



Guia de validação de limpeza

axiosbrasil.com.br

AVISO LEGAL:

Este catálogo foi traduzido pela equipe da Axios Brasil com o objetivo de auxiliar a comunidade brasileira. Não temos a intenção de utilizar este material para fins comerciais; nossa intenção é exclusivamente educativa e informativa.

A disponibilização deste material é gratuita e não envolve a coleta de dados pessoais. Estamos comprometidos em respeitar a privacidade dos nossos usuários e garantir o acesso livre e aberto à informação.

Por favor, esteja ciente de que este catálogo é fornecido "como está" e não oferecemos garantias quanto à sua precisão ou adequação para qualquer finalidade específica. Os usuários são encorajados a verificar as informações por conta própria e a tomar suas próprias decisões com base nelas.

Ao utilizar este catálogo, você concorda em isentar a Axios Brasil de qualquer responsabilidade por danos decorrentes do uso ou confiança nas informações aqui fornecidas.

Data de emissão: 29 de junho de 2021

A Health Canada é um departamento federal canadense responsável por auxiliar a população de seu país a manter e melhorar questões relacionadas à saúde.

Este órgão avalia a segurança de medicamentos e de muitos produtos de consumo, ajudam a melhorar a segurança dos alimentos e fornecem informações aos canadenses para ajudá-los a tomar decisões saudáveis. Eles também prestam serviços de saúde a população, trabalhando com suas províncias para garantir que o sistema de saúde atenda às necessidades dos canadenses.

Com o intuito de facilitar a interpretação do GUIA DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA da agência de saúde canadense (Health Canada), a Axios Brasil decidiu fazer a tradução deste documento para seus clientes. Estamos realizando esta atitude de boa fé e com as melhores das intenções, não temos interesse em nos apropriar de informações intelectuais. Reforçamos ainda que, entre qualquer dúvida ou ambiguidade na interpretação do texto realizado pela Axios, o documento original deverá ser SEMPRE mandatório, não nos responsabilizamos por qualquer erro de tradução.

Espero que aproveitem e que façam uma excelente leitura.

Sumário

1. Propósito	4
2. Âmbito	4
3. Introdução	5
4. Princípios	7
4.1 Sobre valores limite seguros	7
5. Aplicação dos princípios do QRM para controlar os riscos de contaminação cruzada	8
6. Plano diretor de validação de limpeza	9
7. Abordagem do ciclo de vida da validação de limpeza	10
7.1 Fase 1 – Projeto e desenvolvimento do processo de limpeza	12
7.1.1 Controle de processos de limpeza manual	14
7.1.2 Controle de processos automatizados de limpeza	14
7.2 Fase 2 – Qualificação do processo de limpeza	15
7.2.1 Liberação de equipamentos	17
7.3 Fase 3 – Monitoramento contínuo	17
7.3.1 Controle de mudanças e requalificação	19
7.3.2 Introdução de novos produtos em uma instalação	20
8. Métodos analíticos e de amostragem	20
9. Avaliação da limpeza	21
9.1 Inspeção visual	21
9.2 Amostragem de equipamentos	22
9.2.1 Amostragem direta de superfície (método swab/wipe)	22
9.2.2 Amostragem de enxágue	23

A seguir estão os dois tipos de ícones usados neste documento e a forma como eles devem ser entendidos:



IMPORTANTE: informações importantes ou preventivas para as pessoas saberem.



Informações complementares como citações e referências legais.

Sobre este documento

1. PROPÓSITO

Este documento destina-se a qualquer pessoa envolvida em atividades farmacêuticas, biológicas e radiofarmacêuticas de fabricação e embalagem de medicamentos vendidos no Canadá, incluindo:

- ➔ **indústria regulamentada**
- ➔ **inspetores e avaliadores**

Ele fornece orientação sobre validação de limpeza. Irá ajudá-lo a compreender e cumprir a Parte C, Divisão 2 da “Food and Drug Regulations” (os Regulamentos).

Este guia também tem como objetivo estabelecer consistência e uniformidade de inspeção em relação aos procedimentos de limpeza de equipamentos. Os princípios incorporados nas orientações internacionais foram levados em consideração na preparação deste documento.

2. ÂMBITO

Este guia aborda considerações e questões especiais ao validar procedimentos de limpeza para equipamentos usados para fabricar e embalar:

- ➔ **ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs);**
- ➔ **produtos farmacêuticos;**
- ➔ **radiofármacos;**
- ➔ **medicamentos biológicos;**
- ➔ **medicamentos veterinários.**

Abrange a validação da limpeza de equipamentos para:

- ➔ **a remoção de resíduos associados a produtos utilizados na produção anterior,**
- ➔ **como ingredientes ativos, decomposição ou subprodutos preocupantes, intermediários, resíduos de agentes de limpeza e agentes de processamento.**
- ➔ **o controle de potenciais contaminantes microbianos.**



Orientações adicionais sobre a validação de limpeza para certos medicamentos veterinários e medicamentos da Categoria IV podem ser encontradas nestes documentos de orientação da Health Canada:

- **Anexo 4** da Edição Atual das Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação - Medicamentos Veterinários (GUI-0012)
- **Anexo 7** do Guia de boas práticas de fabricação de medicamentos - Medicamentos isentos de prescrição selecionados (GUI-0066)



Embora este documento seja sobre validação de limpeza, as seguintes referências sobre impurezas do Conselho Internacional de Harmonização (ICH) também podem ser úteis:

- **ICH M7** - Avaliação e Controle de Impurezas Reativas de DNA (Mutagênicas) em Produtos Farmacêuticos para Limitar o Risco Potencial Carcinogênico
- **ICH Q3A** - Impurezas em novas substâncias medicamentosas
- **ICH Q3B** - Impurezas em novos medicamentos
- **ICH Q3C** - Impurezas: Diretriz para solventes residuais
- **ICH Q3D** - Diretriz para impurezas elementares

3. INTRODUÇÃO

Estas diretrizes interpretam os requisitos de boas práticas de fabricação (BPF) na Parte C, Divisão 2 dos Regulamentos. Eles foram desenvolvidos pela Health Canada em consulta com as partes interessadas.

Documentos de orientação como este destinam-se a ajudar os profissionais da indústria e da saúde a compreender como cumprir os regulamentos. Eles também fornecem orientação ao pessoal da Health Canada, para que as regras sejam aplicadas de forma justa, consistente e eficaz em todo o Canadá.

A Health Canada inspeciona os estabelecimentos para avaliar sua conformidade com a Lei de Alimentos e Medicamentos (Food and Drugs Act, a Lei) e regulamentos associados. Quando a Health Canada realizar uma inspeção, os inspetores usarão este documento como um guia para avaliar a conformidade do local com os requisitos de BPF no que diz respeito à limpeza de equipamentos.

Estas diretrizes não são a única maneira pela qual as regulamentações de BPF podem ser interpretadas e não se destinam a cobrir todos os casos possíveis. Outras formas de cumprir os regulamentos de BPF serão consideradas com justificativa científica adequada. Além disso, à medida que surgem novas tecnologias, podem ser necessárias abordagens diferentes. Este documento baseia-se em outras orientações internacionais ver Referências

Os documentos de orientação são administrativos e não têm força de lei. Por causa disso, eles permitem flexibilidade na abordagem. Use este guia para ajudá-lo a desenvolver abordagens específicas que atendam às suas necessidades exclusivas.

