



VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Requisito Regulatório Estabelecido
pela Agência Nacional de
Vigilância Sanitária



CRQ - 4ª REGIÃO
SÃO PAULO

LEI Nº 2.800 DE 18 DE JUNHO DE 1956

COMISSÃO TÉCNICA DE COSMÉTICOS

I Compêndio de Qualidade, Validação e Qualificação - Fascículo 2

Validação de limpeza

REQUISITO REGULATÓRIO ESTABELECIDO PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)

Considerações iniciais

Validação de Limpeza é uma exigência da Anvisa estabelecida no ano de 2013 pela RDC 48, que definiu quais validações seriam exigidas e devem ser cumpridas pelas indústrias de cosméticos.

Participaram da elaboração desta publicação os seguintes profissionais:

- Andrea de Batista Mariano - CRQ-IV N° 04333680
- Aislan Renato Balza - CRQ-IV N° 04266687
- Enilce Maurano Oetterer – CRQ-IV n° 04312317
- Milton Luiz Balotin – CRQ-IV N° 04310090
- Patrícia Orii - CRQ-IV N° 0424600

Conteúdo

- 1 - Definição de Validação de Limpeza
 - 1.1 Validação de Sanitização - Considerações e comentários
 - 1.2 Requisito regulatório estabelecido pela Anvisa
 - 1.3 Figura 1 -n Fluxograma aproximado de Atividades

Documentos Obrigatórios

- 2 – Plano Mestre de Validação de Limpeza;
- 3 – Procedimento de Limpeza (POP) a ser validado
- 4 – Análise de Risco;
- 5 – Protocolo de Validação de Limpeza;
- 6 – Relatório Final de Validação de Limpeza;
- 7 – Treinamento;
 - 7.1 Equipe de Validação ;
- 8 – Benefícios da Validação de Limpeza;
- 9 – Requisitos Básicos para Validação de Limpeza;
- 10 – Requisitos de Equipamento ;
- 11 – Inspeção visual;
- 12 – Métodos Analíticos;
 - 12.1 – Ensaio Específicos
 - 12.1.1 – HPLC
 - 12.1.2 – Condutividade
 - 12.1.3 – TOC
- 13 – Tempo de Aceitação de um equipamento limpo sem uso;
- 14 – Métodos de amostragem;
- 15 – Controle de mudanças;
- 16 – Desvios;
- 17 – Passo a passo operacional;
- 18 – Revalidação;
- 19 – Considerações finais;
- 20 – Referências.

1- Definição de Validação de Limpeza

A validação é o processo técnico/científico de documentar qual Procedimento Operacional Padrão de Limpeza é efetivo e atinge os resultados de limpeza estabelecidos pela empresa. O objetivo é que estes documentos possam ser apresentados a especialistas e inspetores, permitindo que eles cheguem às mesmas conclusões de efetividade da limpeza.

O processo deve ser aplicado a todos os misturadores de linhas de envase e em utensílios de produção, devendo ser consistente e repetitivo de modo que a prática e a repetição de pelo menos três ciclos de limpeza tenham o mesmo resultado para ser possível concluir que o processo é efetivo.

O procedimento de validação é realizado uma única vez, e permanece válido até que alguma alteração de processo, fórmula ou equipamento ocorra e que uma análise crítica indique que ele precisa ser repetido.

Um programa de validação de limpeza deve estabelecer metodologias para qualificação do sistema, avaliação de equipamentos, amostragem, técnicas analíticas e estabelecer critérios de aceitação.

A Anvisa atribui à empresa e ao responsável pela validação a definição de critérios de aceitação de efetividade. Estabelecer limites e critérios para os ciclos de limpeza talvez seja o aspecto mais crítico e controverso da validação da limpeza. A questão "quão limpo é limpo" pode levar os programas de validação a esforços analíticos substanciais e muitas vezes desnecessários.

Deve ficar claro que a Anvisa não estabelece limite, sendo de responsabilidade da empresa estabelecer seus limites de aceitabilidade (RDC 48).

A empresa deverá constituir um time multidisciplinar de validação normalmente coordenado/liderado pela equipe técnica. Este time deve ser composto por representantes dos departamentos envolvidos no processo de produção.

