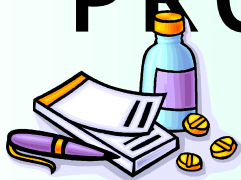


VALIDAÇÃO DE PROCEDIMENTOS DE LIMPEZA



CURSO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO FASE I – ANVISA.



*ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
GERÊNCIA GERAL DE INSPEÇÃO E CONTROLE DE INSUMOS,
MEDICAMENTOS E PRODUTOS – GGIMP.
GERÊNCIA DE INSPEÇÃO E CERTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS
E PRODUTOS – GIMEP*

RONALDO LÚCIO PONCIANO GOMES

RONALDO LÚCIO PONCIANO GOMES.

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Programa:

- ✓INTRODUÇÃO
- ✓PROCEDIMENTOS DE LIMPEZA.
- ✓PROTOCOLOS DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA.
- ✓DEFINIÇÃO DO PIOR CASO.
- ✓TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM E ENSAIOS DE RECUPERAÇÃO.
- ✓DETERMINAÇÃO DOS LIMITES DE ACEITAÇÃO.
- ✓VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA EMPREGADA.
- ✓RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO.
- ✓CONTROLE DE MUDANÇA.

INTRODUÇÃO A VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

REGRA PRINCIPAL

Em primeiro plano é importante estabelecer que não existe um único caminho para executar um processo de validação de limpeza e que o ponto comum a ser buscado é a existência de critérios, parâmetros e metodologias que sejam cientificamente justificáveis e que demonstrem claramente que o procedimento de limpeza produz resultados que entram de acordo com as especificações pré-estabelecidas.

DEFINIÇÃO

Validação de um procedimento de limpeza é um processo documentado, no qual é demonstrado que um determinado procedimento de limpeza aprovado é capaz de reduzir os resíduos de outros produtos farmacêuticos, agentes de limpeza, microorganismos e outros materiais a níveis considerados e justificados como cientificamente seguros para o processo em questão.

OBSERVAÇÃO: SUPERFÍCIES DE CONTATO X NÃO CONTATO

PROCEDIMENTOS DE LIMPEZA

REQUISITOS DE UM BOM POP DE LIMPEZA:

O objetivo de um estudo de validação de limpeza é comprovar que um determinado grupo de procedimentos de limpeza atendem aos seus objetivos e produzem os resultados esperados, portanto é lógico que o primeiro passo antes de qualquer estudo de validação de limpeza é a verificação da qualidade dos procedimentos que serão validados. Procedimentos incorretos, incompletos ou subjetivos são fadados a terem fracasso durante a validação de limpeza. Abaixo listamos alguns passos que devem ser verificados no procedimento de limpeza adotado:

1. Existência de procedimentos de limpeza escritos, aprovados e com seus respectivos registros de treinamento anexados. Somente os funcionários treinados podem executar o processo de limpeza, portanto a lista de treinamento deve ser confrontada com os registros de limpeza anexo nas das ordens de produção nos casos de limpeza manual. Nos casos em que a limpeza é automatizada, a companhia deve garantir a rastreabilidade desta atividade.

5. O procedimento deve detalhar os pontos críticos do equipamento e a maneira como cada ponto deste deve ser limpo, minimizar o risco de confusões ou esquecimentos por parte dos operadores que executam a limpeza.

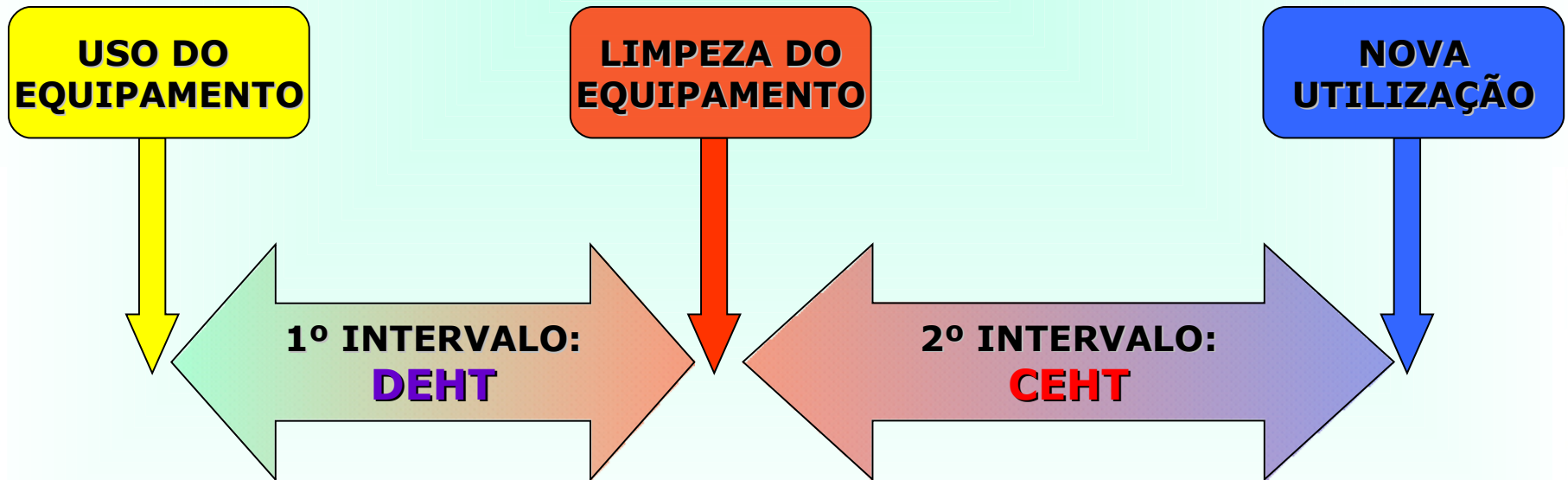
PROCEDIMENTOS DE LIMPEZA

3. No caso de limpeza manual, é ideal que o procedimento detalhe os tempos, quantidade 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 que tempo e em que sentido. Isto é vital para que seja evitada a ocorrência de subjetivismos entre os operadores. **A PARAMETRIZAÇÃO É QUALIDADE MAIS CRÍTICA DE UM PROCEDIMENTO DE LIMPEZA.**

4. O material utilizado na limpeza deve ser padronizado, o procedimento deve detalhar ou fazer referência à metodologia de preparação do detergente, estabelecendo sua concentração de uso. A concentração de uso do detergente e sua marca são imutáveis após a validação do procedimento de limpeza, qualquer alteração nestes itens deve ser precedida de novo estudo de validação antes que o procedimento seja aplicado na rotina.