Orientação

4. PRINCÍPIOS

A validação da limpeza é realizada para garantir que o processo de limpeza do equipamento reduzirá consistentemente a possibilidade de contaminação cruzada por arraste em um processo de fabricação de medicamentos. Ele fornece evidências documentadas de que um processo de limpeza aprovado removerá de forma reprodutível produtos anteriores, subprodutos preocupantes ou resíduos de agentes de limpeza que possam permanecer no equipamento abaixo dos limites cientificamente estabelecidos. Esses limites são calculados com base em valores limite seguros, determinados por avaliação toxicológica.

Todos os processos de limpeza de equipamentos que entram em contato com produtos devem ser validados de acordo com os princípios de Gestão de Risco de Qualidade (Quality Risk Management (QRM), sigla em Inglês). Deve-se considerar também as partes sem contato das quais o produto pode migrar. Estas devem basear-se no risco.

Ações de remediação devem ser implementadas quando um processo de limpeza não é capaz de produzir consistentemente resultados adequados. Exemplos de ações de remediação incluem procedimentos de limpeza melhorados e dedicação de equipamentos/instalações. Falhas contínuas de limpeza e/ou testes até a limpeza (ou seja, limpeza e testes contínuos até que resultados aceitáveis sejam alcançados) não são aceitáveis.

Também é importante demonstrar que as instalações e os equipamentos foram concebidos, limpos e utilizados de forma a evitar a contaminação microbiana dos produtos.

4.1 SOBRE VALORES LIMITE SEGUROS

É intenção da Health Canada alinhar-se com as orientações adotadas em 1º de julho de 2018 pelo Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), em Inglês) sobre o uso de avaliação toxicológica na definição de Limites de Exposição Baseados na Saúde (Health Based Exposure Limits (HBEL), em inglês). Com esta abordagem, uma avaliação de todos os dados farmacológicos e toxicológicos deve ser realizada por uma pessoa qualificada para determinar um valor limite diário seguro, como a Exposição Diária Permissível (Permissible Daily Exposure (PDE), em inglês) ou o Limiar de Preocupação Toxicológica (Threshold of Toxicological Concern (TTC), em Inglês).



A PDE representa uma dose específica de uma substância que provavelmente não causará um efeito adverso se um indivíduo for exposto a esta dose ou abaixo dela todos os dias durante toda a vida.

O TTC representa o nível de exposição a impurezas genotóxicas, associado a um risco teórico de câncer de 1 câncer adicional em 100.000 pacientes quando expostos ao longo da vida.

As definições são da PIC/S Diretriz sobre limites de exposição - Diretriz sobre o estabelecimento de limites de exposição baseados na saúde para uso na identificação de riscos na fabricação de diferentes medicamentos em instalações compartilhadas (PI 046-1)

Informações adicionais podem ser encontradas no seguinte documento de perguntas e respostas publicado pelo PIC/S:

Perguntas e respostas sobre a implementação da prevenção da contaminação cruzada na produção com base no risco e "Diretriz sobre a definição de limites de exposição baseados na saúde para utilização na identificação de riscos no fabrico de diferentes medicamentos em instalações partilhadas" (PI 053-1).

O HBEL, assim como o PDE ou o TTC, pode ser usado na identificação de riscos e na justificativa dos limites máximos de transferência segura para o próximo produto. Outras abordagens para determinar os limites de exposição com base na saúde podem ser consideradas aceitáveis de acordo com os princípios do QRM e se forem cientificamente justificadas.

Deve-se notar que a Diretriz PIC/S também afirma que a PDE e a ADE (Exposição Diária Permitida. Allowable Daily Exposure, em Inglês) são efetivamente sinônimos.

5. APLICAÇÃO DOS PRINCÍPIOS DO QRM PARA CONTROLAR OS RISCOS DE CONTAMINAÇÃO CRUZADA

Você tem a obrigação de prevenir a contaminação cruzada de medicamentos. Isto é possível através do desenvolvimento de uma estratégia de controle de contaminação, que incluirá a concepção e estabelecimento de controles apropriados das instalações, equipamentos e todos os processos associados. Deve-se reconhecer que a limpeza do equipamento é apenas uma das muitas medidas que devem ser tomadas para controlar o risco de contaminação cruzada numa instalação multiproduto ou em equipamento proposto para ser partilhado.

1. As ações devem ser tomadas em um nível proporcional aos riscos identificados, por exemplo: é necessário maior controle para produtos com HBELs mais baixos.

2. Todas as fontes potenciais de contaminação cruzada devem ser avaliadas através de um processo de QRM documentado. O processo QRM deve avaliar os riscos com base no conhecimento e avaliação científica e determinar medidas que podem ser tomadas para reduzir esses riscos.
3. O resultado do processo QRM deve ser a base para determinar a extensão das medidas técnicas e organizacionais necessárias para controlar os riscos de contaminação cruzada. Consulte os Apêndices deste documento para obter uma lista de medidas técnicas e operacionais a serem consideradas.
4. As medidas para prevenir a contaminação cruzada e a sua eficácia devem ser revistas periodicamente de acordo com procedimentos estabelecidos.
5. Se o processo QRM confirmar que o medicamento pode ser produzido com segurança em equipamentos compartilhados, valide quaisquer processos de limpeza de equipamentos a serem usados.



Informações adicionais sobre QRM podem ser encontradas em ICH Q9 - Quality Risk Management e ASTM E3106 - 18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk Cleaning Process Development and Validation.

6. PLANO DIRETOR DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Você deve manter um Plano Diretor de Validação de Limpeza (ou documento equivalente) para descrever as políticas gerais de validação de limpeza em seu local.

1. Os produtos e equipamentos podem ser agrupados de acordo com os princípios do QRM:
 - a. Você pode optar por realizar estudos de validação de limpeza em todos os produtos da instalação ou apenas nos produtos de maior risco (a abordagem da família de produtos). Você deve estipular e justificar, conforme necessário, qual abordagem está sendo utilizada no Plano Diretor de Validação de Limpeza. Se uma abordagem de maior risco estiver sendo usada, você deve documentar:
 - ➔ **a metodologia/justificativa científica utilizada na determinação dos produtos de maior risco.**
 - ➔ **os produtos reais de maior risco, incluindo uma lista de todos os produtos considerados representados pelos produtos de maior risco identificados.**



Exemplos de fatores que podem ser incluídos na avaliação dos produtos de maior risco incluem:

- **HBEL do resíduo**
- **dificuldade na limpeza ou capacidade de limpeza do produto**
- **solubilidade de resíduos em agentes de limpeza e solventes de limpeza**
- **características físicas do produto, substância activa ou excipientes**
- **experiência passada (por exemplo, durante o desenvolvimento e com produtos similares).**

Deve-se notar que pode haver vários produtos de maior risco. Por exemplo, um produto insolúvel com um valor HBEL elevado pode ser o produto mais difícil de limpar, mas não necessariamente o pior cenário, em comparação com um produto parcialmente solúvel com um valor HBEL baixo.

b. Você pode optar por realizar estudos de validação de limpeza para todos os equipamentos ou agrupar equipamentos similares, como equipamentos “iguais”. Uma abordagem representativa só é adequada se o equipamento for equivalente em termos de tamanho, design, função, procedimento de limpeza e facilidade de limpeza. Caso existam diferenças nos equipamentos, a proposta de agrupá-los deverá ser baseada em dados. Se uma abordagem de agrupamento de equipamentos estiver sendo usada, você deverá documentar:

- ➔ **a abordagem/justificativa científica pela qual os equipamentos foram agrupados**
- ➔ **a listagem de todos os equipamentos de cada grupo, identificando os equipamentos de cada grupo considerados de maior risco, com a devida justificativa.**

2. Todos os processos de limpeza devem ser equivalentes, se os estudos de validação de limpeza forem conduzidos seguindo uma abordagem de agrupamento de produtos e/ou equipamentos no maior risco.