O procedimento de validação consiste na aplicação repetida de um referido POP de forma controlada, organizada e rigorosamente documentada, de maneira que seja reproduzível e possa ser repetido.

1.1 - Validação de Sanitização - Considerações e comentários

Apesar de muitos considerarem Limpeza e Sanitização como sendo sinônimos elas são, em muitos casos, executadas simultaneamente e realizados por diferentes razões.

Limpeza consiste na remoção de “sujeira visual” e deve ser executada antes da sanitização quando requerida.

Sanitização consiste na remoção/eliminação da carga microbiana e/ou biofilme”, e é executada em equipamento limpo. Sanitização não limpa o equipamento, e o procedimento de limpeza não necessariamente o sanitiza.

A validação da sanitização é semelhante em natureza a um programa de validação de limpeza. No entanto, deve-se primeiro estabelecer que o resíduo de sujeira/resíduo (do produto anterior) e os agentes de limpeza foram efetivamente removidos do equipamento ou do sistema de tubulação antes que a validação da sanitização possa se iniciar.

A limpeza não significa que o componente esteja sanitizado e sanitizar não significa que o componente fique limpo.

O programa de validação de sanitização fornece a garantia documentada de que a superfície de contato do produto conseguiu uma redução para uma contagem microbiana ou biofilme aceitável, com base em critérios de aceitação preestabelecidos.

Considere que os produtos cosméticos não são estéreis e a RDC 48 exige validação da limpeza.

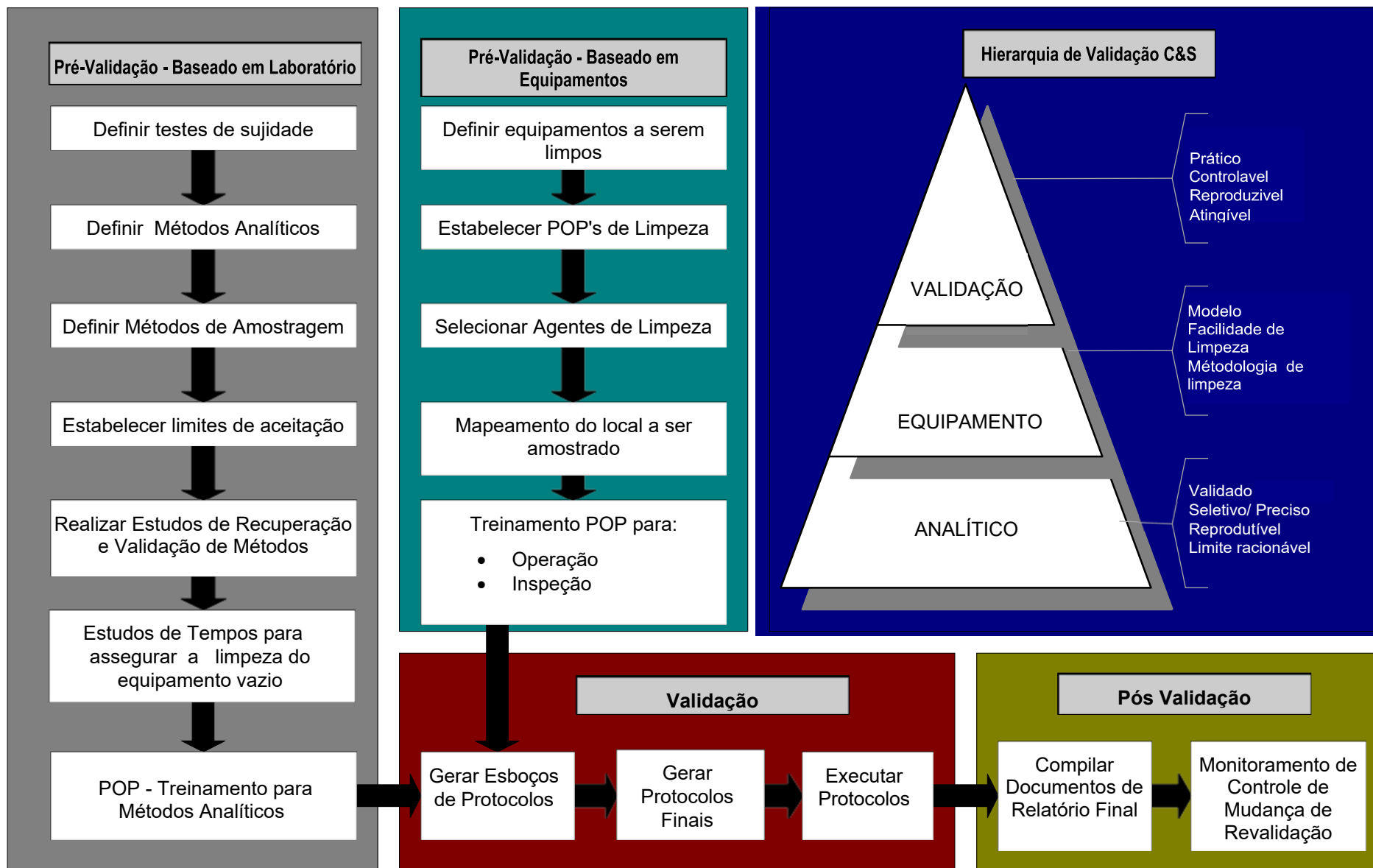
A exigência da validação do procedimento de sanitização fica restrita a casos específicos em que há formulação micro suscetível (com baixa resistência ao crescimento microbiano) e uso de produto com alto risco de contaminação, por exemplo, produtos bioativos e com baixa robustez microbiológica etc.

