

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Roteiro para validação de limpeza de equipamentos
multipropósitos na fabricação de sólidos orais**

Lutero Augusto Hasenkamp

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo

Orientadora: Prof. Dra. Marina Ishii

SÃO PAULO

2024

SUMÁRIO

	página
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVO	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	7
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
5. GUIA DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA	10
5.1 Escolha do procedimento de limpeza e executores	10
5.1.1 Escolha do Procedimento de Limpeza	11
5.1.2 Executores da limpeza	13
5.2. Pior caso para Limpeza	15
5.2.1. Matriz de rota produtiva	16
5.2.2. Seleção do produto pior caso contaminante	17
I.Dificuldade de Limpeza da Formulação	19
II. Solubilidade do ativo	19
III. Dose Diária Mínima do ativo	20
IV. Toxicidade do ativo	21
V. Critérios de desempate	22
5.2.3. Seleção do produto subsequente mais crítico	22
5.3 Agrupamento de equipamentos e utensílios	24
5.3.1 Critérios para Formação dos Grupos	24
5.3.2 Representante do agrupamento de equipamentos/utensílios	25
5.4 Amostragem e métodos analíticos de resíduos	26
5.4.1 Amostragem Direta (<i>Swab</i>)	26
5.4.2 Amostragem Indireta (Rinsagem)	28
5.4.3 Combinação de métodos de amostragem	29
5.4.4 Requisitos para métodos analíticos de resíduos	29
5.5 Determinação de limites residuais	30
5.6 Tempos de Operação	32
5.7 Disposições finais	33
6. CONCLUSÕES	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

Lista de Abreviaturas

ADE – *Acceptable Daily Exposure*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATCP - Área Total de todos os equipamentos e utensílios Compartilhados entre
Produtos

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CBPF - Certificado de Boas Práticas de Fabricação

GRQ – Gerenciamento de Risco da Qualidade

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

IN - Instrução Normativa da ANVISA

ISPE - *International Society for Pharmaceutical Engineering*

LAA - Limite residual Aceitável nas Amostras

MAC - Máximo Aceitável do Contaminante no produto subsequente

Máx DDP – máxima dose diária do produto

PA – Princípio Ativo

PDE – *Permitted Daily Exposure*

PIC/s - Esquema Internacional de Cooperação em Inspeção Farmacêutica

POP - Procedimento Operacional Padrão

RDC - Resolução de Diretoria Colegiada da ANVISA

Lista de Figuras

	página
Figura 1. Trabalhos selecionados para elaboração do trabalho.	8
Figura 2. Pilares para o sucesso da limpeza dos equipamentos.	10
Figura 3. Testes preliminares para avaliação do procedimento de limpeza.	12
Figura 4. Teste para inspeção visual de operadores.	14
	5
Figura 5. Materiais e técnicas para amostragem direta.	27

Lista de Tabelas

	página
Tabela 1. Classificação da dificuldade de limpeza e pontuações sugeridas.	19
Tabela 2. Classificação e pontuações sugeridas conforme solubilidade de princípios ativos em água.	20
Tabela 3. Classificação e pontuações sugeridas conforme dose diária mínima dos princípios ativos.	21
Tabela 4. Valores de toxicidade conforme exposição diária (PDE ou ADE) e pontuações sugeridas.	21

Lista de Quadros

	página
Quadro 1. Matriz de Rota produtiva.	17
Quadro 2. Matriz de escolha do produto pior caso contaminante para cada equipamento.	18
Quadro 3. Matriz de escolha do produto subsequente mais crítico.	23

HASENKAMP, L.A. **Roteiro para validação de limpeza de equipamentos multipropósitos na fabricação de sólidos orais.** Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024