PROCEDIMENTOS DE LIMPEZA

- **(CEHT E DEHT)** - O procedimento deve definir por quanto tempo o equipamento pode permanecer sujo, antes que a limpeza seja executada, pois a efetividade de um procedimento de limpeza é inversamente proporcional ao tempo que o mesmo permaneceu sujo, sobretudo para produtos tópicos, suspensões, formulações com gelatina, onde a secagem do resíduo aumenta consideravelmente sua dificuldade de limpeza. Caso seja definido que o equipamento pode permanecer sujo por 24 horas antes da execução da limpeza, a execução do estudo de validação deverá sempre ser conduzida neste prazo limite para assegurar que o procedimento é eficaz em seu pior caso.



PROCEDIMENTOS DE LIMPEZA

6. O procedimento deve definir, sobretudo para equipamentos utilizados na manipulação de produtos susceptíveis à contaminação microbiológica, por quanto tempo o equipamento pode permanecer limpo sem que uma nova limpeza tenha que ser executada, isto visa evitar que uma possível proliferação microbiana no interior do recipiente material contamine o produto. Jamais um equipamento, após ser limpo, deve permanecer com água estagnada, seja no seu interior ou no interior de suas válvulas. O estudo de validação deve assegurar que as operações de limpeza e armazenagem não permitam proliferação microbiana.

7. Equipamentos ou materiais dedicados podem ser exigidos em alguns casos: Filtros de leitos fluidizados, produtos com alta atividade biológica ou toxicidade.

PROTÓCOLOS DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

CONTEÚDO IDEAL

- Objetivo do processo de validação.
- Definição das responsabilidades.
- Descrição do equipamento a ser usado com identificação do modelo e série, código de identificação e localização do equipamento.
- Procedimentos de limpeza escritos e aprovados, para todos os equipamentos ou partes destes se necessário.
- Relação de produtos que são utilizados em cada equipamento objeto do estudo, especificando forma farmacêutica, concentração do(s) princípio(s) ativo(s), tamanho de lote, solubilidade em solventes, toxicidade. O ideal é que estes dados estejam tabelados para melhor visualização.
- Definição do Intervalo entre o final da produção e o início dos procedimentos de limpeza.
- Definição do intervalo entre a limpeza do equipamento e utilização.
- Procedimento detalhado da preparação da solução de detergente.
- Número de ciclos de limpeza avaliados consecutivamente com os respectivos números de lotes dos produtos.

PROTOS COLOS DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

- Relatórios de qualificação dos instrumentos/equipamentos utilizados
- Procedimento de amostragem escolhido, incluindo a justificativa técnica de sua escolha e os procedimentos necessários a sua realização.
- Identificação clara e inequívoca dos pontos de amostragem, incluindo a justificativa técnica de sua escolha.
- Identificação dos operadores que serão responsáveis pela limpeza e pela amostragem.
- Estudos de recuperação para a amostragem adotada, quando aplicável.
- Metodologia analítica específica e validada para o propósito pretendido com o Limite de Detecção (LD) e limite de Quantificação (LQ) estabelecidos.
- O critério de aceitação e sua explicação científica abrangendo resíduos de produtos anteriores, detergente e contaminação microbiana.
- Exemplificação das situações em que a revalidação deve ser aplicada.

ESTRATÉGIA PARA A EXECUÇÃO DO ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

POR PRODUTO.

O procedimento de limpeza de cada equipamento é validado para cada produto que passa por aquele equipamento, ou seja haverá um estudo para cada produto.

POR PIOR CASO. (“worst case study”)

Determinados produtos devido a sua dificuldade de limpeza podem representar todos os outros produtos que passam pelo equipamento. Para estes produtos a validação de limpeza é executada, sendo o resultado considerado extensível a todos os demais produtos.

A lógica é demonstrar que o procedimento é eficaz para o produto mais difícil de ser limpo e a partir daí considerar que o mesmo também deverá ser efetivo para todos os demais.

O segredo desta estratégia é escolher corretamente o pior caso.

DEFINIÇÃO DO PIOR CASO

CONCEITOS BÁSICOS PARA O ENTENDIMENTO DO QUE VEM A SER O PIOR CASO:

Tipos de Produtos Quanto à Contaminação Cruzada

Contaminante: Produto anteriormente manipulado em determinado equipamento ou trem de fabricação que passa a ser após o término da manipulação fonte possível de contaminação para o próximo lote fabricado de outro produto.

Subsequente: Produto manipulado logo após o contaminante, passível de ser contaminado por este.

Estratégia do Pior Caso

O número de combinações possíveis entre produtos contaminantes e subseqüentes pode assumir proporções tão grandes que inviabilizam a execução de um estudo abrangendo todas as possibilidades, portanto a escolha do pior caso para o qual um determinado procedimento deve ser exposto é vital para que o processo de validação se torne praticável.

DEFINIÇÃO DO PIOR CASO

O contaminante candidato a pior caso é aquele que apresenta as seguintes propriedades:

- b) Menor Solubilidade no Solvente Utilizado no Procedimento de Limpeza.
- c) Mais Difícil de ser Removido Segundo a Experiência dos Operadores.
- d) Maior Toxicidade.
- e) Menor Dose Terapêutica.

Obs: A principal característica a ser observada no contaminante é a solubilidade, a escolha do menos solúvel basta como critério. Os outros são importantes em casos de empate.