7. ABORDAGEM DO CICLO DE VIDA DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

A validação, numa abordagem de ciclo de vida, envolve a recolha e avaliação de dados ao longo do ciclo de vida do produto. Os aprendizados de cada fase são fundamentais para garantir que os controles apropriados sejam estabelecidos.

Consulte a seção 7.2: Fase 2 - Qualificação do processo de limpeza para obter informações adicionais.

Para a validação da limpeza, a abordagem do ciclo de vida normalmente envolve as seguintes fases:

Fase 1 - Desenho e desenvolvimento do processo de limpeza: desenvolver procedimentos de limpeza eficazes de forma controlada e documentada antes da implementação.

Fase 2 - Qualificação do processo de limpeza: avaliar os processos de limpeza: para garantir que sejam eficazes e reproduzíveis. Os estudos de qualificação do processo de limpeza envolvem a realização de avaliações de verificação de limpeza por um número predeterminado de vezes sob condições específicas.

Fase 3 - Monitoramento contínuo: garantir que os procedimentos de limpeza permaneçam eficazes e controlados por meio de um programa de monitoramento contínuo.

É importante diferenciar três termos importantes no que diz respeito ao seu enquadramento na abordagem geral do ciclo de vida da limpeza.

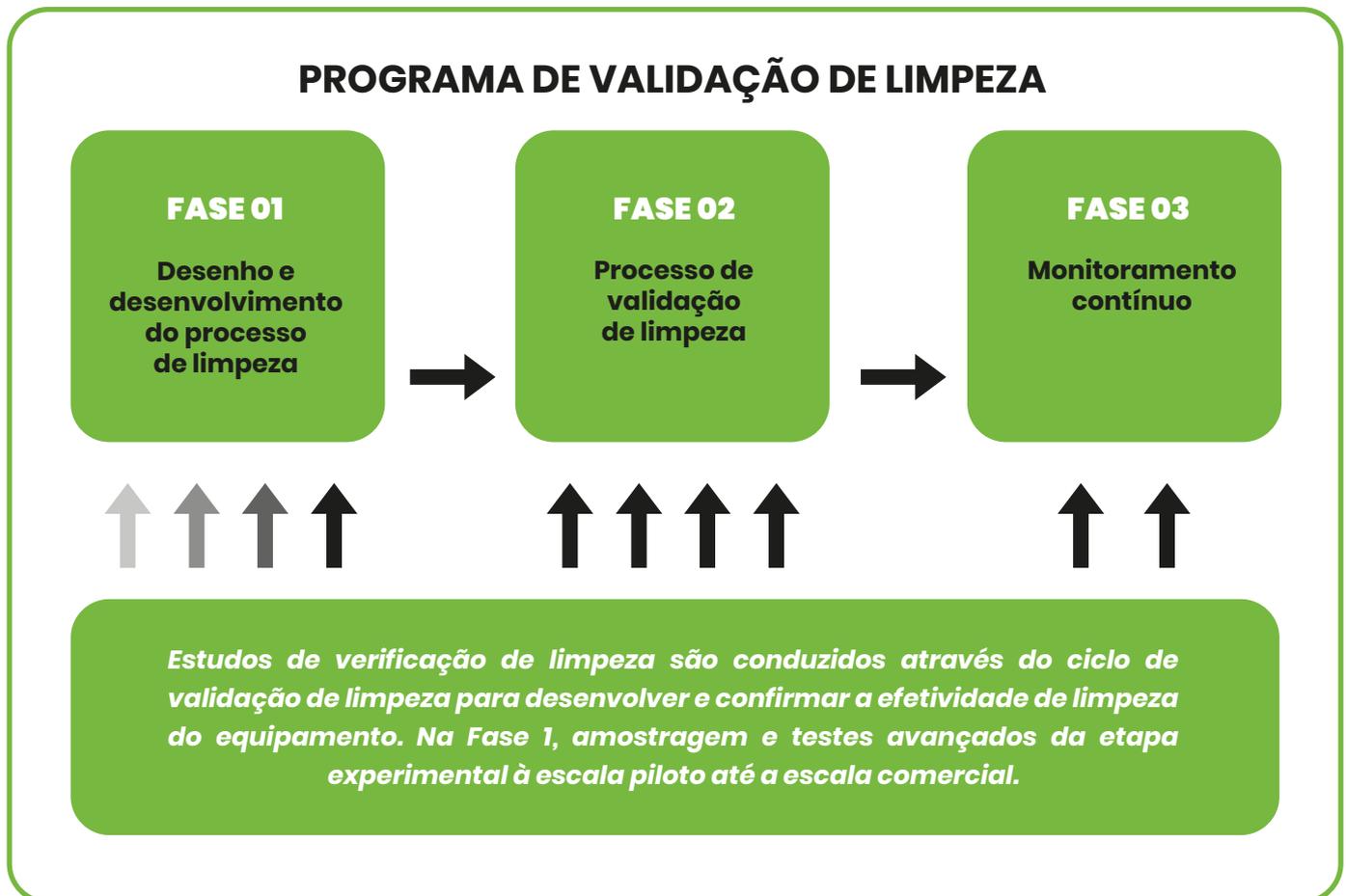
A **verificação de limpeza** refere-se à recolha de provas através de um método analítico apropriado, após cada lote/campanha, para mostrar que os resíduos preocupantes foram reduzidos abaixo dos limites de transferência predefinidos, derivados de níveis de segurança cientificamente estabelecidos.

A verificação de limpeza refere-se a um exercício ou estudo individual de limpeza e amostragem, para avaliar a limpeza do equipamento, e é usada em toda a abordagem do ciclo de vida. Os estudos de verificação de limpeza devem ser conduzidos de acordo com um procedimento ou protocolo de limpeza estabelecido. Os requisitos de amostragem durante um estudo de verificação de limpeza devem ser, no mínimo, equivalentes aos da fase de qualificação do processo de limpeza.

A **qualificação do processo de limpeza** refere-se a uma fase definida dentro do ciclo de vida de validação da limpeza, que demonstra que o processo de limpeza é robusto e reproduzível. Normalmente será composta por múltiplas execuções/estudos de verificação de limpeza para todos os equipamentos envolvidos no estudo de qualificação do processo de limpeza.

A **validação de limpeza** refere-se ao programa de validação global, desde a fase de desenvolvimento até à fase de monitorização contínua. O programa de validação de limpeza é composto por procedimentos de limpeza adequadamente controlados e com dados suficientes para demonstrar a sua eficácia.

Figura 1 – Visão geral do programa de validação de limpeza



7.1 FASE 1 – PROJETO E DESENVOLVIMENTO DO PROCESSO DE LIMPEZA

Os procedimentos de limpeza devem ser desenvolvidos de forma controlada, de acordo com os princípios e ferramentas de QRM, para garantir que eles sejam eficazes e reprodutíveis. Os fatores que podem influenciar a eficácia da limpeza devem ser identificados e controlados.