RESUMO

INTRODUÇÃO: O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) é essencial para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, produzidos pelas indústrias farmacêuticas. A contaminação cruzada é uma das principais preocupações das BPF, especialmente em equipamentos e utensílios multipropósitos, utilizados na produção de diferentes medicamentos. Para mitigar esse risco, são necessários rigorosos procedimentos de limpeza, e a validação de limpeza é a evidência documentada de que os métodos adotados são eficazes na remoção de resíduos, tanto dos produtos processados quanto dos agentes de limpeza utilizados. A obtenção dessa evidência exige a realização de estudos práticos na planta produtiva, que, se conduzidos para todos os produtos e equipamentos de forma individual, tornariam o processo excessivamente oneroso e demorado, comprometendo a agilidade e a eficiência da produção. Nesse contexto, torna-se imperativo adotar estratégias bem fundamentadas que otimizem os estudos de validação de limpeza. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi desenvolver um roteiro com estratégias empregadas para os principais desafios do processo de validação de limpeza de equipamentos multipropósitos, visando estudos de validação robustos e otimizados. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica consultando artigos científicos e literatura técnica publicados entre 2012 e 2024, em bases de dados relevantes, utilizando palavras-chave relacionadas ao tema nos idiomas português e inglês. Também foram consultadas as regulamentações vigentes da ANVISA. **RESULTADOS:** A pesquisa bibliográfica, por meio dos 13 trabalhos selecionados, forneceu subsídios para elucidação e a proposição prática de estratégias aplicadas à validação de limpeza, como a escolha adequada de procedimentos de limpeza, a implementação das estratégias de produtos pior caso (contaminante e subsequente), o agrupamento de equipamentos e utensílios, a determinação de limites residuais aceitáveis, e tempos de operação avaliados. **CONCLUSÕES:** Além de atender às exigências regulatórias, as estratégias propostas no roteiro desenvolvido neste trabalho permitem a otimização do processo de Validação de Limpeza, principalmente por eliminar a necessidade de análises completas de resíduos após cada limpeza, reduzir possíveis análises redundantes e incorporar os operadores como verificadores sentinelas da limpeza, sem comprometer a qualidade e segurança dos medicamentos produzidos.

Palavras-chave: Validação de limpeza, Equipamentos Multipropósitos, Boas Práticas de Fabricação, estratégias.

1. INTRODUÇÃO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos são um conjunto de normas destinadas a garantir que os produtos farmacêuticos sejam fabricados de forma consistente, em conformidade com padrões de qualidade adequados para sua finalidade de uso. Elas abrangem desde a seleção e o controle de matérias-primas até a distribuição do produto final, estipulando padrões rigorosos para instalações, processos, pessoal e documentação (PIC/S, 2023). O cumprimento das BPF estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), juntamente a certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) pela mesma, são requisitos obrigatórios para que as indústrias farmacêuticas obtenham e mantenham a autorização para operar e comercializar seus produtos (BRASIL, 2022a). Essas medidas visam garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos, protegendo a saúde pública e promovendo a confiança dos consumidores nos medicamentos disponíveis no mercado (NAVARRO, 2017).

A contaminação cruzada é uma das principais preocupações das BPFs (PIC/S, 2023) e das indústrias farmacêuticas (TAVARES *et al.*, 2018). Este fenômeno refere-se à transferência não intencional de resíduos, substâncias ou microrganismos de um produto para outro durante o processo de fabricação, embalagem ou manipulação (BRASIL, 2022a). Fato é que a contaminação de qualquer natureza representa graves riscos à saúde dos consumidores de medicamentos, independentemente de sua condição de saúde, seja ela de saúde plena ou fragilizada. Um trágico exemplo ocorreu no Brasil em 2003 com o medicamento Celobar®, utilizado como contraste para exames radiológicos, que resultou no óbito de 20 pacientes em Goiânia por intoxicação com carbonato de bário, matéria-prima de síntese que não poderia estar presente no produto final devido à sua toxicidade (TUBINO e SIMONI, 2007).

Uma das principais fontes de contaminação cruzada é o compartilhamento de equipamentos e utensílios na produção de diferentes medicamentos (SOUZA *et al.*, 2012). Devido ao alto custo dos equipamentos e a necessidade de produção de um portfólio de medicamentos cada vez mais diverso, muitos equipamentos das indústrias farmacêuticas possuem finalidade multipropósito, ou seja, são utilizados na fabricação de diferentes produtos, o que aumenta os riscos

de contaminação cruzada (THOMAS, 2023). Assim, a implementação e validação de rigorosos procedimentos de limpeza faz-se crucial para prevenir e controlar a contaminação cruzada, visto que essa pode comprometer a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, além de representar um risco para a saúde (RAJ PAL *et al.*, 2018).

Validar um procedimento implica em garantir que esse atende de forma consistente a todas especificações, limites de tolerância e regulamentos normativos pré-estabelecidos para segurança dos produtos. Assim, a validação de limpeza consiste na *“evidência documentada de que um procedimento de limpeza remove, reprodutivamente, os resíduos de produtos anteriores, os resíduos dos agentes de limpeza e ainda reduz a carga microbiana presente nos equipamentos a um nível abaixo do cientificamente estabelecido como seguro para os produtos posteriores”* (BRASIL, 2022b).