O candidato a melhor produto subsequente é aquele que apresentar o menor valor para a razão:

$$= \frac{\text{Tamanho de Lote}}{\text{Dose Terapêutica}}$$

Para a construção de um estudo mais robusto, é interessante empregar o critério do “worst case” imaginário. Detalharemos este critério no futuro

CAMPANHAS

CONCEITO DE CAMPANHA:

Por campanha entende-se a produção em sequência de uma mesma formulação por até um determinado **número de lotes máximo** ou **tempo máximo**, o que ocorrer primeiro. Note que não existe campanha eterna, obrigatoriamente os dois parâmetros abaixo devem estar definidos para os Tipos 2 e 3 de campanha.

CAMPANHAS QUANTO AO TIPO DE PROCEDIMENTO DE LIMPEZA EMPREGADO:

- TIPO 1: Campanha na qual entre os diferentes lotes do mesmo produto é empregado um procedimento de limpeza completo e validado. Lote→Limpeza→Lote→Limpeza→Lote...
- TIPO 2: Campanha na qual entre os diferentes lotes do mesmo produto é empregado uma "limpeza menor", sendo a limpeza completa e validada aplicada somente no final. O termo limpeza menor é incorreto, pois limpeza requer validação, neste caso estamos nos referindo a um simples processo de extração de pós por vácuo ou uma rinsagem com água. Lote→Rinsagem→Lote→Rinsagem→Lote→Limpeza completa.
- TIPO 3: Campanha na qual nenhum tipo de limpeza é aplicada entre os lotes, sendo somente a limpeza completa e validada aplicada ao final da campanha.

CAMPANHAS

PONTOS CRÍTICOS EM CAMPANHAS:

A validação da campanha deve fazer parte do estudo de validação de limpeza, uma estratégia de pior caso deve ser construída para que o tipo de campanha empregado pela companhia seja perfeitamente coberto. Neste intuito, os pontos abaixo devem ser considerados:

- O QUE É MAIS CRÍTICO: **NÚMERO DE LOTES** OU **TEMPO DE CAMPANHA** ? Um estudo que consiga avaliar os dois na rotina é **RARO**. O número de lotes influencia a quantidade de resíduo acumulado, ao passo que o tempo influencia a aderência, decomposição e contaminação dos resíduos.
- PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO: **SÃO UMA PREOCUPAÇÃO PARA O CASO ESPECÍFICO?**
- NÚMERO DE CORRIDAS: **TODAS AS TRÊS CORRIDAS DEVEM SER FEITAS NO CRITÉRIO DE PIOR CASO ESCOLHIDO?** Seria o ideal, mas isto pode ser praticamente impossível de ser programado, caso não se consiga chegar ao critério de pior caso em todas as três corridas, existem duas saídas: a) **ADOTAR OS PARÂMETROS MÍNIMOS DE TEMPO E NÚMERO DE LOTES COBERTOS PELA VALIDAÇÃO** ou b) **MONTAR UM RACIONAL JUSTIFICANDO QUE O NÚMERO DE LOTES OU O TEMPO NÃO TEM INFLUÊNCIA SOBRE O PROCESSO DE LIMPEZA EMPREGADO.**

EXEMPLO PRÁTICO.

Relativo a uma linha de formulação e envase de um medicamento injetável.

Pior Contaminante.

Produto	Ativos	Dificuldade de Limpeza		Solubilidade		Toxicidade	Soma
		Grau de Dificuldade	Pontuação	Água	Pontuação	Pontuação	
1	Aminofilina	Fácil	15	Solúvel	15	20	50
2	Vitamina C	Médio	25	Solúvel	15	10	50
3	Diclofenaco de Sódio	Médio	25	Solúvel	15	10	50
4	Dipirona Sódica	Médio	25	Solúvel	15	20	60
5	Diclofenaco Potássico	Difícil	35	Parcial	25	20	80
6	Metoclopramida Cloridrato	Médio	25	Solúvel	15	20	60
7	Dipirona Sódica	Médio	25	Solúvel	15	20	60
	N-Butilbrometo de Escopolamina			Solúvel	15	20	60
8	D - Pantenol	Médio	25	Solúvel	15	10	50
	Nicotinamida (Vit. PP)			Solúvel	15	10	50
	Riboflavina Fosfato (Vit. B2)			Solúvel	15	10	50
	Cloridrato de Piridoxina (Vit. B6)			Solúvel	15	10	50
9	Trimetropin	Difícil	35	Solúvel	15	30	80
	Sulfametoxazol			Parcial	25	30	90
10	Sulf. de Gentamicina	Difícil	35	Solúvel	15	20	70
11	Sulf. de Gentamicina	Difícil	35	Solúvel	15	20	70
12	Clor. de Dobutamina	Médio	25	Solúvel	15	20	60

EXEMPLO PRÁTICO.

Relativo a uma linha de formulação e envase de um medicamento injetável.

Pior Subsequente.

Produto	Ativos	Tamanho de Lote (mL)	Dose Terapêutica	Razão
1	Aminofilina	761.000,00	10	76.100
2	Vitamina C	400.000,00	5	80.000
3	Diclofenaco de Sódio	300.000,00	3	100.000
4	Dipirona Sódica	300.000,00	2	150.000
5	Diclofenaco Potássico	300.000,00	3	100.000
6	Metoclopramida Cloridrato	745.000,00	2	372.500
7	Dipirona Sódica	566.000,00	5	113.200
	N-Butilbrometo de Escopolamina			
8	D - Pantenol	300.000,00	1	300.000
	Nicotinamida (Vit. PP)			
	Riboflavina Fosfato (Vit. B2)			
	Cloridrato de Piridoxina (Vit. B6)			
9	Trimetropin	400.000,00	5	80.000
	Sulfametoxazol			
10	Sulf. de Gentamicina	300.000,00	2	150.000
11	Sulf. de Gentamicina	600.000,00	2	300.000
13	Clor. de Dobutamina	300.000,00	2	150.000

DETERMINAÇÃO DOS LIMITES DE ACEITAÇÃO

O mais severo dos três critérios abaixo deve ser aplicado no estudo de validação de limpeza:

- **Nenhuma quantidade de resíduo deve ser visível após a execução do procedimento de limpeza. Acuidade visual humana: 1,0 a 4,0 μ g/cm².**

- **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. (based on the ICH impurity document which indicates that up to 0.1% of an individual unknown or 0.5% total unknowns material may be present in the product being tested).**

- **Obs: Existem outros critérios: "Threshold of Toxicological Concern" (TTC), Non Observed Effect Level (NOEL), dentre outros.**

FÓRMULAS

OBS: %Recuperação pode ser adicionada aqui.

$$LI = \frac{FS \times MTD_{CONT} \times MBS_{SUBS} \times 0,1\% \times \dots}{M_{AX} TD_{SUBS}}$$

Carry over no produto subsequente

$$L^2 = \frac{L^1}{ACP}$$

Resíduo por unidade de área do trem de fabricação

$$L^3 = \frac{L^2 \times AA}{QS}$$

Resíduo na solução a ser analisada

Onde:

FS: Fator de Segurança.