1.2 - Requisito regulatório estabelecido pela Anvisa

Validação de limpeza é uma exigência da Anvisa estabelecida nos anos de 2013 pela RDC 48, que definiu quais validações deveriam ser cumpridas pela indústria Cosmética.

É requerida validação de água, de limpeza, de softwares e métodos analíticos.

1.3 - Figura 1 - n Fluxograma aproximado de Atividades



DOCUMENTOS OBRIGATÓRIOS

2- Plano Mestre de Validação de Limpeza

O Plano mestre de validação de limpeza devem fornecer um plano detalhado para a validação do processo de limpeza. O Plano Mestre deve estabelecer a estratégia, frequência e sequência em que os equipamentos existentes serão validados e revalidados, assim como os diversos departamentos envolvidos e sua responsabilidade.

Eles devem especificar o que está sendo limpo e como, delinear os critérios de aceitação e incluir desenhos pertinentes e descrições de locais de amostragem.

3 - Procedimento Operacional Padrão de Limpeza (POP) a ser validado

Os Procedimentos Operacionais Padrão fornecem um conjunto de instruções para a execução consistente e reproduzível de um processo. POP's específicos de equipamentos são particularmente importantes.

O procedimento operacional padrão define para que se trata o POP, o procedimento a ser executado e o equipamento que estará envolvido. Qualquer referência documentada, como outros POP's ou métodos analíticos, também devem ser definidos aqui.

4 - Análise de Risco

Uma análise de risco deverá ser realizada e documentada com objetivo de definir e agrupar os produtos em famílias, de modo que seja possível definir o pior caso, ou seja, qual(is) produto(s) é/são mais difícil(eis) de limpar e para qual ou quais o protocolo de limpeza será aplicado. Desta forma fica garantida a efetividade do processo nos piores casos e será assegurada a limpeza mínima aceitável para todos os casos.

5 - Protocolo de Validação de Limpeza

Documento gerado pela equipe de validação que estabelece todas as atividades que serão executadas no processo de validação, todas pessoas e departamentos envolvidos e a

responsabilidade de cada um.

6 - Relatório final de Validação de Limpeza

Após conclusão de todas as atividades de validação de limpeza e sanitização para um determinado equipamento, deve ser gerado um relatório final para resumir os dados e resultados obtidos.

Os relatórios devem incluir:

- Resultados de testes e inspeções analíticas e microbiológicas, se for o caso;
- Comparação de resultados com limites de aceitação;
- Cálculos utilizados para analisar os resultados;
- Conclusões sobre os protocolos de limpeza e sanitização;
- Uma cópia dos protocolos executados;
- Página de aprovação assinada.

7 - Treinamento

Todos os operadores envolvidos no processo de validação deverão ser treinados nas atividades e no referido POP a ser validado. Registros destes treinamentos devem fazer parte dos documentos a serem retidos e apresentados.