A fim de se obter essa evidência documentada, compete às indústrias farmacêuticas a elaboração e condução de estudos robustos que avaliem e atestem na prática a eficácia dos procedimentos de limpezas nos diferentes equipamentos e utensílios produtivos. Estes estudos compreendem as etapas de elaboração, qualificação e desfecho. A primeira contempla todo o planejamento racional e teórico a ser executado para a condução do estudo e deve resultar na redação e na aprovação de um protocolo. Neste protocolo, são determinados e detalhados todos os aspectos de avaliação, incluindo: a descrição do procedimento de limpeza investigado; os equipamentos avaliados; o número de réplicas; o tempo de sujo e de limpo (esperando para próximo uso); os critérios de aceitação para os resíduos; os métodos analíticos; os procedimentos e os pontos de amostragem entre outros itens que forem relevantes ao estudo.

Na etapa de qualificação, são conduzidos os testes de limpeza para verificar a eficácia na remoção dos resíduos, empregando análise visual e amostragens para análises químicas e microbiológicas após a execução do procedimento de limpeza investigado. No desfecho, elabora-se um relatório de validação que documenta todas as etapas do processo de limpeza, a análise crítica de todos os resultados e quaisquer desvios do estudo, e apresenta conclusões sobre a aprovação e abrangência do procedimento conforme racional estabelecido no protocolo e de acordo com as exigências regulatórias.

Validar os procedimentos de limpeza para todos os produtos, equipamentos e utensílios de uma planta farmacêutica que produz vários medicamentos seria um processo muito demorado, de custo elevado, com resultados obtidos a longo prazo, que impossibilitaria a conclusão eficiente e desejável. Diante desse desafio, torna-se imperativo a adoção de estratégias bem fundamentadas e eficientes para otimizar o processo de validação de limpeza.

2. OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver um roteiro com estratégias para o processo de validação de limpeza de equipamentos e utensílios multipropósitos, abordando seus principais desafios. A proposta visa esclarecer os conceitos fundamentais envolvidos e fornecer uma base prática para a elaboração de estudos de validação de limpeza robustos e eficientes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho, foram utilizados artigos científicos e literatura técnica sobre o tema, abrangendo o período de 2012 a 2024, obtidos em bases de dados como SciELO, Google Scholar, PubMed empregando o termo “limpeza” em combinação as palavras-chaves: validação, guia, protocolo, farmacêutica e/ou equipamento; bem como o termo “*cleaning*” com as correspondentes das palavras-chaves em inglês: *validation*, *guide*, *protocol*, *pharmaceutical* e/ou *equipment*.

Para aquisição e averiguação dos requisitos obrigatórios nacionais para os estudos de validação de limpeza, as mesmas palavras-chaves, com o termo “limpeza”, foram utilizadas na ferramenta de busca do portal da ANVISA, sendo selecionadas apenas as Diretrizes, Resoluções e Instruções Normativas vigentes em 20 de agosto de 2024.

Foram desconsideradas literaturas que não estavam diretamente relacionadas ao tema deste trabalho ou que abordassem exclusivamente procedimentos automatizados de limpeza ou produção de produtos líquidos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aplicando-se a busca descrita na metodologia foram encontrados um total de 16 trabalhos, sendo 3 trabalhos excluídos por abordarem exclusivamente Validação de limpeza em plantas produtivas de líquidos estéreis, sistemas de limpeza automatizada ou abordarem apenas aspectos relacionados à validação de métodos analíticos para resíduos específicos.

Assim, restaram 13 trabalhos (**Fig.1**), sendo a maioria, artigos (6) que abordam diferentes aspectos de Validação de limpeza, sendo apenas 2 referentes a aplicação de metodologias a determinados produtos, como antirretrovirais (SOUZA, 2013) e Radiofármacos (PORTO, 2015). Além dos artigos, foram encontradas 3 revisões, todas voltadas à importância da Validação de Limpeza. Para além dos artigos e revisões, foram encontrados 4 guias sobre o tema (**Fig. 1**), sendo três estrangeiros (ISPE, 2020; PIC/S, 2023; CANADÁ, 2021) e apenas um nacional, desenvolvido pelo Sindicato das Indústrias de Produtos Farmacêuticos (SINDUSFARMA) (MORETTO & CALIXTO, 2016).