MTD_{cont.}: Mínima Dose Diária do Contaminante. (mg)

MBS_{subs}: Tamanho Mínimo do Lote Subsequente. (g ou mL)

M_{ax}TD_{subs}: Máxima Dose Diária do Subsequente. (mesma unidade do MBS)

1000: Fator de Conversão para microgramas.

ACP: Área Comum aos Produtos.

AA: Área Amostrada.

QS: Quantidade de Solvente.

ACP ABRANGE: TODOS OS UTENSÍLIOS E EQUIPAMENTOS, INCLUINDOS OS PASSOS DE AMOSTRAGEM E PESAGEM

(CANECOS, ESPÁTULAS, FUNIS, PIPETAS, TANQUES, SUPORTES DE FILTRO, TANQUES PULMÃO E OUTROS.)

Safety factors:

Topicals	10 – 100
Oral products	100 – 1000
Parenterals	1000 – 10 000

FÓRMULAS

$$L1 = \frac{10\text{ppm} \times MBS_{SUBS}}{1}$$

Carry over no produto subsquente

$$L2 = \frac{L1}{ACP}$$

Resíduo por unidade de área do trem de fabricação

$$L3 = \frac{L2 \times AA}{QS}$$

Resíduo na solução a ser analisada

Onde:

MBS_{subs} : Tamanho Mínimo do Lote Subsequente em quilogramas.

ACP: Área Comum aos Produtos.

AA: Área Amostrada.

QS: Quantidade de Solvente.

MACO

OUTRAS FÓRMULAS

$$\text{MACO} = \frac{\text{TDD}_{\text{previous}} \times \text{MBS}}{\text{SF} \times \text{TDD}_{\text{next}}}$$

- MACO** Maximum Allowable Carryover: acceptable transferred amount from the investigated product ("previous")
- TDD_{previous}** Standard therapeutic dose of the investigated product (in the same dosage form as **TDD_{next}**)
- TDD_{next}** Standard therapeutic dose of the daily dose for the next product
- MBS** Minimum batch size for the next product(s) (where MACO can end up)
- SF** Safety factor (normally 1000 is used in calculations based on TDD)

**Carry over no
produto
subsquente**

$$L2 = \frac{L1}{ACP}$$

Resíduo por unidade de área do trem de fabricação

$$L3 = \frac{L2 \times AA}{QS}$$

Resíduo na solução a ser analisada

MACO/ NOEL

OUTRAS FÓRMULAS

$$\text{NOEL} = \frac{\text{LD}_{50} \text{ (g/kg)} \times 70 \text{ (kg a person)}}{2000 \text{ NOEL} \times \text{MBS}}$$

$$\text{MACO} = \frac{\text{SF} \times \text{TDD}_{\text{next}}}{\text{---}}$$

Carry over no
produto
subsequente

$$L2 = \frac{L1}{ACP}$$

Resíduo por unidade de área do trem de fabricação

$$L3 = \frac{L2 \times AA}{QS}$$

Resíduo na solução a ser analisada

CRITÉRIO VISUAL

PARA A ADOÇÃO ÚNICA DO CRITÉRIO VISUAL, O DISPOSTO ABAIXO DEVE SER OBSERVADO:

O limite de contaminação por superfície deve ser determinado e em seguida deverá ser provado que, em mesmas condições de luminosidade e perspectiva de visão, o operador é capaz de notar que as placas contaminadas encontram-se sujas, assegurando, portanto, que quando ateste que um equipamento encontra-se visualmente limpo, a quantidade de contaminante presente em sua superfície é menor que o B estabelecido. Placas sem o contaminante (brancas) deverão ser incluídas neste estudo para avaliar a incidência de falsos positivos pelo operador. Para que tal processo seja válido, o operador deve sempre diferenciar as placas contaminadas das não contaminadas.

OUTRA ALTERNATIVA:

Determinação do ***visible-residue limit (VRL)***

DETERMINAÇÃO DOS LIMITES DE ACEITAÇÃO

REALIZAÇÃO DE EXERCÍCIO PRÁTICO

PRODUTOS:

Sulfametoxazol/ Trimetoprima 400/ 80mg por 5mL.

Aminofilina Injetável: 240mg/ 10mL

DADOS:

MTDcont.: 400mg(mg)

MBSsubs: 761.000,00mL(g ou mL)

MaxTDsubs: 1.120mg de Aminof. ou aprox. 45mL de solução.

1000: Fator de Conversão para microgramas.

ACP: 131.748, 3cm².AA: Área Amostrada.

QS: 10mL.

AA swab: 100cm².

AA rinsagem: Depende do equipamento.

Tanque = Tanque (3,667 m²) + Torneira (0,0684 m²) + Tampa (0,4717 m²) + Hélices (0,14 m²) = **AT (43.471 cm²)** +

Área das 3 Máquinas de Envase = Agulha=25 cm² = 6 x 25 = 150 cm² + Seringa 20 mL = 126 cm² = 6 x 126 = 756 cm² + Bastões de vidro = 239 cm² = 6 x 239 = 1434 cm² = **(AT= 2340 cm²)** +

Área da Carcaça filtrante (3.714 cm²) +

Área da Bomba de filtração (319,3 cm²) +

Área de 19 balões de vidro (19 x 3716 =70.604 cm²) +

Área da escova de limpeza dos tanques (11.300 cm²) +

ACP = 131.748,3cm²

DETERMINAÇÃO DOS LIMITES DE ACEITAÇÃO

ASPECTO MICROBIOLÓGICO:

- A definição do critério de aceitação para a contaminação microbiana deve ser baseada no tipo de produto (estéril, não estéril) e nos dados de monitoramento ambiental.
- O critério adotado deve ser lógico e justificável e não deve representar risco ao produto.
- O estudo de validação de limpeza deve fornecer evidências de que o processo de limpeza e estocagem dos equipamentos não contribuem para a proliferação microbiana.