O treinamento é realizado para garantir que o pessoal seja instruído em requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPFs), bem como métodos operacionais de produção. O treinamento deve ser documentado e administrado pelos Departamentos de Garantia da Qualidade e de Recursos Humanos. A documentação do treinamento pode ser gerenciada através de listas presença ou testes escritos, e deve demonstrar a competência do indivíduo para realizar a tarefa. A documentação deve abordar detalhes relevantes, como adesão aos BPF, procedimentos de segurança, atenção às medições e parâmetros operacionais, como temperatura, tempo etc.

Os documentos devem permitir a avaliação da capacidade do operador de executar um

procedimento específico de forma adequada e repetida.

7.1- Equipe de validação

Deve ser nomeada pela empresa a equipe de validação normalmente composta por representantes do time técnico, de produção, manutenção, engenharia e, em alguns casos, compras e financeiro.

8 - Benefícios da Validação de Limpeza

O principal benefício da validação de limpeza é a grande confiabilidade que será obtida do respectivo POP após a sua execução, além da redução da necessidade de inspeção toda vez que ele é executado, exigindo apenas uma inspeção de rotina para garantir que o procedimento foi corretamente aplicado.

A confiança de que os riscos de contaminação cruzada ou microbiológica estão substancialmente reduzidos e controlados, pois a validação confere uma redução importante do risco do negócio da empresa.

O objetivo da validação é fornecer evidências documentadas de que os procedimentos de limpeza (POP) e sanitização são eficazes na remoção de resíduos de produtos e da carga microbiana (biofilme) a um nível de aceitação estabelecido. Se um resíduo representativo do produto for repetidamente mostrado para ser removido das superfícies do equipamento de acordo com os limites aceitáveis, então o procedimento é considerado válido para remover todos os resíduos do produto dentro dessa "família de produtos" . Da mesma forma, deve-se demonstrar uma redução repetível e consistente nas contagens microbianas para fornecer um procedimento de sanitização validado.

9 - Requisitos básicos para Validação de Limpeza

Cumprimento de Exigências legais:

POP – É necessário que exista um POP de limpeza aprovado e que já tenha sido utilizado, e que exista um consenso da equipe de validação de que o mesmo seja efetivo no produto

mais difícil de limpar, de acordo com avaliação de risco realizada.

O equipamento no qual o procedimento de limpeza e validação de limpeza vai ser aplicado precisa ser “válida”, ou seja, deve ter superfície lisa, ser inerte aos produtos fabricados e aos agentes de limpeza que serão utilizados e não podem possuir pontos mortos, impossíveis de serem limpos. Caso seja necessária alguma limpeza manual em algum ponto, esta deverá ser claramente descrita no POP a ser validado.

9 – Requisitos de equipamento

O equipamento a ser validado deve ter cumprido a etapa de Qualificação, ser inerte aos produtos que serão produzidos, possuir uma superfície polida e, idealmente, possuir um desenho sanitário. Isto significa ter um projeto que é acessível, de fácil desmontagem para limpeza e sanitização e com superfícies e cantos arredondados para minimizar a contaminação.

11 - Inspeção visual

A inspeção visual deve ser sempre incluída na lógica de validação, e será o método primário para avaliar a eficácia da limpeza. Considerando ser um teste rápido e fácil, este método é normalmente aceito por inspetores e fiscais quando o treinamento e a documentação apropriados são fornecidos.

“Visualmente limpo” significa sem sujeira visível a olho nu na superfície. Quando examinada visualmente, sob uma cuidadosa inspeção, é a superfície que parece estar livre de resíduos do produto e de material estranho, contaminantes ou poluentes.

12 - Métodos analíticos

Testes requeridos, métodos de amostragem, precisão e critérios de aceitação devem ser definidos em um protocolo que valide a precisão, a linearidade e os limites, assim como parâmetros críticos de calibração.

Os métodos analíticos podem ser divididos em duas categorias: sujeira, sujeira/resíduo específico e sujeira/resíduo não específico. Ensaios específicos são projetados para

detectar um constituinte específico, conhecido e identificável. Ensaio não específicos são usados como um método de triagem para identificar uma grande variedade de contaminantes, mas não distinguem entre compostos específicos.