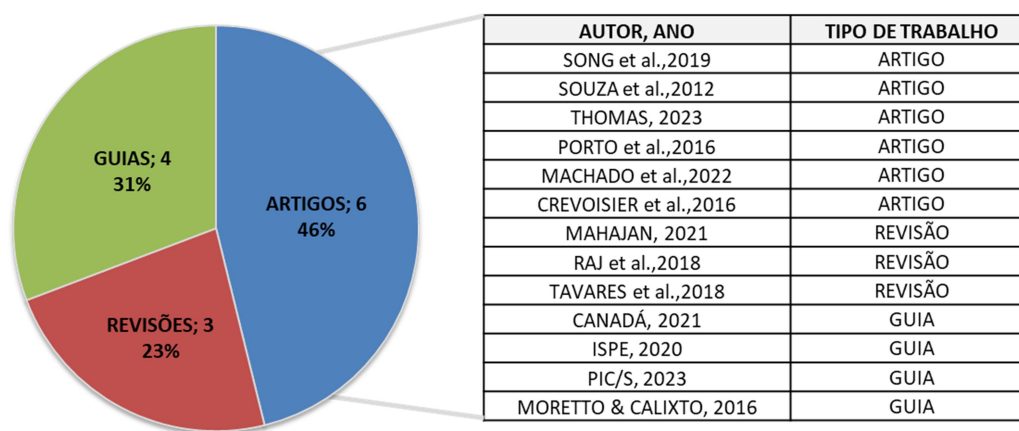


Figura 1. Trabalhos selecionados para elaboração do trabalho.

Já a busca no portal da ANVISA por determinações regulatórias vigentes relacionadas à validação de limpeza retornou como resultados principais a RDC nº 658/22 (BRASIL, 2022a) e a IN nº 138/22 (BRASIL, 2022b).

A RDC nº 658/22, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, aborda a questão da contaminação cruzada no ambiente produtivo de forma recorrente. No contexto de limpeza, o Capítulo VI – Seção III (Art. 169 a 174) destaca-se, estabelecendo medidas para identificar e

prevenir riscos de contaminação cruzada nas indústrias de medicamentos (BRASIL, 2022a). Essas medidas incluem a implementação de processos de Gerenciamento de Riscos da Qualidade (GRQ), que devem abranger avaliações toxicológicas e de potência dos possíveis contaminantes, projetos de instalações e equipamentos, processos de limpeza e características dos produtos, entre outros aspectos. Com base nos resultados dos GRQ, devem ser adotadas medidas técnicas e organizacionais para controle eficaz dos riscos, que incluem processos de limpeza de eficácia validados.

Complementando a RDC nº 658/22, a IN nº 138/22 é a que traz mais claramente a definição de validação de limpeza e sua obrigatoriedade, possuindo o Capítulo III - Seção X (Art. 97 a 119) dedicado apenas a essa (BRASIL, 2022b). Os artigos dessa seção estabelecem ações que podem ou não ser utilizadas durante a validação de limpeza e que assim devem servir de alicerce para o planejamento dos estudos a fim de se adequarem às regulamentações sanitárias.

Cabe ainda ressaltar, que apesar de alguns dos trabalhos encontrados fazerem referência ao “Guia Validação de Limpeza para Indústrias Farmoquímicas” de autoria da ANVISA no ano de 2013, este não foi encontrado em nossas buscas, tampouco explicações quanto ao seu cancelamento ou indisponibilização. Desta forma, foi adotado como principal referência para estratégias em acordo as regulamentações atuais, o guia de BPF do PIC/S (2023), esquema internacional do qual a ANVISA é signatária desde 2019.

Assim, com base nos resultados obtidos na revisão de literatura, decidiu-se por estruturar o roteiro de validação de limpeza com os itens listados abaixo, abordando conceitos e sugestões de estratégias que permitam a otimização do Processo de Validação de Limpeza, em concordância com a diretrizes regulatórias nacionais até a finalização deste trabalho.

- a) Escolha do procedimento de limpeza e executores:** pré-validação de limpeza, treinamento dos operadores para limpeza e coleta de documentação pertinente ao exercício prático.
- b) Pior caso para limpeza:** definição, estratégia e seleção dos produtos pior caso contaminante e pior caso subsequente.