AGENTE DE LIMPEZA:

- A definição do critério de aceitação geralmente é baseada em 10ppm ou pelo cálculo do NOEL. Os critérios baseados em dados toxicológicos na maioria absoluta das vezes atingem valores maiores que o critério de 10ppm.

TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

Swab

Consiste em amostrar uma determinada área de equipamento com um swab umedecido em um determinado solvente e após isto recuperar a substância a ser analisada do swab.

A recuperação é feita mergulhando-se o swab em uma solvente pelo qual a substância a ser analisada possui alta afinidade. Após a recuperação, a solução é analisada e a quantidade do analito em questão é determinada.

A área amostrada estende-se de 25 a 100cm² geralmente. O swab deve ser construído em material inerte (Ex: cabo polipropileno e cabeça poliéster) para a geração de baixa contaminação de fundo.

Rinsagem

O equipamento ou peça a ser amostrado é rinsado com uma determinada quantidade de um solvente específico por uma ou várias vezes a fim de que toda a superfície do equipamento em questão seja amostrada. O próximo passo é a análise do solvente em questão para a determinação da quantidade do analito em questão.

TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

MÉTODO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
SWAB	<ul style="list-style-type: none">•Resíduos secos e insolúveis podem ser retirados.•Permite o estabelecimento do nível de contaminação por área, estabelecendo onde o procedimento precisa ser melhorado e se realmente os pontos críticos correspondem às expectativas.•Permite a recuperação do contaminante a partir de áreas onde a água de rinsagem teve contato deficiente.	<ul style="list-style-type: none">•A área a ser amostrada deve permitir livre acesso ao operador, o que é impraticável em muitos equipamentos.•O solvente e o material do Swab não deve ser fonte de contaminação adicional ou interferir na metodologia analítica.•A porcentagem de recuperação do ativo por parte do Swab deve ser estabelecida utilizando um estudo de recuperação que mimetiza exatamente o procedimento utilizado na prática. (mesmo Swab, placa com o mesmo tipo de aço do equipamento, definição da área)•Possível interferência do material de construção do Swab deve ser avaliada durante o estudo de validação da metodologia analítica.

TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

AMOSTRAS DE RINSAGEM	<ul style="list-style-type: none">•Permite a amostragem de grandes áreas.•Permite a amostragem de áreas de difícil acesso como bicos de envase.	<ul style="list-style-type: none">•Causa a diluição do contaminante, o que às vezes compromete ou impossibilita o desempenho da metodologia analítica.•O contaminante pode não ser solúvel no solvente utilizado.•O contaminante pode estar ocluído ou aderido em alguma superfície, de modo que a simples rinsagem não é capaz de retirá-lo.•A metodologia analítica utilizada deve ser específica para o contaminante, métodos não específicos como a adoção do critério farmacopéico para a água utilizada na rinsagem não são aceitáveis.•Em alguns casos, como por exemplo, com bicos de envase, as primeiras porções extraídas sempre serão as mais contaminadas. Portanto a uniformização com todo o conteúdo deve ser feita.
----------------------	--	--

PROCEDIMENTO DE AMOSTRAGEM

Os procedimentos de amostragem devem existir sob forma escrita e detalhar claramente como a amostragem será feita:

Exemplo: **Rinsagem.**

Superfície interna do tanque, tampa, torneira e hélices

- Meça 4.000 mL de água para injetáveis em uma proveta;
- Transfira aos poucos a água para injetáveis para um béquer, rinsando toda a parede do tanque, incluindo a tampa, a torneira e as hélices;
- Ao colocar a água para injetáveis no equipamento deixe esta escoar por toda as paredes internas do mesmo;
- Colete a água em um béquer, através da torneira do tanque;
- Nota:** Realize o procedimento acima por três vezes, utilizando a mesma água de rinsagem, ou seja, cada peça será rinsada três vezes com a mesma água.
- Colete uma amostra de 100 mL da água de rinsagem diretamente no saco estéril para análise do detergente;
- Despreze o restante da solução de acordo com o procedimento operacional da área.

Obs: Descrição de materiais, responsáveis e demais pontos comuns a outros procedimentos devem estar presentes.

PROCEDIMENTO DE AMOSTRAGEM

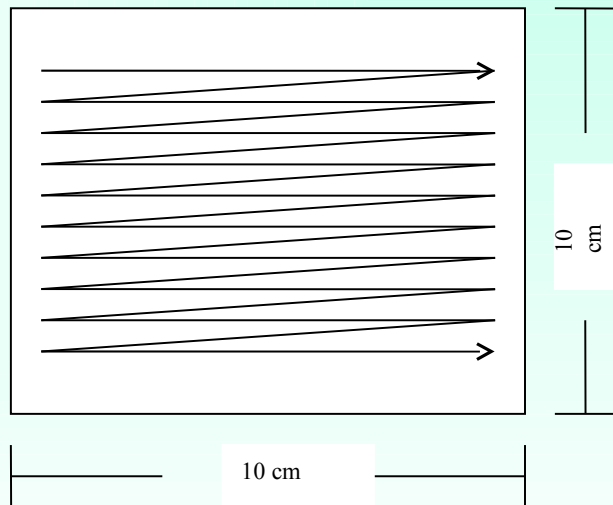
Os procedimentos de amostragem devem existir sob forma escrita e detalhar claramente como a amostragem será feita:

Exemplo: **Swab**.