1. É necessário aplicar esforços e recursos adequados ao conceber e desenvolver processos de limpeza. Isto pode incluir ensaios em laboratório, ensaios de bancada ou em escala piloto, até ensaios em escala comercial.
2. É importante que questões potenciais que possam impactar a eficácia e a reprodutibilidade dos processos de limpeza sejam consideradas ao desenvolver processos de limpeza novos ou revisados. Os itens a serem considerados incluem:

a) Compreender as propriedades químicas e físicas dos ativos, excipientes e subprodutos ou degradantes. Este conhecimento é necessário para ajudar a determinar quais agentes de limpeza, solventes e parâmetros do processo de limpeza seriam os mais apropriados. Deve-se notar que subprodutos também podem ser criados através da interação com agentes de limpeza e solventes.

b) Revisar o projeto do equipamento. Considerar desenhos de engenharia, experiência dos profissionais de manutenção e limpeza, exame de equipamentos desmontados no estado limpo e sujo, para estabelecer áreas de risco de acúmulo ou migração de resíduos. Preste atenção aos materiais de construção das peças dos equipamentos, suas superfícies e avalie as diferenças que esses substratos apresentam na remoção de resíduos. Todos os locais de amostragem devem ser devidamente justificados. Esta é uma consideração importante durante a expansão do produto, uma vez que o tamanho e o design do equipamento devem ser avaliados.

c) Avaliar qualquer risco de contaminação por endotoxinas ou proliferação microbiana em produtos suscetíveis através de materiais recebidos, uso, manuseio, tempos de espera e armazenamento. Avalie se são necessárias etapas adicionais de desinfecção ou controle de endotoxinas após o armazenamento do equipamento, quando apropriado.

d) Determinar se qualquer variação nas matérias-primas pode afetar a facilidade de limpeza.

e) Examinar o ambiente em que se pretende realizar a limpeza. Certifique-se de que as instalações e os controles ambientais adequados estejam em vigor para facilitar a limpeza necessária, o tempo de contato e a secagem, e para evitar qualquer potencial contaminação cruzada.

3. Todos os elementos, parâmetros e controles do processo de limpeza, como agentes de limpeza, solventes, parâmetros críticos de limpeza (tempo, temperatura, pressões e ações como lavagem, imersão, circulação ou reflexo) devem ser cientificamente estabelecidos. Podem ser necessários testes de proficiência específicos. O objetivo é identificar parâmetros críticos de limpeza e compreender o impacto da variabilidade de tais parâmetros no desempenho da limpeza.

4. Documente os aprendizados durante o desenvolvimento do processo de limpeza, para garantir a transferência de conhecimento e utilizá-los para construir um procedimento de limpeza detalhado. Utilize ferramentas de avaliação de riscos para identificar quaisquer riscos potenciais em relação ao procedimento de limpeza e fazer os ajustes necessários.

5. Você deve ter certeza de que os procedimentos de limpeza serão eficazes e reproduzíveis em equipamentos em escala real/comercial. A(s) verificação(ões) de limpeza podem ser feitas em equipamentos em escala real, como a última etapa do projeto e desenvolvimento do processo de limpeza, para garantir a compreensão da eficácia do processo de limpeza proposto. Consulte 7.2.1 “Liberação de equipamentos”, para orientação sobre liberação de equipamentos comerciais usados para estudos de verificação de limpeza.

6. O resultado desse projeto e do desenvolvimento do processo de limpeza deve ser um processo de limpeza definido que seja reproduzível e eficaz.

7.1.1 CONTROLE DE PROCESSOS DE LIMPEZA MANUAL

Garantir a consistência do operador é um dos maiores desafios em um programa de limpeza manual. A avaliação do QRM deve identificar claramente as etapas necessárias para garantir a consistência na forma como os procedimentos são conduzidos, e o resultado geral do processo de validação de limpeza.

Certifique-se de que os procedimentos de limpeza manual sejam executados de forma consistente, fazendo o seguinte:

1. Tenha instruções adequadamente detalhadas e estabeleça a faixa/valor dos parâmetros críticos dos processo:

- ➔ **instruções detalhadas de desmontagem**
- ➔ **sequência das etapas de limpeza**
- ➔ **agente de limpeza a ser utilizado e sua concentração**
- ➔ **meios de aplicação do agente de limpeza** (por exemplo, imersão ou esfregação)
- ➔ **tempo de contato**
- ➔ **temperatura das soluções de limpeza ou enxágues**
- ➔ **técnicas de enxágue** (ou seja, pré-enxágue, imersão, enxágue, tempos e pressões)
- ➔ **método de secagem**

2. Estabelecer e manter programas de treinamento de operadores, que podem incluir requisitos de certificação baseados em risco. Não é aceitável justificar repetidamente as falhas de limpeza com base em técnicas de limpeza inadequadas, tais como erros do operador, pois isso indica um controle inadequado.

3. Garantir que os procedimentos de limpeza e os parâmetros críticos sejam adequadamente documentados e verificados, quando apropriado. Os registros devem ser suficientemente detalhados para confirmar a conclusão das principais etapas do processo de limpeza.

4. Verifique se são utilizados dispositivos de medição calibrados (tais como temporizadores, sondas de temperatura, bombas dosadoras e medidores de vazão), se necessário.

7.1.2 CONTROLE DE PROCESSOS AUTOMATIZADOS DE LIMPEZA

Controle equipamentos de limpeza automatizados e proceda da seguinte forma:

1. Tenha procedimentos adequadamente detalhados que descrevem o processo de limpeza automatizado, controles e requisitos, como preparação ou desmontagem de equipamentos e padrões de carregamento.
2. Qualifique o equipamento utilizado para a limpeza, e verifique se todas as áreas de superfície de contato do produto estão adequadamente em contato com os agentes de limpeza/enxágue.
3. Garanta que programas apropriados de calibração e manutenção sejam estabelecidos e mantidos.
4. Defina sequências de limpeza incluindo todas as temperaturas, concentrações, aberturas de válvulas, taxas de pulverização, pressões e volumes. Também é importante garantir que as sequências de limpeza controladas por receitas automatizadas sejam adequadamente protegidas contra alterações não aprovadas ou não controladas.
5. Monitore pontos e parâmetros críticos de controle com sensores e alarmes apropriados, para garantir que o processo seja minuciosamente controlado. Os alarmes críticos devem ser identificados e verificados regularmente. Os procedimentos devem descrever as medidas a serem tomadas em resposta a tais alarmes.
6. Garanta que as sequências e dados de limpeza, incluindo alarmes, sejam adequadamente controlados e revisados.

7.2 FASE 2 – QUALIFICAÇÃO DO PROCESSO DE LIMPEZA

1. Você poderá iniciar um estudo de qualificação do processo de limpeza assim que possuir um processo de limpeza totalmente definido. Isso pode ocorrer antes do início da produção comercial caso o equipamento, o tamanho dos lotes e os parâmetros de formulação/operação não estiverem sujeitos a alterações. O estudo de qualificação do processo de limpeza normalmente é iniciado quando a produção comercial é iniciada.
2. Realizar estudos de qualificação do processo de limpeza para todos os produtos, ou para os produtos de maior risco, se for utilizada uma abordagem de família de produtos.
3. Utilizar os princípios do QRM para determinar a extensão e o escopo dos requisitos de qualificação do processo de limpeza.

a. Determine o número de limpezas a serem avaliadas usando uma avaliação de risco documentada. Embora uma avaliação de três limpezas seja há muito tempo a norma do setor, sua avaliação de risco pode resultar em uma recomendação para avaliar um número diferente de limpezas.

b. Embora os testes de desafio de maior risco devam ser avaliados durante a fase de Projeto do processo de limpeza, pode ser apropriado verificar os limites críticos dos parâmetros do processo durante os estudos de qualificação. Exemplos de testes de desafio podem incluir tempo mínimo de contato com detergente, temperaturas mínimas ou máximas e tempo/volume/pressão mínimos de enxágue. O teste de desafio de maior risco é de particular importância quando são empregados sistemas de limpeza manual.

c. A variabilidade do operador também deve ser avaliada, especialmente quando são utilizados processos de limpeza manuais.