- c) **Agrupamento de equipamentos ou utensílios:** conceito, vantagem e critérios de avaliação para agrupamento, bem como a seleção do item representante.
- d) **Amostragem e requisitos analíticos de resíduos:** amostragem direta e indireta, suas aplicações, critérios necessários ao método analítico de escolha para os resíduos de ativo e do agente de limpeza.
- e) **Limites de resíduos aceitáveis:** cálculos para determinação.
- f) **Tempos de operação:** Tempos de campanha, de sujo e de limpo dos equipamentos/utensílios.
- g) **Disposições finais:** documentações pertinentes, monitoramento e fatores para nova validação de limpeza.

Esses itens foram assim ordenados sequencialmente a fim de se manter o racional lógico mais próximo da realidade operacional no planejamento da Validação de limpeza.

5. GUIA DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

5.1 Escolha do procedimento de limpeza e executores

Tendo em vista que o objetivo da Validação de Limpeza é comprovar e documentar que um procedimento de limpeza é eficaz na remoção de resíduos e que esse processo ocorre de forma reprodutível, a validação fundamenta-se em três pilares essenciais e inter-relacionados (**Fig. 2**) para alcançar esse objetivo.

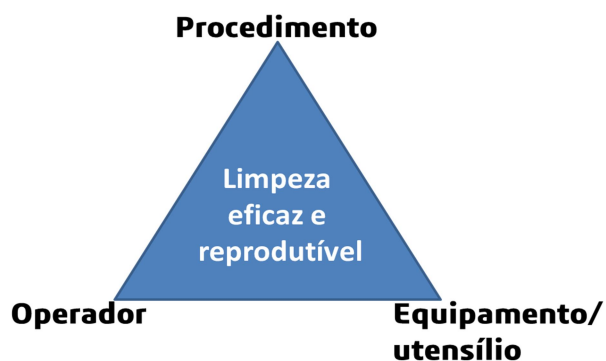


Figura 2. Pilares para sucesso da Limpeza dos equipamentos

O primeiro e principal desses pilares é o procedimento de limpeza, que é o ponto central investigado na validação de limpeza. Este procedimento deve consistir em um conjunto de instruções detalhadas e padronizadas, apresentadas

na forma de um Procedimento Operacional Padrão (POP), que descreva detalhadamente as ações a serem sequencialmente executadas para limpar e descontaminar cada tipo de equipamento, acessório ou utensílio utilizado na produção de medicamentos.

Os outros dois pilares são os operadores e os equipamentos/utensílios produtivos. Os operadores por serem os executores de fato do procedimento de limpeza, devem, portanto, estar treinados e cientes da importância de seguir rigorosamente as instruções. Os equipamentos/utensílios, por sua vez, devem possuir *design* e material adequados que permitam boa limpabilidade.

Dado que os fatores relacionados aos equipamentos e utensílios produtivos de medicamentos não são facilmente alteráveis, exceto na escolha inicial de compra pelos mais adequados, este item tratará apenas dos fatores que se relacionam ao procedimento de limpeza e aos operadores produtivos.

5.1.1 Escolha do Procedimento de Limpeza

A escolha ou desenvolvimento de um procedimento de limpeza é o primeiro desafio e deve ser cuidadosamente avaliado, pois é preciso considerar aspectos tanto dos equipamentos/utensílios quanto dos produtos/resíduos a serem limpos. No que diz respeito aos equipamentos/utensílios, é necessário avaliar sua composição material, áreas de difícil acesso e potenciais pontos críticos de contaminação, como frestas e quinas. Já em relação aos produtos/resíduos, é importante identificar sua natureza química, solubilidade e potencial de formação de biofilme. Ao considerar esses aspectos, torna-se viável determinar o POP de limpeza mais apropriado para cada equipamento/utensílio e produtos, incluindo o(s) agente(s) de limpeza ideal e os parâmetros operacionais necessários para remoção das sujidades/resíduos, como o tempo de esfregação e de ação do detergente.

Dado a importância da escolha de um POP eficaz para validação de limpeza, é importante a realização de testes protótipos para avaliação da extensão prática, e não apenas teórica, do procedimento proposto para implementação. Essa etapa preliminar, denominada **pré-validação de limpeza**, ocorre antes dos estudos de validação de limpeza e visa avaliar em menor escala

a capacidade do método escolhido na remoção de resíduos, de diferentes produtos e concentrações, de superfícies iguais ou muito similares às dos equipamentos e utensílios produtivos.