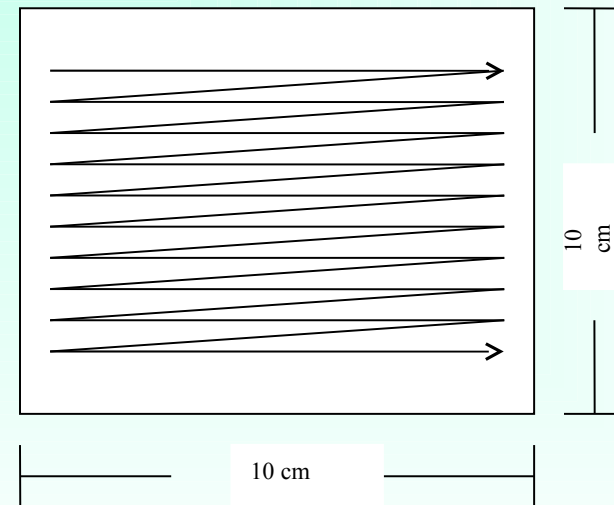
- Aguarde a secagem do equipamento;
- Coloque o delimitador de área de 100cm² no ponto que será amostrado obedecendo as posições delimitadas no plano de amostragem;
- Pegue o swab e molhe-o na fase de diluição para o método que está no tubo de ensaio, pressionando-o contra as paredes deste para retirar o excesso de solução;
- Amostre o resíduo da área demarcada em movimentos de acordo com a figura abaixo:

FIGURA 1:

1º - Passar um lado do Swab



2º - Passar o outro lado do Swab



- Coloque o swab no tubo de ensaio e tampe-o (10mL);

Obs: Descrição de materiais, responsáveis e demais pontos comuns a outros procedimentos devem estar presentes.

METODOLOGIA ANALÍTICA EMPREGADA

1. A metodologia analítica utilizada deve prover uma medida que seja correlacionável a uma concentração do contaminante. Não podem ser aceitos métodos, como por exemplo, a simples análise da água de rinsagem atestando que a mesma encontra os critérios farmacopéicos equivalentes ao seu grau de pureza, tais métodos não são específicos para o resíduo pesquisado. A metodologia analítica deve ser capaz de detectar e quantificar o analito no nível em que o mesmo é esperado. Menor que LD onde LD é maior que o critério de aceitação não é válido.
2. Deve existir um trabalho de validação para a metodologia empregada na validação de limpeza, tal trabalho deve conter além de todos os parâmetros obrigatórios, a abordagem do limite de quantificação e detecção da metodologia analítica, sendo que o limite de aceitação estabelecido para a amostra analítica deve estar acima do limite de quantificação do método.
3. Os métodos analíticos utilizados devem ser desafiados em combinação com os métodos de amostragem utilizados, para demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados da superfície do equipamento com certa consistência de recuperação. Isto é necessário antes que qualquer conclusão seja feita a respeito dos resultados encontrados. Resultados negativos podem ser resultado de uma pobre metodologia de amostragem.

VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO UTILIZADO

PARA DETECÇÃO DOS RESÍDUOS

O método analítico utilizado para a detecção dos traços de ativo ou detergente deve ser validado como qualquer outra metodologia analítica.

Os seguintes critérios devem ser estudados quanto a necessidade de verificação:

- Especificidade.
- Exatidão.
- Precisão.
- Linearidade.
- Intervalo.
- Limite de Detecção.
- Limite de Quantificação.

O MAIS IMPORTANTE É ASSEGURAR QUE A METODOLOGIA SEJA DESAFIADA PARA A CONCENTRAÇÃO EM QUE SE ESPERA ESTAR O CONTAMINANTE NA SOLUÇÃO ANALÍTICA APÓS AMOSTRAGEM.

Obs: Não há regra, além destes outros critérios como robustez podem a ser requeridos.

EXEMPLO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANÁLITICO

ESPECIFICIDADE

Substância Analisada	Resposta	% Teor (Média)
Padrão Sulfametoxazol	90588	100,0000
Swab Amostra Lt:xxxx	94403	100,7070
Swab Diluente	0	0,0000
Swab Placebo	0	0,0000
Swab Fase Móvel	0	0,0000
Swab Diluente	0	0,0000

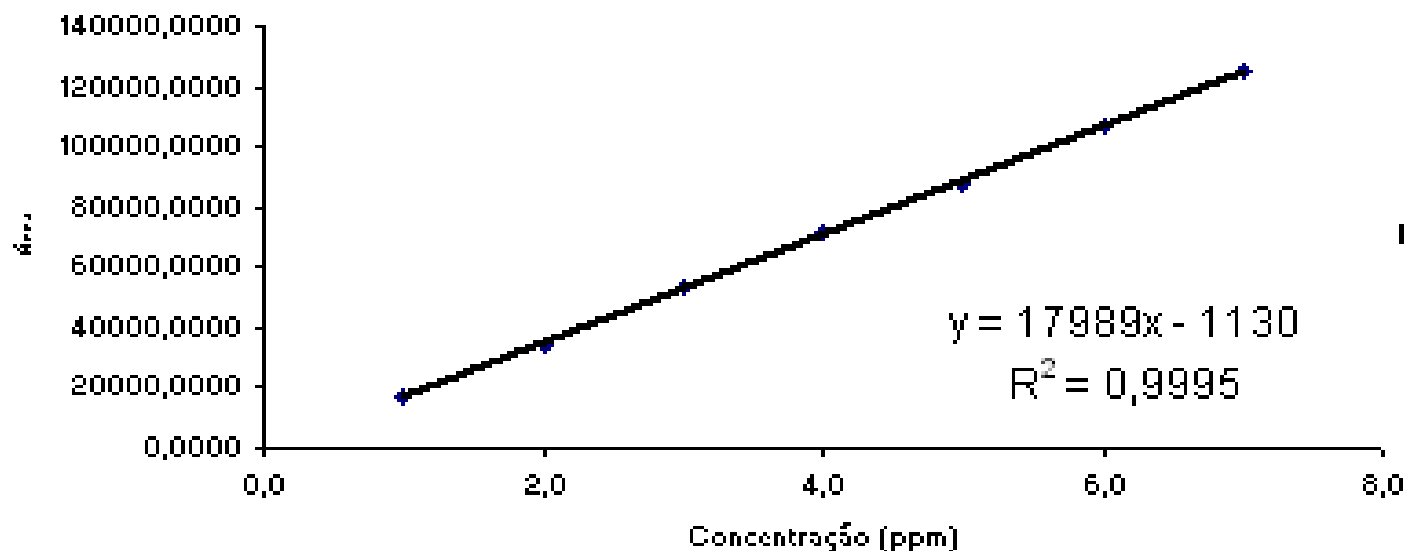
EXEMPLO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO

LINEARIDADE

Pontos	Concentração Teórica (ppm)	Área de Sulfametozazol			Média das Áreas
		Preparação 1	Preparação 2	Preparação 3	
1	1,00	17429	17446	17453	17442,7733
2	2,00	34794	33181	33347	33773,8867
3	3,00	53892	53454	53183	53509,4400
4	4,00	71355	71611	71461	71475,8867
5	5,00	86593	87002	88238	87277,7767
6	6,00	107111	107615	106575	107100,4433
7	7,00	125680	125014	124901	125198,4400

O USO DE PONTOS SUPERIORES AO CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO NA CURVA DE LINEARIDADE É OPCIONAL.

Curva de Calibração Padrão para Determinação de Sulfametozazol por cromatografia líquida 220nm.



EXEMPLO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODO

PRECISÃO (REPETIBILIDADE)

Preparações	Leituras	Área	Teor (%)	Média Teor (%)
1	1	97467	100,3270	101,4240
	2	97807	100,6770	
	3	100324	103,2680	
2	1	100891	103,8520	101,8313
	2	97824	100,6950	
	3	98069	100,9470	
3	1	97545	100,3130	100,7257
	2	98612	101,5060	
	3	97497	100,3580	
4	1	97529	100,3910	99,2443
	2	94888	97,6720	
	3	96829	99,6700	
5	1	97312	100,1680	100,3397
	2	97690	100,5570	
	3	97435	100,2940	
6	1	99926	102,8590	100,8667
	2	96195	99,0180	
	3	97852	100,7230	
<i>Média</i>		97872	100,7386	
<i>S</i>		1410	1,4533	
<i>D.P.R.%</i>		1,4409	1,4426	

DEVE SER DETERMINADA PARA O **MÉTODO** E NÃO PARA A **SOLUÇÃO ANALÍTICA FINAL**.

ISTO REPRESENTA UMA GRANDE DIFERENÇA.

A **PRECISÃO INTERMEDIÁRIA** DEVE TAMBÉM SER AVALIADA

EXEMPLO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO (EXATIDÃO (RECOVERY STUDY))

O método analítico deve ser desafiado em combinação com o método de amostragem utilizado, a fim de demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados da superfície do equipamento e para demonstrar o nível de recuperação e a consistência desta. Por nível entende-se a porcentagem do resíduo que pode ser recuperada no meio em que está aderido e por consistência a dispersão dos valores encontrados para amostragens repetidas feitas sob a mesma condição. Este procedimento antecede qualquer discussão a respeito dos resultados encontrados no estudo de validação de limpeza.

$$\% \text{ Recovery from surface} = \frac{\text{Amount recovered from swab (mg)} \times 100}{\text{Amount added to the surface (mg)}}$$

EXEMPLO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODO (ANÁLISE RECUPERATION STUDY)

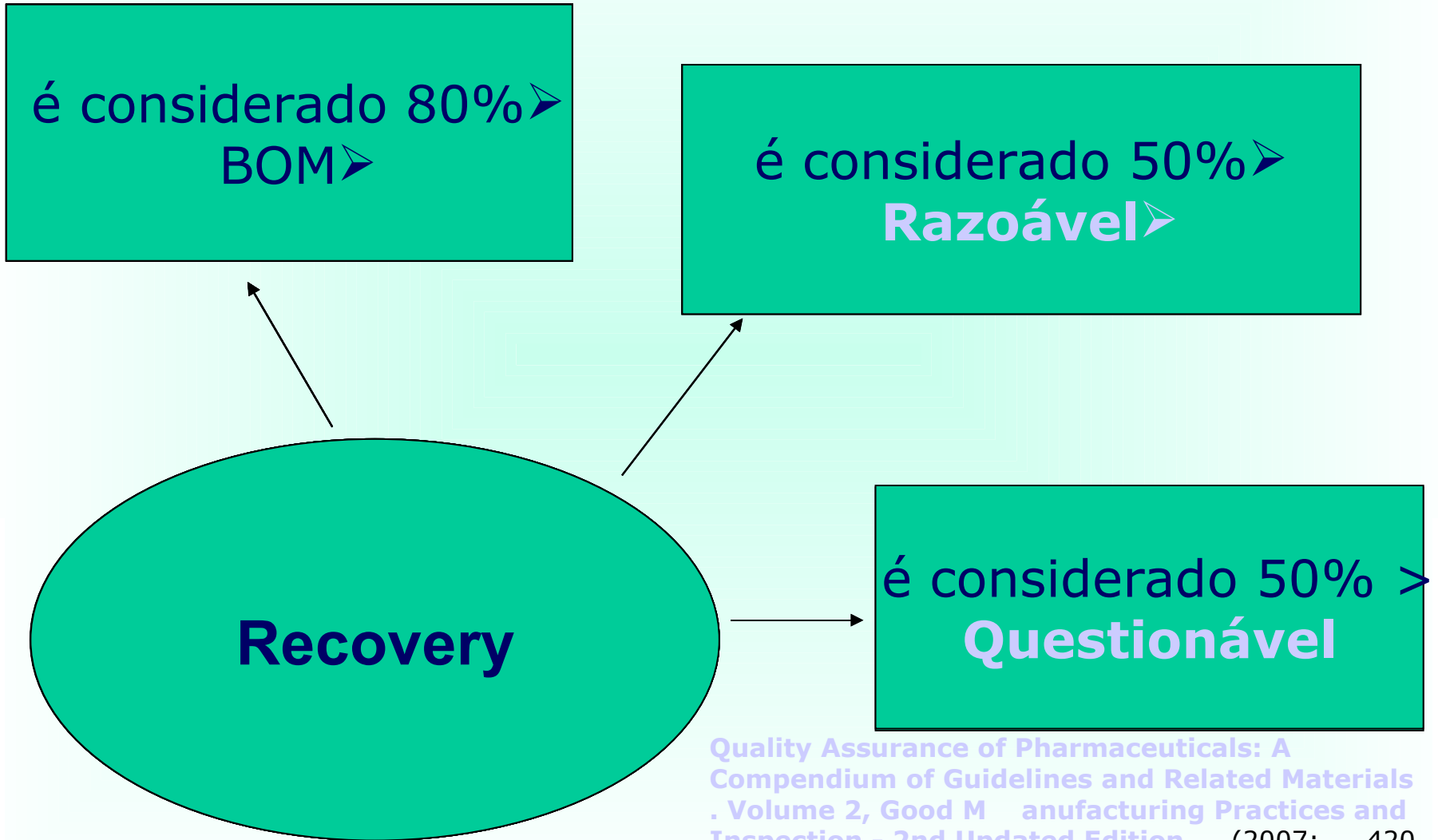
Condições de Análise	Preparações	Média do Teor (%)
1º Dia Analista : 1	1	105,2300
	2	101,3400
	3	99,0600
	4	98,4500
	5	98,7170
	6	101,0130
2º Dia Analista : 2	1	100,9100
	2	101,1930
	3	98,5810
	4	99,3580
	5	100,2400
	6	100,1650
	Média	100,355
	S	1,867
	DPR (%)	1,861

