Validação de Sistema de Limpeza

Angela F.Mattos

O que pode dar errado?
Quais são os maiores riscos?

Validação de Sistema deLimpeza

Algumas perguntas básicas:

- Qual o limite de aceitação de resíduos?
- Como este limite é determinado?

Estas são as principais questões a serem definidas e comprovadas em uma validação de limpeza.

- ✓ A validação de um processo de limpeza se iniciará com a confecção do Validation Master Plan. Neste documento, deverá constar:
  Diagrama do fluxo de produção;
  Equipamentos a serem limpos;
  Análise crítica do processo de limpeza;
  Procedimento analítico utilizado e técnica de amostragem
  Formato do protocolo de validação de limpeza
  Recursos envolvidos e qualificação do pessoal
  Definição de critérios a serem aplicados para novos produtos
  Protocolos de suporte (recovery factor; níveis microbiológicos e resíduos de detergente)
  Recovery factor: Parâmetro utilizado para se avaliar a eficiência do processo de amostragem; **o cálculo do fator de recuperação** deve ser realizado para o Tipo de Material e Técnica de recuperação de residuo

Requisitos para Validação de Sistema de Limpeza

Validação de metodologia analítica- a RDC 48/13 recomenda, porém para qualquer validação processo ou limpeza a validação de metodologia é um requisito e não pode ser concorrente.

Determinação do pior caso – ativo = Analise de Risco justificando a escolha do pior caso

Plano de validação - Protocolo de validação – pré-requisito procedimento de limpeza definido para ativo e agente de limpeza

Recuperação swab /rinsagem

Documentos relacionados a validação

Requisitos para Validação de Sistema de Limpeza

- Determinação do pior caso(Worst Case)

➢ Pior Caso: Visando reduzir os trabalhos de validação

➢ escolhe-se o pior ou os piores casos que possam dar suporte ao trabalho de validação de limpeza.

➢ Mais fácil de validar

➢ Facilmente explicável e defensável

Requisitos para Validação de Sistema de Limpeza

Protocolo de validação – Cálculos para determinação dos limites físico-químicos dos ativos, detergentes e limites microbiológicos.

- Protocolo:

- Objetivo
- Responsabilidades
- Descrição dos equipamentos
- Procedimento de limpeza vigente
- Relação dos produtos
- Intervalo entre o final da produção e limpeza
- Pontos de amostragem- preferência método analítico validado
- Critérios de aceitação

Requisitos para Validação de Sistema de Limpeza

- Relatório

➢ Conversar com o protocolo

➢ Resultados obtidos no monitoramento

➢ Detalhar qualquer desvio ocorrido

➢ Conclusão

➢ Aprovação

✓ Objetivo:Medir, quantificar e comparar os limites estabelecidos

REVALIDAÇÃO

- Mudança do Conceito de Limpeza- procedimento, tipo de detergente
- Requerimentos regulatórios
- Mudanças equipamentos ou linhas
- Alteração da matriz de limpeza
- Alteração do produto- formulação (pior caso)

CONCEITO

EQUIPAMENTO DEDICADO

- Agente de Limpeza
- Microrganismos

NÃO DEDICADO

- Ingredientes ativos
- Agente de Limpeza
- Produtos de degradação
- Microrganismos

Analise de Risco

- Qualidade: grau pelo qual um conjunto de propriedades inerentes ao produto, processo ou sistema atende aos requisitos.
- Risco: combinação de probabilidade de ocorrência de um perigo e severidade desse perigo.
- Gerenciamento do risco de qualidade: processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade de um medicamento através do seu ciclo de vida.

Analise de Risco

- Fator de Risco (*hazard)*: coisa ou processo que tem o potencial de causar um efeito adverso.