12.1 - Ensaio específicos e não específicos

Ensaio específicos de resíduos são aqueles que detectam e quantificam compostos conhecidos específicos analisando características únicas. Esses métodos de controle de qualidade do processo em si raramente são desenvolvidos apenas para validação de limpeza; são tipicamente usados para trocas de produtos em que a contaminação cruzada é crítica, devido à incompatibilidade ou toxicidade.

Ensaio não específicos detectam e quantificam grupos por critérios gerais, como orgânico versus inorgânico, condutivo ou não condutivo etc. Dependendo do produto constituinte, ensaio não específicos podem ser métodos muito efetivos para verificar a eficácia das etapas de limpeza ou enxague. Em alguns casos, métodos específicos como a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) podem produzir picos que são difíceis de identificar, mas não têm efeito na qualidade do produto.

A avaliação da combinação dos métodos específico e não específico podem ser a melhor combinação, usando por exemplo, HPLC para determinar o pior cenário e, em seguida, correlacionar os dados da evolução do carbono orgânico total (TOC) para amostragem contínua durante a validação e a operação.

Alguns exemplos de métodos específicos e não-específicos estão descritos abaixo:

12.1.1 HPLC

A HPLC é comumente usada na detecção de moléculas menores, como componentes de detergente. Os métodos típicos da HPLC incluem fase reversa, troca iônica, exclusão de tamanho e interação hidrofóbica. O método HPLC é muito preciso, específico e reprodutível. Embora possa ser relativamente caro e intensivo em mão-de-obra, essa técnica é comumente usada na indústria

farmacêutica para ensaios específicos de resíduos. Não é uma análise obrigatória para Validação de Limpeza.

12.1.2 Condutividade

A condutividade é frequentemente utilizada para monitorar de forma barata resíduos inorgânicos ou iônicos, como soluções de limpeza ácida e cáustica. As medidas de condutividade não diferenciarão claramente entre ácido e cáustico (também seria necessário pH), mas podem monitorar efetivamente em tempo real ou na bancada a concentração adequada das soluções de limpeza ou a eficácia do ciclo de lavagem.

Condutividade é frequentemente medida na última água de enxague, de modo a garantir que todo resíduo de material inorgânico solúvel foi eliminado.

12.1.3 TOC

O Carbono Orgânico Total (TOC) é comumente usado para medir resíduos contendo carbono após um ciclo de limpeza. O teste é razoavelmente simples e pode ser realizado em linha para amostras de água de lavagem, bem como para cotonetes superficiais. O TOC é útil para fornecer um nível residual geral para materiais orgânicos, mas não pode diferenciar entre os tipos de materiais orgânicos. Portanto, é útil para monitorar tendências e como uma "um alerta", mas não é necessariamente eficaz para solução de problemas ou otimização.

No entanto, se o mix do produto tem apenas um ou alguns compostos orgânicos, o método TOC é uma ferramenta muito eficaz para verificar a consistência do desempenho de limpeza.

13 - Tempo de aceitação de um equipamento limpo sem uso

Os ensaios de pré-gerenciamento devem ser realizados de forma experimental para determinar e otimizar ciclos de limpeza (estabelecimento de ciclos) ou definir parâmetros de ciclo.

Esses ensaios estão fora do escopo da validação e são de particular importância quando os equipamentos estão sendo limpos ou validados pela primeira vez, quando novas formulações de limpeza estão sendo usadas ou quando há incerteza particular sobre os limites e parâmetros estabelecidos para o ciclo de limpeza.

14 - Métodos de amostragem

As técnicas de amostragem devem ser definidas em conjunto com os métodos analíticos que serão usados. Para fornecer resultados consistentes, os métodos de amostragem devem ser fáceis de usar e devem ser desenvolvidos especificamente para o equipamento que está sendo validado.

A amostragem é tipicamente feita de três maneiras: com a água de enxágue, na superfície ou por exame visual. Embora a amostragem de água de enxágue seja muito mais fácil de realizar e possa ser feita imediatamente, ela nem sempre pode ser um indicativo da sujeira/resíduo ou resíduo "sujidade" remanescente na superfície do equipamento. Portanto, o teste de cotonete é o método preferido para amostragem e é necessário para validação de sanitização de acordo com a carga microbiana identificada.