4. Documente os requisitos de qualificação do processo de limpeza em um protocolo. O protocolo deve incluir:

a. objetivo e escopo do exercício de qualificação de limpeza;

b. responsabilidades pela realização e aprovação do estudo de qualificação;

c. descrição do equipamento a ser utilizado para o processo e para limpeza;

d. referências e descrições dos procedimentos e parâmetros de limpeza a serem utilizados, com uma descrição de todos os parâmetros críticos;

e. quaisquer desafios de maior risco a serem avaliados no estudo;

f. o número de ciclos de limpeza a serem realizados;

g. procedimentos de amostragem;

- h. locais de amostragem claramente definidos, com justificativa para sua seleção;
- i. métodos analíticos validados, que sejam apropriados para os limites de resíduos avaliados, e dados sobre estudos de recuperação
- j. os critérios de aceitação, incluindo a justificativa para estabelecer os limites específicos.

Nota – A justificativa e os dados para apoiar as abordagens adotadas podem estar contidos em outros documentos aos quais o protocolo possa se referir.

5. Certifique-se de ter dados que demonstrem que as seguintes variáveis não afetam a eficácia da limpeza:

- a. O período de tempo entre a conclusão da fabricação e o início da limpeza (tempo de espera sujo).
- b. O número máximo de lotes do mesmo produto que podem ser fabricados antes da limpeza completa, especificando a duração máxima da campanha em dias e/ou número de lotes.

6. Investigue qualquer falha de limpeza de acordo com os requisitos do sistema de qualidade.

7. Elabore um relatório final de qualificação. As conclusões deste relatório devem indicar se o processo de limpeza foi qualificado com sucesso.

7.2.1 LIBERAÇÃO DE EQUIPAMENTOS

É aceitável levar algum tempo para se chegar ao número necessário de verificações de limpeza durante a fase de qualificação. Além disso, já se deve prever que o equipamento de grande escala, utilizado para a produção de mais de um produto, terá de, regularmente, ser utilizado para estudos de verificação de limpeza durante a fase de concepção e desenvolvimento, e quando se introduzem novos produtos numa instalação. Os princípios QRM devem ser usados para determinar se a liberação de equipamentos para fabricação de outros produtos comerciais é aceitável, antes de que a fase de qualificação de limpeza seja concluída. Os dados do(s) estudo(s) de verificação devem ser revisados e determinados como suficientes para apoiar a liberação do equipamento. O risco de falhas subsequentes durante as execuções de verificação de limpeza deve ser levado em consideração.

7.3 FASE 3 – MONITORAMENTO CONTÍNUO

1. Estabeleça requisitos de monitoramento contínuo após a conclusão da fase de qualificação do processo de limpeza, para demonstrar que o processo permanece sob controle.
2. O Monitoramento contínuo pode incluir uma série de atividades diferentes, tais como:
 - a) análise de dados (como de dados gerados a partir de processos automatizados)
 - b) estudos adicionais de verificação de limpeza
 - c) análise de amostra de enxágue
3. A quantidade e a natureza dos requisitos de monitoramento contínuo e a frequência com que se propõe a realização de avaliações adicionais de verificação de limpeza devem ser determinadas pelos princípios do QRM. Atividades como a análise de amostras de enxágue podem ser usadas para ajudar a monitorar o programa e fornecer dados que indiquem que ele permanece sob controle. A verificação de limpeza normalmente fornece uma análise mais aprofundada do desempenho do processo de limpeza. Por exemplo: atividades como o monitoramento do enxágue não eliminam a necessidade de realizar avaliações periódicas de verificação de limpeza.
4. As áreas de especial preocupação, em termos de monitoramento contínuo, incluem:
 - a) produtos com valores de exposição baixos, que geralmente são produtos mais perigosos;
 - b) produtos para os quais a inspeção visual não pode ser usada para estimar a limpeza do equipamento, ou seja em que os níveis de resíduos não possam ser detectados visualmente;
 - c) equipamentos e produtos com histórico de falhas ou resultados de testes altamente variáveis durante testes de verificação e qualificação;
 - d) processos de limpeza manual;
 - e) locais ou superfícies de difícil acesso ou limpeza;
 - f) equipamentos que não podem ser inspecionados visualmente de forma adequada.

5. Devem ser tomadas medidas adequadas e oportunas se houver quaisquer sinais de que os processos de limpeza não são controlados de forma adequada. A evidência de controle inadequado pode surgir através de:

- a) avaliação estatística de dados gerados através de verificações de limpeza e/ou quaisquer dados gerados a partir do próprio processo de limpeza de rotina.
- b) revisão dos indicadores tradicionais de qualidade como reclamações, desvios e falhas laboratoriais.

6. Os dados do processo de limpeza e os indicadores de qualidade devem ser revisados regularmente para detectar quaisquer tendências ou falhas que possam indicar a necessidade de uma revisão de medidas técnicas ou operacionais.

7.3.1 CONTROLE DE MUDANÇAS E REQUALIFICAÇÃO

1. Garantir que exista um sistema de controle de alterações, para avaliar e documentar todas as alterações que possam impactar o processo de limpeza. A revisão deve incluir a consideração de se o procedimento de limpeza deve ser desenvolvido e/ou requalificado.

2. As alterações que podem potencialmente impactar a qualificação/validação do processo de limpeza incluem:

- a. Novos Produtos;
- b. mudanças no processo de limpeza;
- c. mudanças na formulação e/ou processo de produtos;
- d. alterações na matéria-prima (por exemplo, alteração no perfil de impurezas ou nas propriedades físicas);
- e. novos agentes de limpeza e/ou alterações na formulação do agente de limpeza;
- f. mudanças significativas de equipamento ou novos equipamentos;
- g. alterações no tamanho do lote ou na duração da campanha;
- h. mudanças nos procedimentos analíticos, métodos de amostragem, ou materiais;
- i. alterações nos limites de limpeza, que podem acontecer mediante revisão periódica dos dados que formam a base dos limites de exposição.



Nota: a instalação de equipamentos usados, tais como equipamentos provenientes de outros locais, pode representar desafios especiais em termos de garantir que a limpeza de tais equipamentos seja avaliada adequadamente antes do uso. Isto deve ser considerado de acordo com os princípios do QRM.

7.3.2 INTRODUÇÃO DE NOVOS PRODUTOS EM UMA INSTALAÇÃO

Todas as introduções de novos produtos devem ser revisadas através do processo QRM e do controle de mudanças para determinar se os controles técnicos e organizacionais existentes são suficientes ou precisam ser modificados. Considere o seguinte:

- ➔ **O tempo de exposição do novo produto e avaliar a adequação do produto para suas instalações e se são necessárias instalações/equipamentos dedicados ou outros controles adicionais.**
- ➔ **A facilidade de limpeza do equipamento usado para fabricar o novo produto, se o novo produto for um produto de maior risco. Em seguida, determine se os processos de limpeza existentes são adequados ou se é necessário um processo novo ou revisado. Se for necessário desenvolvimento adicional do processo de limpeza, consulte a 7.1 Fase 1 - “Projeto e desenvolvimento do processo de limpeza”.**
- ➔ **Qualquer novo equipamento e/ou modificação de equipamento que possa afetar a facilidade de limpeza.**

Os estudos de verificação serão, normalmente, realizados em equipamentos comerciais para demonstrar que o equipamento foi adequadamente limpo após a produção do novo produto (desenvolvimento, transferência de tecnologia ou lotes de ensaios clínicos).

8. MÉTODOS ANALÍTICOS E DE AMOSTRAGEM

1. Validar os métodos analíticos usados para medir resíduos e contaminantes em equipamentos (por exemplo: resíduos da produção, ou de degradantes, ou de agente de limpeza).



Consulte [Q2 Validação de Procedimentos Analíticos: Texto e Metodologia](#) para obter informações gerais sobre como validar métodos analíticos.