Os testes preliminares podem ser realizados sujando placas feitas do mesmo material dos equipamentos e utensílios (**Fig. 3-A e B**), ou diretamente sobre partes desses (**Fig.3-C**). Para isso, uma suspensão do medicamento de escolha, em água ou álcool, é aspergida e/ou espalhada sobre a superfície de escolha. Após a secagem do material, o procedimento de limpeza teste pode ser executado integralmente. A avaliação inicial geralmente consiste na inspeção visual de toda a superfície seca após a limpeza. Se não forem observados quaisquer resíduos visíveis, procede-se à amostragem direta da área para quantificação de resíduos de ativo(s) do medicamento e do agente de limpeza (SONG *et. al*, 2019).

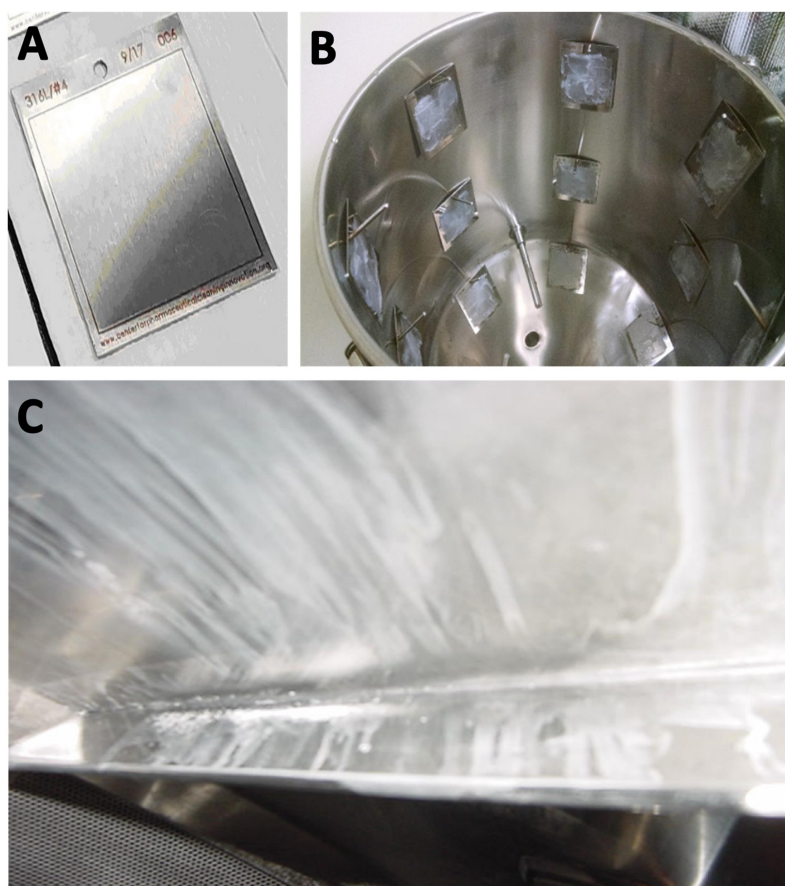


Figura 3. Testes preliminares para avaliação do procedimento de limpeza. (A) Tipo de placa comercialmente disponível, feita do mesmo material do equipamento produtivo. (B) Placas sujas fixadas no equipamento para execução da limpeza. (C) Superfície direta do equipamento para execução da limpeza. (Fontes: SONG *et. al*, 2019 e acervo pessoal).

Embora importantes para escolha do método de limpeza, os testes realizados na pré-validação não reproduzem alguns parâmetros críticos à limpeza na rotina produtiva, como locais de difícil acesso nos equipamentos, tempo de sujo (equipamento aguardando limpeza), a execução prática por parte dos operadores, entre outros. Estes aspectos fundamentais são avaliados apenas nos estudos de validação de limpeza, os quais por serem realizados na planta produtiva geram evidências fidedignas exigidas pelas agências regulatórias na documentação (ISPE, 2020; MORETTO e CALIXTO, 2016).

5.1.2 Executores da limpeza

Os operadores produtivos são peças fundamentais no processo de limpeza, pois são eles que executam a limpeza dos equipamentos e utensílios. Além disso, por estarem diretamente envolvidos no processo, atuam como verificadores sentinela da efetividade do procedimento de limpeza, seja ele inicial ou já implementado, especialmente quando se trata de novos produtos.

Para assegurar que esses operadores desempenhem suas funções de maneira eficaz, é crucial implementar um programa de qualificação dos operadores orientado à validação de limpeza. Esse programa deve incluir treinamentos teóricos e práticos, obtendo evidências documentadas de que os operadores estão capacitados para realizar esses procedimentos, conforme requerido pelo art. 23 da RDC 658/22, no qual declara que *“Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar corretamente todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável”* (ANVISA, 2022a).