15 - Controle de mudanças

O Controle de mudanças é o procedimento seguido para garantir que as alterações propostas no equipamento de instalação, POPs, sistemas ou processos sejam revisados e aprovados pela gestão responsável.

Os procedimentos de controle de documentação fornecem um método para garantir o uso de documentos atuais e para o acompanhamento de alterações em procedimentos e outros documentos críticos.

16 - Desvios

Durante o processo de validação podem ocorrer desvios, ou seja, alguma checagem ou resultado inconsistente, os quais devem ser registrados, avaliados e mitigados, de acordo com uma abordagem crítica e científica.

17 - Passo a passo operacional

Conforme definições acima, segue como sugestão, uma sequência das principais atividades a serem executadas no processo de validação de limpeza:

17.1 Plano Mestre de validação;

17.2 Pop de Limpeza;

17.3 Análise de Risco;

17.4 Elaboração do protocolo de validação de limpeza;

17.5 Execução do protocolo propriamente dito;

17.6 Avaliação crítica dos resultados e desvios;

17.7 Relatório Final.

18 - Revalidação

A revalidação é requerida quando são feitas alterações substanciais no equipamento ou em formulações que necessitem mudança no procedimento de limpeza. A necessidade de revalidação será baseada na avaliação de risco da equipe de validação. Algumas mudanças ainda podem ser consideradas, conforme abaixo:

- Mudança no agrupamento de produtos ou produtos;
- Mudança na solução de limpeza;
- Mudança nos critérios de aceitação;
- Mudança na configuração do equipamento;
- Mudança no POP.

19 - Considerações finais

O Requerimento de Validação surgiu na indústria farmacêutica a partir do momento em que a agência reguladora dos Estados Unidos passou a se defrontar com desvios e “acidentes” de qualidade totalmente inesperados. Isso ocorria porque os processos eram estabelecidos e executados sem uma análise crítica e científica, e eventos combinados ocasionaram problemas sérios de contaminação de produtos, recolhimentos e até ocorrências fatais.

Tendo em vista os excelentes resultados conseguidos na indústria farmacêutica, com aumento da confiabilidade dos processos por meio de sua respectiva validação, este requerimento passou a ser exigido em muitas áreas, como Validação de Processos de produção, software, água etc., e a ser adotado e regulamentado em outros segmentos da indústria, como os de produtos cosméticos, alimentos e domissanitários.

A agência reguladora dos Estados Unidos (FDA) é muito exigente na documentação de validação dos referidos processos e categorias de produtos.

Ao final podemos concluir que um evento de validação corretamente conduzido reduz o risco de qualidade e, portanto, reduz o risco de negócio da empresa envolvida.

Em anexo apresentamos um exemplo de um protocolo de validação.

20 - REFERÊNCIAS

- 1) Pharmaceutical GMPs for the 21st Century – A Risk Based Approach.
- 2) Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
- 3) Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practice, January 2011
- 4) United States Code of Federal Regulations Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical
- 5) United States code of Federal Regulations Part 111 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packaging, Labeling, or Holding Operations for Dietary Supplements
- 6) United States code of Federal Regulations Part 820 – Quality System

Regulation.

- 7) ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Vol. 7 – Risk-Based Manufacturing of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), First Edition, September 2010, www.ispe.org.

Anexo I - Protocolo de Validação de Limpeza

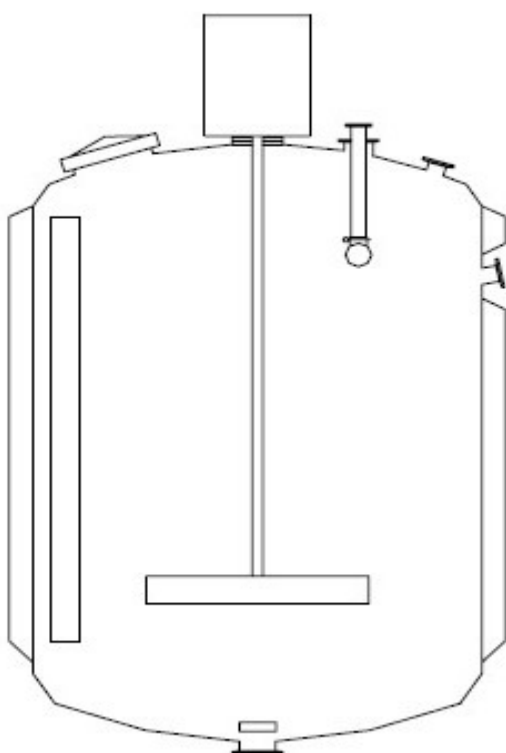
Emitido:

Revisado:

Sistema:

Descrição

Armazenamento de matérias-primas Armazenamento de produtos Mistura Outros



Dados do Equipamento

Nome do Equipamento _____

Número do equipamento _____

Localização _____

Conteúdo _____

Volume de trabalho _____

CIP

Limpo manualmente _____

Solução de limpeza _____

A assinatura desta página de aprovação do protocolo de validação de limpeza indica concordância com a **Abordagem/Metodologia** de validação descrita neste documento. Caso sejam necessárias modificações no Protocolo de Validação de Limpeza, um adendo será preparado e aprovado. O adendo que modificar critérios de qualificação será concluído e aprovado antes da execução do protocolo.

Engenharia: _____

Operações: _____

Controle de Qualidade: _____

Garantia de Qualidade: _____

Microbiologia: _____

Analítico: _____

Assuntos Regulatórios: _____

1 - PROPÓSITO

O objetivo deste protocolo é qualificar a realização do procedimento de limpeza para o Equipamento/Reator do processo. Este protocolo estabelecerá evidências documentadas de que o Sistema C&S (Sistema de Limpeza e Sanitização) fornecerá consistentemente um ciclo de limpeza adequado quando operado de acordo com o Procedimento de Operação Padrão (POP) para este equipamento.

Os dados de validação serão registrados e gerados pela qualidade, eficácia e consistência do ciclo de limpeza para levar este vaso a um nível predeterminado de limpeza. O nível de limpeza será objetivamente comprovado por procedimentos específicos de Qualidade para medir contaminantes químicos, se necessário.

2 - ESCOPO

Esta validação aplica-se apenas ao procedimento de limpeza utilizado para o respectivo produto ou número da fórmula, recipiente ou equipamento de processo localizado na área produtiva correspondente a serem especificados.

3 - RESPONSABILIDADES

3.1 - Membro da equipe de validação

É designado um membro selecionado da equipe de validação como responsável pela geração de relatórios técnicos que incluem interpretação e conclusões de análise de dados, bem como a aprovação de todos os desenvolvimentos do estudo que possam impactar o processo de validação.

3.2 - Equipe de validação

A Equipe de validação é responsável pela revisão e aprovação de todos os documentos relativos a este protocolo e todos os relatórios técnicos relacionados.

3.3 - Fabricação

A fabricação é responsável pelo controle e operação de todos os equipamentos de processo associados a este protocolo. Todos os materiais processados e/ou amostrados devem estar de acordo com os POP's especificados e este protocolo de validação.

3.4 - Engenharia

A engenharia é responsável por fornecer suporte técnico para todas as operações de limpeza/CIP (Cleaning in Place - equipamento de limpeza no local), designação dada para o processo de higienização industrial utilizando a passagem ou a circulação dos produtos de limpeza sem a desmontagem prévia dos equipamentos, e pelo conhecimento técnico em suporte à análise de dados, conforme exigido durante a elaboração de relatórios técnicos associados.

(*) CIP - Abreviação em inglês para um equipamento/tanque ou sistema automático ou semiautomático para limpeza de equipamento de processo sem desmontar ou mover o equipamento a ser limpo, que pode ser acoplado ao equipamento a ser limpo, normalmente dotado de uma bomba de recirculação do agente de limpeza.

3.5 - Controle de Qualidade

O Controle de Qualidade é responsável pela manutenção adequada das amostras, de acordo com os requisitos de validação. Todas as amostras devem ser testadas em conformidade com os POPs indicados, com os procedimentos de Controle de Qualidade e com este protocolo de validação.

3.6 - Garantia de Qualidade

O setor de Garantia da Qualidade é responsável pela revisão e aprovação deste protocolo de validação e envio do relatório final.

3.7 - Todos os departamentos

Quaisquer modificações ou desvios neste protocolo devem ser documentados e apresentados à Equipe de Validação.