2. Determinar os limites de quantificação e detecção para garantir que a sensibilidade do método analítico seja adequada aos níveis de resíduos em consideração. Também poderá ser necessário avaliar se a seletividade do método analítico precisa ser estabelecida em relação a potenciais degradantes, como aqueles formados durante o processo de limpeza.

3. Realizar estudos de recuperação para todos os métodos de amostragem utilizados com métodos analíticos:

- a. Garantir que o método de amostragem utilizado no laboratório seja equivalente ao método utilizado na fabricação.
- b. Realizar estudos de recuperação para todos os materiais de construção, aplicáveis, em contato com produtos a serem amostrados no equipamento.
- c. Estabelecer percentual de recuperação para cada superfície/material de construção e utilizá-lo no cálculo de contaminantes residuais.
- d. A recuperação baixa ou a variação de concentrações padrão de resíduos durante os estudos de recuperação pode não ser aceitável, pois é indicativa de uma técnica de amostragem ou extração inadequada.



Estudos de recuperação demonstram que os métodos analíticos e de amostragem costumam medir adequadamente os resíduos que podem estar presentes nas superfícies dos equipamentos. Tais estudos são realizados adicionando provas com o resíduo em consideração em níveis baixos, representativos de quantidades após a limpeza e, em seguida, amostrando o resíduo de acordo com o método aplicável. Os resultados do teste devem ser comparados com a quantidade real marcada no cupom.

4. Podem ser utilizados métodos analíticos não específicos, por exemplo carbono orgânico total (TOC) e condutividade, com a devida justificação. Nesses casos, você deve estabelecer a eficácia do seu método não específico para detectar o resíduo alvo. Você deve assumir que o resultado do teste se deve inteiramente ao resíduo alvo em tais casos. Você ainda deve demonstrar que o método proporcionará uma recuperação adequada e reproduzível.

9. AVALIAÇÃO DA LIMPEZA

9.1 INSPEÇÃO VISUAL

A inspeção visual é um método qualitativo de avaliação da limpeza do equipamento e envolve a verificação de que o equipamento está livre de resíduos visíveis e materiais estranhos, antes da troca do produto. Também é útil para detectar danos ou desgastes no equipamento, o que pode dificultar a limpeza. Este é um elemento importante de todo processo de limpeza, seja feito durante estudos de qualificação de limpeza ou durante a produção de rotina.

1. Realize inspeções visuais após todas as limpezas e antes de realizar qualquer verificação de limpeza/qualificação/atividades de amostragem de monitoramento contínuo. Documente os resultados.

2. Estabeleça procedimentos detalhando como as inspeções visuais serão realizadas. Inclua instruções claras com relação a:

- ➔ **garantir que o equipamento esteja seco;**
- ➔ **instruções de desmontagem;**
- ➔ **uso de uma fonte de luz apropriada e garantia de condições de iluminação adequadas;**
- ➔ **como avaliar áreas difíceis, tais como a parte inferior das lâminas de mistura.**

3. Certifique-se de que a inspeção visual seja realizada apenas por pessoal treinado. Para produtos mais perigosos, tenha em vigor um programa para demonstrar a capacidade do pessoal de inspeção visual de detectar resíduos.

4. A confiança nas inspeções visuais como único meio de verificação de rotina e liberação de equipamentos deve ser baseada em uma avaliação QRM. Podem ser necessários estudos comprobatórios para determinar os limites de inspeção visual de diferentes produtos em diferentes superfícies. Isto é particularmente preocupante para produtos com um tempo de exposição menor.

5. Investigue quaisquer falhas de inspeção visual através do sistema de qualidade aplicável. As falhas na inspeção visual devem ser raras quando um processo de limpeza foi validado e podem ser indicativas de um processo de limpeza inadequadamente controlado.

9.2 AMOSTRAGEM DE EQUIPAMENTOS

A amostragem do equipamento é, em geral, conduzida por meio de amostragem direta de superfície (método com swab), amostragem por enxágue ou uma combinação dos dois.

9.2.1 AMOSTRAGEM DIRETA DE SUPERFÍCIE (MÉTODO COM SWAB)

A amostragem por esfregação envolve limpar a superfície do equipamento com um material específico umedecido com solvente para recuperar resíduos da superfície.

1. Realizar amostragem de contato/limpeza nas áreas determinadas durante a avaliação de risco e especificamente nas áreas identificadas como mais difíceis de limpar. Além disso, considere colher amostras representativas de grandes superfícies. Especifique claramente as áreas mais difíceis de limpar nos protocolos relevantes. A escolha dos locais de amostragem deve ser justificada com dados de apoio apropriados.

2. Considere o seguinte ao determinar as áreas mais difíceis de limpar:

- a. acessibilidade
- b. geometria do equipamento
- c. potencial de acumulação de resíduos
- d. material de construção

3. Especifique o material a ser usado para esfregar e o meio de amostragem ou solvente.

4. Garantir que o equipamento de produção seja amostrado da mesma forma que durante os estudos de recuperação no laboratório. As medidas para garantir a consistência podem incluir:

- ➔ **procedimentos detalhados;**
- ➔ **qualificação/certificação do pessoal de amostragem para demonstrar recuperação adequada;**
- ➔ **treinamento no trabalho e supervisão do pessoal de limpeza durante a limpeza de equipamentos de fabricação.**

9.2.2 AMOSTRAGEM DE ENXÁGUE

A amostragem de enxágue consiste no enxágue das superfícies relevantes do equipamento com uma quantidade definida de um solvente específico para remover resíduos. Meça os níveis de resíduos no líquido de enxágue. As amostras de enxágue permitem a amostragem de uma superfície grande, e de sistemas que são inacessíveis ou que não podem ser desmontados rotineiramente.

9.2.3 AMOSTRAGEM DE PLACEBO

A amostragem placebo é outra alternativa que pode ser usada para avaliar a eficácia da limpeza. A amostragem de placebo consiste no processamento de um lote de placebo após a conclusão das atividades de limpeza e, em seguida, a análise do placebo em busca de vestígios do produto anterior. Tais avaliações são normalmente realizadas para complementar estudos de swab e/ou enxágue.

10. ESTABELECENDO LIMITES

A quantidade de resíduo permitida no equipamento e/ou linha de processo após a limpeza é chamada de limite máximo de transporte seguro. Este limite é determinado ao se calcular a quantidade da substância ativa do primeiro produto produzido que pode ser transportada, com segurança, para o segundo produto (após a limpeza), de modo que a dose diária máxima do segundo produto não contenha mais do que o limite de exposição do primeiro produto. Quando você leva em conta a área de superfície do equipamento e quaisquer outras considerações de segurança, os limites preliminares de amostragem ou enxágue podem ser calculados. Os limites de limpeza final escolhidos não deverão ultrapassar este valor.

1. Utilizar princípios de gestão de risco ao determinar os cálculos máximos de transferência permitidos para resíduos preocupantes. Esses limites deverão basear-se numa avaliação toxicológica e ser documentados sob a forma de uma avaliação de riscos.



Orientações adicionais sobre os cálculos de limites podem ser encontradas em vários documentos de orientação, como o ISPE Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 2nd Edition.

2. Considere estabelecer limites de alerta caso os limites de limpeza derivados do limite de exposição sejam significativamente superiores aos limites de limpeza históricos (por exemplo, 1/1000 de uma dose e 10 PPM). Os procedimentos de limpeza que sejam capazes de atingir limites melhores do que os derivados dos limite de exposição deverão continuar sendo realizados. Observe que os limites de limpeza também devem continuar a atender aos critérios de limpeza visual.