O treinamento teórico deve comunicar a importância de uma limpeza bem executada, os riscos e formas de contaminação cruzada, bem como o registro das limpezas executadas nas documentações pertinentes a fim de manter a rastreabilidade das ações. Ainda no treinamento teórico devem ser elucidados conceitos relacionados a validação de limpeza que estão presentes na rotina produtiva, como produção em campanha, tempo de espera de sujo e de limpo. Ao final do treinamento teórico, deve ser aplicada uma avaliação sobre os conceitos mais importantes mostrados, a fim de compor parte da documentação de qualificação dos operadores.

Já o treinamento prático deve permitir que os operadores aprendam a identificar possíveis resíduos ou contaminações visuais em toda a superfície de contato acessível dos equipamentos com os produtos após o processo de limpeza. A prática regular da inspeção visual se faz muito importante na rotina produtiva por se tratar de procedimento rápido e simples, que se realizado corretamente, fornece dados consistentes sobre a limpeza dos equipamentos/utensílios antes de serem reutilizados.

Como sugestão para o treinamento/avaliação de inspeção visual podem ser novamente utilizadas as placas do mesmo material dos equipamentos/utensílios, como as da **Figura 3**, limpas ou sujas com diferentes concentrações de um produto, numeradas e dispostas aleatoriamente lado a lado, para que o operador indique por escrito quais placas estão limpas e sujas, como mostrado na **Figura 4**.

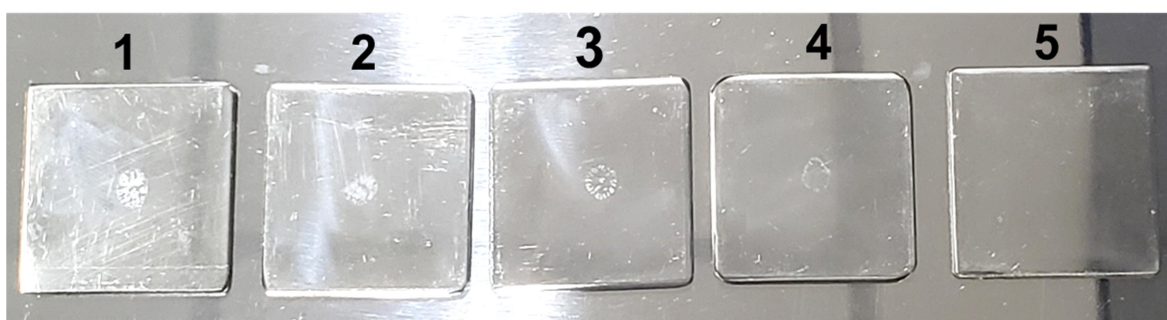


Figura 4. Teste para inspeção visual de operadores. (1-4) Placas sujas com concentrações decrescentes de um produto. **(5)** Placa limpa, sem resíduo de produto. (Fonte: Acervo pessoal).

Além do treinamento de inspeção visual, faz-se interessante que as primeiras limpezas dos equipamentos por parte de novos operadores sejam supervisionadas por outros operadores já devidamente treinados nos POPs de limpeza dos equipamentos pertinentes e que essa atividade também faça parte da documentação sobre a qualificação do operador.

Ao final, para comprovar a qualificação dos operadores na limpeza de equipamentos, a documentação comprobatória poderá incluir preferencialmente todos os seguintes itens:

- **Lista de Leitura de POPs:** um documento assinado pelo operador, confirmando a leitura dos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) de

limpeza relevantes aos equipamentos utilizados na sua área de atuação ou função específica.

- **Prova de Treinamento em Validação de Limpeza:** resultados de uma avaliação escrita, comprovando que o operador passou em um teste sobre o treinamento de conscientização relacionado à validação de limpeza, demonstrando entendimento dos conceitos e procedimentos.
- **Prova de Inspeção Visual:** evidências documentadas de que o operador foi avaliado e aprovado em uma prova prática de inspeção visual, atestando sua habilidade de identificar resíduos ou contaminações de maneira eficiente.
- **Avaliação Prática Supervisionada:** registro da aprovação do operador em uma avaliação prática de limpeza e inspeção visual, realizada durante a rotina produtiva e sob a supervisão de operadores experientes e previamente treinados.