  - Contaminação cruzada
  - Contaminação microbiana
  - Mistura

Analise de Risco

- Indústria:

- Maior domínio de seu processo
- Redução de desvios de qualidade
- Alocação de recursos em pontos críticos
- Estabelecer um comportamento pró-ativo
- Tornar as decisões consistentes e rastreáveis
- Reconhecer os riscos a um nível desejado (Risco Zero não é possível)
- Foco naquilo que DEVE ser feito e não no que PODE ser feito
- Desenvolver um melhor canal de confiabilidade com os órgãos sanitários

Analise de Risco

Objetivos

- Fornecer uma abordagem prática e científica à tomada de decisão
- Fornecer métodos reprodutíveis e transparentes que acompanham o processo de gerenciamento com base no conhecimento atual sobre determinação da probabilidade, severidade e algumas vezes detectabilidade do risco

Analise de Risco

Métodos avançados de gerenciamento

- Failure Mode Effects Analysis (FMEA).
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA).
- Fault Tree Analysis (FTA): Análise da Árvore das Falhas
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP): Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP).
- Preliminary Hazard Analysis (PHA).
- Risk Ranking and Filtering.
- Ferramentas estatísticas de suporte.

ESCOLHA DO ATIVO

Baseado numa **Análise de Risco** escolha o ativo/produto mais crítico,definindo de acordo com o produto:

- Classe terapêutica
- Toxicidade
- Atividade farmacológica do produto anterior,
- Produtos secundários ou produtos de degradação;
- Solubilidade em água
- Dificuldade de limpeza
- Dose terapêutica máxima diária do próximo produto
- Possibilidade de crescimento microbiológico;
- Classificação do produto (Cosméticos Grau I e II)
- Presença de pigmentos com difícil remoção
- Veiculo utilizado

➢ Analise de Risco -Faça uma análise com todos os dados de ativos que passam pelo equipamento e anexe à documentação de validação.

Indicadores de Worst case

- A escolha é baseada no ativo de maior pontuação
- Critérios de desempate:Critérios de desempate: solubilidade do ativo,
- dificuldade de remoção, toxicidade e frequência de produção;
- Criar uma tabela comparando as propriedades dos produtos, quanto a solubilidade do ativo, solubilidade do produto, Toxicidade (DL50), frequência de produção
- concentrações diferentes, tipo de formulação, etc. (Matriz)
- A tabela deve comparar todos os produtos que utilizem a mesma linha de fabricação.
- A solubilidade e experiência do operador também devem ser utilizadas.

- MATRIZ DE VALIDAÇÃO

- Os parâmetros e tipo de pontuação aplicada fica a critério da empresa.

VALIDAÇÃO DE METODO ANALITICO

- Antes definir o método de amostragem
- Definir o método analítico – recuperação do ativo a ser pesquisado
- Desenvolver e validar o método

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 RE 899/03).

Importância determinação do limite para cosméticos

- O ponto inicial para determinação do limite de aceitação é o quanto de resíduo de um produto/detergente poderá passar para o lote subsequente, após a limpeza de um determinado equipamento, sem que haja risco de contaminação para produto subsequente

INDICADORES PARA O WORST CASE

- Primeiro item a ser avaliado- o equipamento está limpo
- Swab
- Rinsagem

MATRIZ DE VALIDAÇÃO
DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE SOLUBILIDADE DOS ATIVOS/SUBTÂNCIAS

- **Obs. : Podem ser utilizadas as tabelas de solubilidade descritas nas farmacopéias brasileira e americana.**

TERMO DESCRITIVO	SOLUBILIDADE	PONTUAÇÃO
Solúvel	Muito solúvel	5 pontos
Média Solubilidade	Solúvel a quase solúvel	20 pontos
Insolúvel	Levemente solúvel a praticamente insolúvel	35 pontos

DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE TOXICIDADE

TOXICIDADE	DESCRIÇÃO	PONTUAÇÃO
Classe 1	Não é nocivo e nem irritante e/ou apresenta baixa atividade farmacológica	5 pontos
Classe 2	Nocivo e pode ser irritante e/ou moderada atividade farmacológica	10 pontos
Classe 3	Moderada toxicidade e/ou alta atividade farmacológica	15 pontos
Classe 4	Tóxico, pode ser corrosivo, sensibilizante ou genotóxico e/ou muita alta atividade farmacológica	20 pontos
Classe 5	Extremamente tóxico, pode ser corrosivo, sensibilizante ou genotóxico e/ou extremamente alta atividade farmacológica	25 pontos

Determinação Dificuldade de Remoção

DIFICULDADE DE REMOÇÃO	PONTUAÇÃO
Fácil remoção	05
Média dificuldade de remoção	10
Difícil remoção	15

DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE CONCENTRAÇÃO

CONCENTRAÇÃO	PONTUAÇÃO
Maior concentração de ativo/substâncias na formulação	15
Menor concentração de ativo/substâncias na formulação/produto com concentração única	05

PRODUTOS COSMÉTICOS

PRODUTO	PONTUAÇÃO
Emulsões base aquosa	05
Shampoo	05
Enxaguatório bucal	05
Emulsões base oleosa	10

DETERMINAÇÃO DA FREQUENCIA DE PRODUÇÃO ANUAL

FREQUENCIA DE PRODUÇÃO	PONTUAÇÃO
Alta – (produzido acima de 5 lotes por ano)	15
Média - (produzido entre 3 – 5 lotes por ano)	10
Baixa - (produzido entre 1 – 2 lotes por ano)	05

Inspeção Visual

- Detecção de componentes num limite relativamente alto. Muitas drogas são visíveis entre 1-4 mcg/cm2
- Em todas as situações a inspeção visual deve ser utilizada.
- Pode ser utilizada como única opção em certas circunstâncias, mas o motivo deve ser claro, científico e documentado.

Vantagens do “Swab”

- Adaptável a várias superfícies; incluindo as de maior dificuldade
- Econômico;
- Área definida de amostragem;
- Aplicável a resíduos de ativos, detergentes e microbiológicos
- Avaliar a qualidade do mesmo

Desvantagens do “Swab”

- Uma técnica invasiva que pode introduzir fibras importante a qualidade;
- Resultado depende da técnica;
- O material pode inibir o recovery(recuperação) e a especificidade;
- Seleção dos locais de amostragem é crítica;
- Áreas grandes e de difícil acesso podem impossibilitar o swab.

Vantagens da “Rinsagem”

- Trata-se da rinsagem de uma determinada área com um volume conhecido de diluente.
- Não é o método preferido para validação de limpeza, mas é algumas vezes adequado para alguns tipos de equipamentos onde a amostragem por swab não é possível.
- O ativo deve ser solúvel no diluente.
- Fácil de amostrar;
- Depende menos da técnica que o swab;
- Aplicável para ativos, excipientes, agentes de limpeza;
- Maior superfície amostrada;
- Atinge áreas de difícil acesso.

Desvantagens da “Rinsagem”

- Não é possível verificar o local correspondente da contaminação;

Recuperação do swab

- É a quantidade de substância que o swab e o processo de preparação de amostra podem recuperar, quando a substância está presente como resíduo em uma superfície seca.
- Recomenda-se uma eficiência mínima de 50%.
- O ideal é uma eficiência superior a 70%.
- O processo de amostragem com swab pode ser específico para a substância, e de preferência deve ser validado.

Para iniciar os cálculos

- Relacione todos os produtos que passam no equipamento a ser validado
- Descreva a dose máxima e mínima (em mg) de cada substância ativa
- Coloque o tamanho do lote de cada produto (em Kg)
- Coloque a rota de produção de cada produto em cm^2
- Faça o cálculo do limite para cada um dos produtos subsequentes
- Selecione o mais crítico, ou seja, o de menor valor.

CÁLCULOS DE LIMITES

- De acordo com o Guia de Garantia da Qualidade – ANVISA
- NOEL **Not Observed Effect Level**

(Nível de Efeito Não Observado)

- NOEL (L1) = DL50 x Fator Empírico (70Kg OU 12 Kg)/2000

✓ DL50:Toxicidade, encontrada geralmente nas fichasde segurança

✓ 2000: Constante empírica

➢ Para determinação de *Cálculo do NOEL (Nível de Efeito Não Observado):* determina a concentração segura do total de resíduos, no caso, do agente de limpeza.

NOEL

- Nestes limites devemos considerar ainda, o volume do lote fabricado, anterior e posteriormente assim como a área do equipamento utilizado.
- Quando se considera a toxidade do produto, podemos ter como limite de aceitação a chamada *NOEL* (*non observable effective level*) que é calculada dividindo-se a dose ativa mais baixa do fármaco em questão por um fator de segurança, em geral 40, de acordo com o tamanho do lote.