3. Garanta que os métodos analíticos utilizados sejam capazes de detectar resíduos em um nível aceitável abaixo destes limites. Se isto não for possível, podem ser exploradas melhorias nos métodos analíticos, ou devem ser considerados meios alternativos de redução de risco, como a dedicação de equipamento.

4. Estabeleça critérios calculados de aceitação de limpeza, que levem em conta o impacto cumulativo de resíduos de vários equipamentos compartilhados (o efeito do trem de processo).

5. Recomenda-se que os limites de exposição sejam reavaliados periodicamente e que o impacto de quaisquer alterações no programa geral de validação de limpeza seja avaliado e documentado.

11. CONTROLES MICROBIOLÓGICOS

1. Garanta que o projeto, a operação, a limpeza e a manutenção dos equipamentos e das instalações sejam capazes de controlar adequadamente a carga microbiológica. Concentre-se em medidas preventivas ao invés de na remoção da contaminação uma vez que ela tenha ocorrido.

2. Use os princípios QRM para determinar:

a. a necessidade de incluir a avaliação da contaminação microbiológica e/ou por endotoxinas como parte das avaliações de verificação/qualificação e de monitoramento contínuo;

b. locais de amostragem no equipamento, que devem considerar os locais ou materiais que podem ser mais propensos ao crescimento microbiano;

c. o tipo, natureza e escopo de um programa contínuo de monitoramento ambiental.

3. As áreas de especial atenção em termos de considerações microbiológicas incluem as seguintes:

a. Estabeleça um período máximo de tempo que o equipamento limpo pode ser mantido antes do uso sem nova limpeza ou re-higienização (comumente chamado de tempo de espera limpo). Demonstre que o tempo máximo permitido de limpeza ou armazenamento não resulta em proliferação microbiana.

b. Garanta que as avaliações microbiológicas sejam consideradas, de acordo com os princípios de gestão de risco, ao avaliar a duração máxima da campanha.

Nota – as considerações microbiológicas indicadas acima podem não ser aplicáveis a alguns produtos.

c. Certifique-se de que a água estagnada não permaneça no equipamento após a limpeza ou uso. O equipamento deve ser drenado/seco antes do uso ou armazenamento.

d. Certifique-se de que os procedimentos sejam estabelecidos para o manuseio adequado das mangueiras. Mangueiras, como mangueiras de água purificada, são uma área conhecida de potencial contaminação microbiana.

4. Garanta que quaisquer limites microbiológicos sejam cientificamente justificados.

12. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS

Certifique-se de que todos os equipamentos de processamento sejam projetados para facilitar a limpeza e permitir a inspeção visual (quando possível). Os equipamentos devem ter superfícies lisas e serem feitos de materiais não reativos. A tubulação do equipamento deve ser inclinada continuamente para garantir a drenagem adequada das linhas. “Áreas mortas” devem ser evitadas.

Deve ser dada especial atenção às longas linhas de transferência. Os processos de limpeza apropriados envolverão inundar todo o tubo para garantir o contato com todas as superfícies. O fluxo turbulento é geralmente preferido em termos de garantir uma limpeza ideal. Considere garantir que haja seções removíveis, quando apropriado para o processo, para avaliar a eficácia do processo de limpeza por meio de testes visuais, de cotonete e/ou amostra de enxágue.

12.1 AGENTES DE LIMPEZA:

1. Ao selecionar agentes de limpeza, certifique-se de que sua composição seja conhecida. Deve ser dada preferência a agentes de limpeza cujos componentes apresentem perfis e limites toxicológicos favoráveis. Certifique-se de ser notificado sobre quaisquer alterações na composição do agente de limpeza.
2. Certifique-se de que os agentes de limpeza sejam facilmente removíveis.



A remoção de agentes de limpeza é um ponto importante em qualquer programa de validação de limpeza. Devem estar disponíveis as evidências de que os procedimentos de limpeza removerão eficazmente os agentes de limpeza para níveis abaixo dos predeterminados.

12.2 ÚLTIMO ENXÁGUE:

1. Se for usada água para realizar o último enxágue, certifique-se de que ela seja equivalente ou melhor que o grau e o padrão da água usada naquela etapa do processo. Os atributos de qualidade da água (químicos, microbiológicos e endotoxinas) devem ser apropriados para a aplicação em questão.
2. Se o procedimento de limpeza exigir um solvente como último enxágue, a qualidade do solvente deverá ser apropriada.

12.3 EQUIPAMENTOS E INSTALAÇÕES DEDICADOS

A decisão a respeito da necessidade de instalações ou equipamentos dedicados deve basear-se nos princípios de QRM e na avaliação toxicológica. É possível dedicar partes do equipamento que são particularmente difíceis de avaliar ou limpar (por exemplo, sacos de filtro, juntas ou telas), validando ao mesmo tempo o restante do conjunto de equipamentos para uso compartilhado. Consulte o Guia de boas práticas de fabricação para medicamentos (GUF-0001) para obter informações adicionais.

Use os princípios QRM para determinar os requisitos de validação de limpeza ao usar equipamentos ou instalações dedicadas. As áreas de atenção incluem:

- ➔ **considerações microbiológicas;**
- ➔ **remoção do agente de limpeza;**
- ➔ **potenciais degradantes do produto e impurezas do processo.**

13. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS PARA LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS PARA PRODUÇÃO DE IFA.

1. A validação da limpeza é um requisito para minimizar os riscos de contaminação cruzada na produção de IFAs. De acordo com os princípios de gestão de risco, tais atividades devem concentrar-se nas etapas do processo que representam o maior risco para a qualidade do produto, tais como estágios intermediários posteriores e estágios finais de processamento e manuseio.

2. Em geral, os requisitos de controle e avaliação de limpeza para os processos finais de produção de IFA devem ser equivalentes aos exigidos para a fabricação de fórmulas farmacêuticas finais. Por exemplo:

a. os processos de limpeza relevantes devem ser validados de acordo com uma abordagem de ciclo de vida.

b. o equipamento deve ser projetado de acordo com os mesmos conceitos usados para medicamentos finais.

3. Os processos de limpeza de IFAs normalmente envolvem o uso significativo de solventes. Em tais casos:

a. garanta que o IFA seja solúvel no agente usado para estudos de limpeza e recuperação de enxágue.

b. garanta que os solventes utilizados no processo de limpeza, incluindo o enxágue final, sejam de qualidade adequada.

c. considere etapas de refluxo ou fervura.

Nota - as etapas de refluxo ou fervura podem ser importantes ao limpar reatores, e equipamentos similares, para garantir o contato adequado do solvente com toda a superfície do equipamento com o produto. Uma etapa de refluxo ou fervura também pode ser incluída ao coletar uma amostra de enxágue para atividades de qualificação, verificação ou monitoramento.

14. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS SOBRE A VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DE PROCESSOS BIOTECNOLÓGICOS

1. Os princípios descritos neste documento também podem ser aplicados, em geral, à validação de limpeza de processos biotecnológicos.

2. Os programas de desenvolvimento de limpeza devem considerar a remoção de um grande número de substâncias, tais como media, proteínas, ácidos, bases, sais, etc.

3. Os processos de limpeza biotecnológicos envolvem frequentemente condições que provocam a desnaturação ou degradação das moléculas de proteínas, pelo que as medições residuais são frequentemente realizadas utilizando um método de teste não específico, como o TOC.

4. Os requisitos de validação de limpeza para medicamentos biológicos devem, normalmente, incluir uma avaliação microbiológica e de endotoxinas.

5. A validação da limpeza de equipamentos compartilhados em contato com produtos, em geral, deve ser avaliada para cada produto e processo.