A RECUPERAÇÃO DEVE SER DEMONSTRADA EM **MATERIAL REPRESENTATIVO DOS EQUIPAMENTOS** DE PRODUÇÃO. (VIDRO DO MESMO TIPO, AÇO DO MESMO TIPO).

A RECUPERAÇÃO DEVE SER OBRIGATORIAMENTE E NO MINÍMO DEMONSTRADA NO NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO EM QUE ESPERAMOS O CONTAMINANTE NA SUPERFÍCIE DO EQUIPAMENTO.

EXEMPLO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO

FATOR DE RECUPERAÇÃO



Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials . Volume 2, Good Manufacturing Practices and Inspection - 2nd Updated Edition (2007; 420 pages)

METODOLOGIA ANALÍTICA EMPREGADA

Observações relativas ao uso do TOC:

- O uso do equipamento de TOC para a determinação de resíduos em validação de limpeza tem crescido, seu uso é possível, no entanto a metodologia criada deve ser validada como qualquer outra, nos mesmos parâmetros, e o limite de aceitação estabelecido deve ser correlacionado a um valor determinado de TOC, não sendo aceitos, portanto, valores empíricos como 500ppb, pois tais valores não podem por si só, estabelecer uma determinada concentração do contaminante.
- Além disso, o equipamento de TOC necessita que os compostos sejam solúveis em água para poderem ser analisados, compostos solúveis em água em validação de limpeza são raros, pois o critério de escolha para o pior caso geralmente é a insolubilidade em água, portanto o uso deste equipamento destina-se mais a 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.

EXEMPLO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODO POR TOC:

http://www.ispe.org/cs/chapter_web_sites/boston_area_chapter/technical_articles/total_organic_carbon_analysis_for_cleaning_validation_in_pharmaceutical_manufacturing

METODOLOGIA ANALÍTICA EMPREGADA

Observações relativas ao uso de HPLC:

2. Atenção especial deve ser dada 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 de vê ter sido testado quanto a sua precisão e exatidão.

METODOLOGIA ANALÍTICA EMPREGADA

Observações relativas ao uso da Espectrofotometria no Ultravioleta-Visível:

2. Atenção especial deve ser dada à validação dos limites de detecção e quantificação. Esta instrumentação tem sido muito utilizada para análise de resíduos de detergentes, empregando às vezes métodos colorimétricos para esta finalidade. Deve-se avaliar a especificidade do comprimento de onda escolhido para a detecção da substância alvo, atestando que o mesmo não sofre interferência de outros resíduos ou do material utilizado na amostragem (solvente, swab, etc...), sendo que tal verificação faz parte do estudo de validação da metodologia.

Observações relativas ao uso de outros métodos:

5. Métodos não específicos tais como a condutividade podem ser empregados para resíduos de detergentes e outros compostos iônicos, desde que corretamente validados para este fim.

CONTROLE DE MUDANÇA

Pontos da validação de limpeza sujeitos ao controle de mudanças:

1. Procedimentos de limpeza;
2. Métodos analíticos;
3. Equipamentos;
4. Detergentes;
5. Formulações dos produtos;
6. Processos de fabricação;

RELATÓRIO DA VALIDAÇÃO

O Relatório de validação deve incluir entre outros:

1. Resultados dos testes de acordo com o protocolo. Os dados brutos devem estar acessíveis.
2. Comparação/avaliação dos resultados contra os critérios de aceitação pré-definidos.
3. Descrição e avaliação dos desvios em relação ao planejado.
4. Conclusões e recomendações, particularmente em relação ao monitoramento necessário ou atividades de validação posteriores, se necessário.
5. Declaração formal autorizando a situação de validação assinado pela garantia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FDA, “Guide to inspections of Validation of Cleaning Processes”, Division of Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, July 1993.
2. D.A. LeBlanc, “Rinse Sampling for Cleaning Validation Studies”, *Pharmaceutical Technology*.22(5), 66-74 (1998).
3. D.A Leblanc, “Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for cleaning Validation of Finished Drug Products”, *Pharmaceutical Technology*.22 (10), 136-148 (1998)
4. Yang P.; Burson K.; Feder D.; Macdonald F., “Method Development of Swab Sampling for Cleaning Validation of a Residual active Pharmaceutical Ingredient”, *Pharmaceutical Technology*. January 2005.
5. EMEA, “Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients”. www.emea.eu.int pg. 31-32.
6. PIC/S, “Recommendations on Validation Master Plan installation and Operational Qualification Non-Esterile Process Validation Cleaning Validation”. www.picscheme.org , pg. 17-23.



OBRIGADO!!!!!!

Contato:
ronaldo.gomes@anvisa.gov.br

