior (caso seja necessário realizar uma investigação se os testes falharem). Nas operações de rotina (após a validação ter sido concluída) a liberação de equipamentos, com resultados de testes ainda pendentes, poderia ser feita. Responsabilidades e circunstâncias para a utilização de equipamento nesta condição devem ser definidas dentro da empresa.

## 11. REFERÊNCIAS

ICH Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology - Q2(R1) (November 2005)

ICH Good Manufacturing Practice Guideline for Active Pharmaceutical Ingredients. (July 23 1999)

PIC: Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture - Recommendations on Cleaning Validation. (ref. Document PR 1/ 99 March 1999)

FDA:

Guide to inspections of validation of cleaning processes (July 1993)

Biotechnology inspection guide (1991)

Foreign inspection guide (1992)

Guide to inspection of bulk pharmaceutical chemicals

Guide to inspections of topical drug products

Manufacture, processing or holding of active pharmaceutical ingredients, draft document, FDA, March 1998.

CEFIC / EFPIA: Good Manufacturing Practices for Active Ingredient Manufacturers – August 1996.

PhRMA: Draft PhRMA BPC Cleaning Validation Guideline. (November 1996 Edition)

S.W. Harder, 'The validation of cleaning processes', pharmaceutical technology. (1984)

James Agalloco, 'Points to consider in the validation of equipment cleaning procedures', Journal of parenteral science and technology. (October 1992) Guide to Cleaning Validation in API plants 24

Fourman Mullen, 'Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations', pharmaceutical technology. (April 1993)

Mc Cormick, Cullen, 'Cleaning validation', pharmaceutical process validation, second edition. (1992)

Mc Arthur, Vasilevsky, 'Cleaning validation for biological products: case study', pharmaceutical engineering. (November / December 1995)

Zeller, 'Cleaning Validation and residue limits: a contribution to current discussions', pharmaceutical technology Europe. (November 1993)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)  
SIA Trecho 5, Área especial 57, Lote 200  
CEP: 71205-050  
Brasília - DF  
Telefone: 61 3462 6000

**[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)**  
**[www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://www.twitter.com/anvisa_oficial)**  
**Anvisa Atende: 0800-642-9782**  
**[ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)**



Ministério da  
**Saúde**