6. O agrupamento de produtos ou equipamentos similares é aceitável, desde que haja uma justificativa apropriada, baseada em justificativas sólidas e científicas. Alguns exemplos incluem:

a. limpeza de fermentadores do mesmo projeto, mas com capacidade de recipiente diferente, usados para o mesmo tipo de proteínas recombinantes expressas nas mesmas linhas celulares ou em linhas celulares semelhantes e cultivadas em meios de crescimento estreitamente relacionados.

b. para vacinas multi-antiígenas, uso de um antígeno representativo (ou combinações deles) ao validar o mesmo equipamento ou similar.

7. Os princípios QRM devem ser utilizados na definição de limites apropriados de transferência, tendo em conta o processo e a etapa de fabricação. O rigor dos limites pode aumentar durante o processo de purificação.

a. Fabricação a granel: os cálculos de transferência podem não ser aplicáveis à fabricação a granel, onde os resíduos específicos do produto podem estar presentes em baixas concentrações ou pode ser demonstrado que as condições de limpeza tornam o produto permanentemente inerte.

b. Formulação e Envase Final: os limites são calculados com base em um tempo de exposição estabelecido a partir de uma avaliação toxicológica.

Apêndices

APÊNDICE A – PREVENÇÃO DE CONTAMINAÇÃO CRUZADA

A orientação a seguir foi retirada do [PIC/S - Guia de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Parte 1, Capítulo 5 \[PE 009-14 \(Parte 1\)\]](#)

5.21 O resultado do processo de Gestão de Risco de Qualidade deve ser a base para determinar a extensão de medidas técnicas e organizacionais necessárias para controlar os riscos de contaminação cruzada. Estas poderiam incluir, mas não estão limitadas ao seguinte:

MEDIDAS TÉCNICAS

- i. Instalações de fabricação dedicadas (instalações e equipamentos);
- ii. Áreas de produção independentes com equipamentos de processamento separados e sistemas separados de aquecimento, ventilação e ar condicionado (HVAC). Também pode ser desejável isolar certas instalações daqueles utilizados em outras áreas;
- iii. Projeto do processo de fabricação, instalações e equipamentos para minimizar o risco de contaminação cruzada durante o processamento, manutenção e limpeza;
- iv. Utilização de “sistemas fechados” para processamento e transferência de materiais/produtos entre equipamentos;
- v. Utilização de sistemas de barreiras físicas, incluindo isoladores, como medidas de contenção;
- vi. Remoção controlada de poeira perto da fonte do contaminante, por ex. através de extração localizada;
- vii. Dedicção de equipamentos, dedicação de peças que entram em contato com o produto ou dedicação de peças selecionadas que são mais difíceis de limpar (por exemplo, filtros), dedicação de ferramentas de manutenção;
- viii. Utilização de tecnologias descartáveis de uso único;
- ix. Utilização de equipamentos projetados para facilitar a limpeza;
- xi. Uso apropriado de câmaras de ar e cascata de pressão para confinar potenciais contaminantes transportados pelo ar dentro de uma área específica;

xii. Minimizar o risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou insuficientemente tratado;

xii. Utilização de sistemas automáticos de limpeza no local de eficácia validada;

xiii. Para áreas comuns de lavagem geral, separação das áreas de lavagem, secagem e armazenamento de equipamentos.

MEDIDAS ORGANIZACIONAIS

i. Dedicção de toda a instalação fabril ou de uma área de produção autónoma numa base de campanha (dedicada por separação no tempo), seguida de um processo de limpeza de eficácia validada;

ii. Manter roupas de proteção específicas no interior das áreas onde são processados produtos com alto risco de contaminação cruzada;

iii. A verificação da limpeza após cada campanha de produto deve ser considerada como uma ferramenta de detectabilidade para apoiar a eficácia da abordagem de Gestão do Risco de Qualidade para produtos considerados de maior risco;

iv. Dependendo do risco de contaminação, verificação da limpeza de superfícies que não entram em contato com o produto e monitoramento do ar dentro da área de fabricação e/ou áreas adjacentes, a fim de demonstrar a eficácia das medidas de controle contra contaminação aérea ou contaminação por transferência mecânica;

v. Medidas específicas para tratamento de resíduos, águas de enxaguamento contaminadas e batas sujas;

vi. Registro de derramamentos, eventos acidentais ou desvios de procedimentos;

vii. Conceber processos de limpeza de instalações e equipamentos de modo que os processos de limpeza em si não apresentem risco de contaminação cruzada;

viii. Elaboração de registros detalhados para processos de limpeza para garantir a conclusão da limpeza de acordo com os procedimentos aprovados e uso de etiquetas de status de limpeza em equipamentos e áreas de fabricação;

ix. Utilização de áreas comuns de lavagem geral em cada campanha;

x. Supervisão do comportamento de trabalho para garantir a eficácia do treinamento e o cumprimento dos controles processuais relevantes.

Apêndice B – Glossário

SIGLAS:

IFA: Ingrediente farmacêutico ativo

GMP: Boas práticas de fabricação

HBEL: Limite de exposição baseado na saúde

ICH: Conselho Internacional de Harmonização

PDE: Exposição diária permitida

PIC/S: Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica

QRM: Gestão de risco de qualidade

TOC: Carbono orgânico total

TTC: Limiar de preocupação toxicológica

TERMOS:



Estas definições explicam como os termos são utilizados neste documento, bem como nos anexos (salvo indicação em contrário). As definições citadas diretamente de outros documentos são indicadas entre colchetes no final da definição. Se houver um conflito com uma definição da Lei de Alimentos e Medicamentos ou dos Regulamentos sobre Alimentos e Medicamentos, a definição da Lei/Regulamentos prevalecerá

Medicamento – Inclui qualquer substância ou mistura de substâncias fabricadas, vendidas ou representadas para uso em:

- ➔ **diagnóstico, tratamento, mitigação ou prevenção de uma doença, distúrbio ou estado físico anormal, ou seus sintomas, em seres humanos ou animais.**
- ➔ **restaurando, corrigindo ou modificação de funções orgânicas em seres humanos ou animais ou**
- ➔ **desinfecção de locais onde os alimentos são fabricados, preparados ou mantidos;**
(Seção 2 da Lei de Alimentos e Medicamentos)

Da Divisão 1 A do FDR:

2. Nesta Divisão e na Divisão 2, o medicamento não inclui nenhum dos seguintes:

- (a) uma pré-mistura diluída de medicamento;
- (b) um alimento medicinal, conforme definido na subseção 2 (1) do Regulamento sobre Alimentos para Animais, 1983;
- (c) ingrediente ativo de uso veterinário e que não seja ingrediente farmacêutico ativo;
- (d) um ingrediente farmacêutico ativo para uso veterinário que não precisa ser vendido mediante receita médica e que também é um produto natural para a saúde, conforme definido na subseção 1 (1) do Regulamento de Produtos Naturais para a Saúde;
- (e) um medicamento utilizado apenas para fins de estudo experimental de acordo com um certificado emitido sob a seção C.08.015.

Fabricação – “Preparar e preservar um medicamento para fins de venda”. (C.01A.001)

Exposição diária permitida PDE – A PDE representa uma dose específica da substância que provavelmente não causará um efeito adverso se um indivíduo for exposto a esta dose ou abaixo dela todos os dias durante toda a vida. (PIC/S PI 046-1)

Limiar de preocupação toxicológica TTC – O TTC representa o nível de exposição a impurezas genotóxicas associado a um risco teórico de câncer de: 1 câncer adicional em 100.000 pacientes quando expostos ao longo da vida. (PIC/S PI 046-1)

Validação – Um programa documentado que fornece um alto grau de garantia de que um processo, método ou sistema específico produzirá consistentemente um resultado que atenda a critérios de aceitação pré-determinados. (ICH Q7)