CÁLCULOS DE LIMITES

- ***Determinando o limite no produto subsequente (LSP – Limit in Subsequent Product)***
- O ponto inicial para determinação do limite de aceitação é o quanto de resíduo de um produto poderá passar para o lote subsequente, após a limpeza de um determinado equipamento, sem que haja risco de contaminação a nível prejudicial para a saúde de um paciente.
- O equipamento deve estar visualmente limpo
- Qualquer princípio ativo pode estar presente no produto subsequente num nível máximo de 10 ppm
- Qualquer princípio ativo pode ter no máximo de 1/1000 ppm da **dose mínima diária (resíduo) dentro da dose máxima diária do produto subquente.**

CÁLCULOS DE LIMITES

2º – Qual a área a ser considerada no estudo?

Para este estudo, deve ser levado em consideração a área de superfície do equipamento em cm^2 que entra em contato diretamente com o produto.

Mas há um detalhe muito importante: para o cálculo deve ser utilizado não somente a área do equipamento em cm^2, e sim **toda a área da rota de produção**.

Resumindo: use o valor obtido (cm^2) na soma de todas as áreas de todos os equipamentos que entram em contato com o ativo de maior criticidade durante a etapa do processo de fabricação.

O estudo, levando em consideração a área total de superfície (rota), é importante para determinação de um limite residual baixo. Desta forma, o critério de aceitação do resíduo torna-se muito mais rígido.

CÁLCULOS DE LIMITES

L2 = L1 x TLPS x 1000/ASE

Onde:

L2: Limite máximo de contaminante permitido por área amostrada,superfície do equipamento (mcg/cm2);

L1: Limite máximo de contaminante permitido no lote subsequente (mcg/g);

TLPS: Tamanho de lote subseqüente (Kg);

1000: fator de conversão para mcg;

ASE: área total dos equipamentos da rota, em cm2;

Calcular o Limite por área de superfície

Qual limite deve ser usado?

O limite depende do LSP (*Limit in subsequent product)*, ou seja, deve ser levado em consideração o menor valor: 10 ppm ou o valor encontrado pelo do cálculo de LSP.

CÁLCULOS DE LIMITES

L3 = L2 x Área amostrada/Volume

Onde:

L2: Limite máximo de contaminante permitido por área amostrada,superfície do equipamento (mcg/cm2);

L3: Limite máximo de contaminante permitido na amostra analisada;

Área amostrada: área compartilhada com uso do gabarito em cm2, neste caso 25 cm2, para amostragens realizadas por contato direto (swab);

Volume: volume de solvente utilizado na recuperação do ativo ou agente de limpeza no swab em mL.

Estudos Complementares

- Estudo de tempo de equipamento sujo
- Realizado após o procedimento produtivo
- Mesmos pontos da validação de limpeza
- Verificação de contagem microbiológica / agente de limpeza

- Estudo de lotes em campanha
- Limpeza total ou parcial
- Seleção do número de lotes em campanha com base na programação de produção, histórico e necessidade da empresa
- Análise para contaminantes microbiológicos / agente de limpeza e ativo

Estudos Complementares

Estudo de tempo de equipamento limpo

Realizado após o procedimento de limpeza

Mesmos pontos da validação de limpeza

Verificação de contagem microbiológica / agente de limpeza

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

•RDC 48/2013 - www.anvisa.gov.br

•RDC 17/2010 – www.anvisa.gov.br

•Guias Validação de Limpeza Industria Farmoquimica– 31 de outubro de 2006. www.anvisa.gov.br

•ICH – Good manufacturing pratice guideline for active pharmaceutical ingredients – july, 23, 1999.

•RE 899 – 29 de maio de 2003. www.anvisa.gov.br

-EC Guideline for good drug manufacturing pratice.

•WHO – Techinical report series, nº937,2006, Annex 4, Appendix3. www.who.int

•D.A.LeBlanc, Equipament cleaning validation: microbial control issues. M.A. Cleaning Validation Technologies Journal.

•FDA – Guide to inspections of validation of cleaning processes. 2003.- M.C.McLaughlin A.S.Zisman – The Aqueous Cleaning Handbook, 2000.