4 - DESCRIÇÃO DO SISTEMA

- Descrição do equipamento a ser limpo;
- Responsabilidades básicas de produção do recipiente sujeito;
- Revisado - data e responsável pela revisão.

5 - CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Esse item se refere à definição do critério de aceitação do nível de limpeza considerado aprovado.

Exemplos:

- Organoléptico: sem detecção de fórmula anterior ou "resíduos/sujeira" (por exemplo, visual, odor etc.);
- Analítico: pré-requisitos regulatórios definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);
- O recipiente deve estar limpo por inspeção visual (e/ou luz UV).

6 - AMOSTRAGEM E TESTE

6.1 Resumo do programa de teste

A eficácia da limpeza baseia-se na avaliação da remoção de agentes de limpeza residual e do resíduo interior do recipiente por meio da análise visual.

As seções a seguir descrevem o trabalho de validação de limpeza/CIP que deve ser realizado no recipiente de processo. A conclusão do protocolo de validação requer três processos de reprodutibilidade bem-sucedidos.

6.2 Preparação do equipamento de processo – Lógica da Sujeira de Teste

O resíduo de teste foi selecionado para representar o pior cenário. O reator de processo não foi limpo após o uso e um produto fortemente sujo foi autorizado a secar (informe o número de horas máximo que o produto aderiu na superfície interior do equipamento e descreva o resíduo/sujeira com base na lógica do agrupamento ou dos critérios de aceitação do produto. Descreva o resíduo/sujeira com base na lógica do agrupamento ou dos critérios de aceitação do produto).

6.3 Preparação do equipamento de processo – Teste de resíduo/sujeira

O equipamento é preparado para testes cobrindo o seu interior com o seguinte produto: descreva o resíduo com base na lógica do agrupamento ou dos critérios de aceitação do produto. Detalhes específicos sobre concentrações e formulação devem ser incluídos.

6.4 Procedimento de teste

É permitido secar o resíduo de teste (resíduo do produto) por horas antes do ciclo de limpeza começar.

O POP operacional do equipamento requer as seguintes medidas a serem tomadas a fim de iniciar a limpeza CIP do equipamento como parte do funcionamento normal:

1. - O recipiente é isolado do processo por válvula (ou mangueira etc.);
2. - As linhas de pulverização CIP, fornecimento e devolução estão conectados;
3. - O ciclo CIP pré-programado é iniciado;
4. - Listar outras etapas.

O procedimento 6.4 deve ser seguido para a validação COP/CIP. Ao término do período de secagem será iniciado o ciclo de limpeza/CIP.

Durante a etapa final de lavagem, amostras do efluente de água de enxágue serão colhidas e analisadas para testes, de acordo com o cronograma indicado.

Após a conclusão do ciclo, deve ser realizada uma inspeção visual do interior do equipamento. A inspeção visual visa identificar qualquer sujeira visível com luz normal (ou por luz UV, se forem utilizados agentes fluorescentes).

Todos os POPs relativos ao Sistema CIP e todos os métodos e procedimentos de Controle de Qualidade devem ser listados no Relatório Final.

7 - APROVAÇÕES

Todas as discrepâncias e/ou desvios ocorridos durante a implementação deste protocolo de limpeza devem ser documentados na Folha de Resumo de Validação de Limpeza –

documento disponibilizado pela empresa. Isso deve incluir quaisquer informações relativas a resoluções e/ou itens que ainda exijam um exame mais aprofundado.

Quando todos os itens do protocolo forem concluídos e todas as discrepâncias e desvios tiverem sido satisfatoriamente abordados ou resolvidos, a Folha de Aprovação de Validação de Limpeza deve ser assinada.

O relatório final de validação da limpeza consiste em todos os relatórios completos, documentos comprobatórios e folhas de aprovação. O ciclo de limpeza/CIP para o recipiente de processo estará finalmente validado e pronto para uso de fabricação.

REFERÊNCIAS

1. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk Based Approach.
2. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
3. Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practice, January 2011
4. United States Code of Federal Regulations Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical.
5. United States Code of Federal Regulations Part 111 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packaging, Labeling, or Holding Operations for Dietary Supplements.
6. United States Code of Federal Regulations Part 820 – Quality System Regulation.
7. ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Vol. 7 – Risk-Based Manufacturing of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), First Edition, September 2010, www.ispe.org.