

# ALGUNS ASPECTOS TÉCNICOS SOBRE A VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Luiz Carlos Peres

Nos dias de hoje uma das maiores dificuldades da indústria farmacêutica é a realização da validação dos processos de limpeza. Embora muitas empresas tenham os procedimentos para a sua realização e até mesmo verbas destinadas a este trabalho, na maioria das vezes seus colaboradores estão comprometidos com uma gama de tarefas tão grande, tornando o fator tempo como umas das dificuldades para tal realização.

A era da validação surge no final dos anos 70 e início dos anos 80 através de avaliações dos recalls. Nesta época, os inspetores, não faziam meias considerações e sim uma avaliação minuciosa da documentação existente para aquele produto e lote.

Hoje os processos de validação possuem procedimentos específicos e detalhados e tem início no PMV - Plano Mestre de Validação e estão estruturados para conter não só a validação dos produtos mas também a validação de limpeza.

O objetivo de se validar os processos de limpeza é o de querer garantir de que possíveis contaminantes não cheguem ao produto final, como por exemplo, os agentes estranhos, a contaminação cruzada e a contaminação microbiológica. Porém deve-se ter um cuidado muito grande com a limpeza dos equipamentos. A solubilidade do produto que vamos limpar é de suma importância para definirmos o tipo de limpeza a ser feito, pois muitas vezes é mais fácil remover o produto do que o detergente que utilizamos para a limpeza.

Deve-se tomar um procedimento cautelar antes de se iniciar o processo de validação, fazer um resumo ou um arrazoado detalhado, onde deve estar descrito as razões pelas quais foram tomadas as decisões, ou seja, por que o detergente ou não, porque tal equipamento, porque a determinação daquela área e todos os fatores que influenciaram as tomadas de decisões, pois este documento será de grande utilidade não só durante o processo de validação como no processo de revalidação, pois muitas vezes os dados iniciais se perdem e os resultados finais se tornam incoerentes ou sem fundamento.

Os planos iniciais devem ser muito bem elaborados. Muitas vezes compensa gastar um determinado tempo elaborando justificativas do que não se vai validar, por exemplo um produto que sabemos que vai ser descontinuado dentro de um prazo curto ou algum produto ou equipamento que não seja interessante se realizar uma validação. O custo operacional, o custo das análises extraordinárias a serem realizadas pelo controle da qualidade, geram um valor relativamente alto além de paralisar temporariamente os equipamentos envolvidos, atrasando com isso produtos para comercialização e o número de colaboradores ocupados com outras atividades, no caso de lançamento de produto, teríamos a venda do produto retardado, o que é um desastre para o departamento de marketing.

Um dos pontos principais para a validação de limpeza é a identificação dos pontos e dos elementos críticos, pois sem eles pode-se incorrer num erro que levará a perder todo o trabalho executado, por melhor que seja a estratégia.

Outro ponto para o qual chamo a atenção é a disponibilidade de recursos envolvidos como pessoal, já que validação não é um processo individual e sim de uma equipe, tempo a ser gasto, equipamentos que ficarão

por algum tempo destinados a este tipo de trabalho, quantidade de padrões de trabalho e o próprio custo que será envolvido, como já mencionei.

A Garantia da Qualidade, carrega sobre si a responsabilidade de toda a organização e harmonização entre os departamentos para a execução deste tipo de trabalho, bem como a elaboração do relatório final de conclusão.

A validação de limpeza deve estar contida no plano máster de validação, onde estão contidos vários atributos como:

- ❖ Estratégia
- ❖ Atividades
- ❖ Responsabilidades
- ❖ Processos
- ❖ Cronograma
- ❖ Revisões
- ❖ Aspectos regulatórios

Por definição, processo de limpeza é a ação executada em um equipamento ou área produtiva no sentido de limpar o equipamento ou área para que o próximo produto a ser fabricado não contenha nenhuma substância do produto anterior (contaminação cruzada), nenhum outro produto (detergente utilizado para tal limpeza) ou algum tipo de contaminação microbiológica. Convém salientar que, cada equipamento possui um processo de limpeza independente do produto, estes procedimentos podem ser manuais ou do tipo CIP (clean in place).

A metodologia analítica deve ser criteriosamente elaborada e validada para tal atividade, pois ela assegura que as análises executadas forneçam os resultados com confiabilidade em função do método ou do procedimento utilizado.

Os ensaios de metodologia de validação de limpeza devem utilizar os ensaios da categoria II ou seja para a parte quantitativa: precisão, exatidão, limite de quantificação, seletividade, linearidade e sensibilidade e para os testes limites: exatidão, limite de detecção, seletividade e sensibilidade.

Para a validação da metodologia analítica, todos os dados devem estar muito bem definidos no Protocolo de Validação e os resultados devem estar totalmente documentados no Relatório de Validação.

Deve ser feita uma avaliação detalhada dos contaminantes químicos e dos microbiológicos, para que as amostras coletadas sejam representativas da contaminação ambiental. O conhecimento do equipamento também é de suma importância, pois a desmontagem de determinadas partes para limpeza ou o conhecimento de determinados pontos estratégicos onde possam ficar armazenadas impurezas, devem ser facilmente identificados pelo pessoal da produção.

O critério de aceitação é determinado pelo conjunto das superfícies de contato comum entre o produto precedente e o seguinte, e para tanto deve-se fixar as áreas dos equipamentos e estabelecer um limite de aceitação.

Alguns dos critérios de aceitação mais utilizados nas indústrias farmacêuticas:

10 ppm

$$\text{Limite} = \frac{10\text{mg/kg} \times \text{tamanho do lote} \times 1000 \text{ mcg/mg}}{\text{Área de superfície do equipamento (cm}^2\text{)}}$$

Um outro limite utilizado é o 1/1000 da dose terapêutica

$$\text{Limite} = \frac{\text{Dose mínima (mg)} \times \text{unidades de dose/lote} \times 1000 \text{ mcg/mg}}{1000 \times \text{unidade de dose/dia} \times \text{área do equipamento (cm}^2\text{)}}$$

Para a parte microbiológica é aceitável um valor máximo de 5 UFC/25 cm<sup>2</sup>

Um dos pontos importantes é a detecção de detergente, onde comumente tem se utilizado os equipamentos de TOC para a detecção em um limite máximo de 10 ppm. Cuidados especiais devem ser tomados com o tipo de limpeza aplicado ao equipamento e avaliar a facilidade com que será eliminado o agente de limpeza.

Outro fator importante é a metodologia de amostragem, que pode ser feita através da escovação e enxugamento, solução de enxágüe, placebo ou swabb.

Embora a solução de enxágüe seja uma das mais fáceis de se realizar, possua a facilidade de atingir pontos de difícil acesso, não é um sistema bem aceito, por não se poder garantir de qual ponto do equipamento se retirou maior ou menor parte do produto.

Um dos processos mais eficiente para superfícies de equipamentos é o swabb, método este que também deve ser validado. O valor de retenção não deve ser inferior a 70%.

Algumas vantagens e desvantagens relativas ao método de amostragem do processo o swabb:

Principais vantagens:

- ❖ Remoção física dos resíduos
- ❖ Se adapta a uma variedade muito grande de superfícies
- ❖ Permite a amostragem em áreas definidas
- ❖ Pode ser usado para áreas de difícil limpeza, quando não se pode empregar o processo de enxágüe
- ❖ Se aplica a uma grande variedade de resíduos

Principais desvantagens

- ❖ Pode causar interferência dependendo da escolha do swabb
- ❖ Os resultados dependem muito de quem faz a amostragem
- ❖ Não oferece praticidade para superfícies complexas

Algumas vantagens e desvantagens relativas ao método de amostragem do processo o de enxágüe:

#### Vantagens:

- ❖ Adaptável ao monitoramento de linha
- ❖ Facilidade e comodidade para amostragem
- ❖ Não necessita de nenhuma técnica especial
- ❖ Permite amostrar grandes áreas
- ❖ Pode ser usado em equipamentos que possuem superfícies de difícil acesso
- ❖ Baixo custo de reagentes

#### Desvantagens:

- ❖ Limitante de informações na limpeza de áreas grandes
- ❖ Não admite a distribuição da homogeneidade dos resíduos
- ❖ Inabilidade para detectar locais de resíduos
- ❖ O volume do enxágüe é crítico para a acuracidade da interpretação dos resultados

A utilização de placebos não é aceita para a validação de limpeza a menos que haja algum caso muito específico, que deva estar este procedimento devidamente justificado.

O relatório de limpeza deve ser muito bem detalhado para que os auditores, inspetores ou os próprios colaboradores do departamento tenham a confiança do trabalho executado.

Pontos que devem estar descritos criteriosamente no relatório:

- 1 Objetivo
- 2 Responsabilidades
- 3 Descrição do equipamento
- 4 Plano experimental
  - a. Agente de limpeza
  - b. Produto crítico
  - c. Plano de amostragem
  - d. Cálculo da área do equipamento
  - e. Análise microbiológica
  - f. Análise de detergente
- 5
- 6 Limites e critérios de aceitação
  - a. Microbiológico
  - b. Químico
- 7 Propriedades químicas e físicas
  - a. Dose/dia
  - b. Tamanho do lote
  - c. Doses/lote
  - d. Áreas comuns
- 8 Resultados
- 9 Documentos e referências

**Conclusão:**

A validação de limpeza vem se tornando um ponto essencial na produção farmacêutica, ligado diretamente ao conceito de qualidade de uma empresa. Através de um planejamento bem elaborado, poderemos garantir que os produtos possam ser comercializados no Brasil ou no exterior, com a garantia exigida por órgãos internacionais como FDA/EC. Uma documentação bem paramentada é um ponto que não pode ser perdido de vista tanto pelos colaboradores da Garantia da Qualidade como dos demais departamentos envolvidos no processo como a Produção, Controle de Qualidade, Engenharia e Manutenção. É fundamental o envolvimento de todos os departamentos da área industrial.