Essa abordagem detalhada assegura que os operadores estão devidamente qualificados para realizar procedimentos de limpeza de acordo com os padrões estabelecidos e manter a integridade do processo produtivo. Portanto, esses treinamentos devem ser vistos como uma das prioridades dentro das boas práticas de fabricação.

5.2. Pior caso para Limpeza

O pior caso é uma situação, às vezes hipotética, onde se estabelece a pior situação que poderia acontecer em uma linha de produção no que se refere à criticidade da limpeza. O pior caso é constituído pelo produto pior caso contaminante e o produto subsequente mais crítico.

O **produto pior caso contaminante** se trata do produto que possui maiores chances de deixar resíduos nos equipamentos e utensílios multipropósitos em que passa e/ou mesmo aquele que seus resíduos possuam maiores efeitos deletérios como contaminantes em outros produtos. Assim, a seleção deste produto em detrimento aos demais costuma levar em consideração não apenas a dificuldade de limpeza da formulação *per si*, mas também aspectos

relacionados ao(s) ativo(s) como: a solubilidade no solvente utilizado no procedimento de limpeza, toxicidade, dose entre outros.

Já o **produto subsequente mais crítico** é justamente aquele que se produzido em seguida ao produto pior caso contaminante, os eventuais resíduos do produto anterior trariam maior risco para o paciente que faz uso do produto subsequente.

A seleção pela estratégia de pior caso permite que se avalie apenas um produto para cada POP de limpeza, o que torna o processo de validação de limpeza mais eficiente e direcionado, já que não há necessidade de validar a limpeza para todos os produtos fabricados na planta, mas apenas para aqueles que representam o maior desafio em termos de remoção de resíduos e potencial de contaminação.

5.2.1. Matriz de rota produtiva

Dado que cada equipamento ou grupo de equipamentos devem possuir um POP específico para sua limpeza, e considerando que diferentes produtos podem utilizar distintos equipamentos e utensílios, torna-se essencial mapear a rota produtiva de cada produto. Para a elaboração dessa rota, é necessário listar todos os produtos fabricados na planta industrial e identificar os respectivos equipamentos e utensílios utilizados na produção de cada um, como exemplificado no **Quadro 1**.

Além de listar os produtos e os equipamentos envolvidos, essa mesma análise pode ser utilizada para calcular a área total de contato entre produto e os equipamentos (soma das áreas de cada equipamento utilizado), sendo esse dado necessário a determinação dos limites residuais permitidos no equipamento, especialmente no caso de validação de limpeza para o produto pior caso (conforme será mostrado no **item 5.5**).

	Equipamento A	Equipamento B	Equipamento C	Equipamento D	Equipamento E	Equipamento F	Equipamento G	Equipamento H	Área total de contato (cm ²)
Área de contato (cm ²)	35.356,29	31.556,23	27.934,67	31.117,45	40.736,53	8.775,9	6.799,80	14.665,87	
Produto 1	X	X	X		X		X		142.383,52
Produto 2	X	X	X	X	X		X	X	188.166,84
Produto 3	X	X	X	X	X	X	X	X	196.942,74
Produto 4	X	X	X	X	X				166.701,17
Produto 5	X	X	X	X	X	X	X	X	196.942,74

Quadro 1. Exemplo de Matriz de Rota produtiva. (Adaptado de: MORETTO & CALIXTO, 2016)

5.2.2. Seleção do produto pior caso contaminante

A partir da matriz de rota produtiva, é necessário construir uma nova matriz para cada equipamento, listando todos os produtos que o utilizam, como exemplificado no **Quadro 2**. Nessa matriz, deve-se avaliar para cada produto as seguintes características fundamentais:

- **Dificuldade de limpeza da formulação;**
- **Solubilidade do princípio ativo;**
- **Dose diária mínima do princípio ativo;**
- **Toxicidade do princípio ativo.**

Essas características são essenciais para identificar o potencial de contaminação cruzada entre os produtos. Para facilitar a escolha do pior caso contaminante, o resultado para cada característica recebe uma pontuação específica. Ao final, o produto que apresentar a maior pontuação final, obtida pela multiplicação das pontuações individuais de cada quesito, será eleito como o pior contaminante.

Empresa: Ameríndios Indústria Farmacêutica S.A.			Planta Fabril: Manaus - AM			Data de vigência: 20/04/2024				
Equipamento: Misturador tipo Bin de 1200L			Identificação: PR-MS-123			POP de limpeza: PÓP-001				
MATRIZ DE PIOR CASO CONTAMINANTE										
PRODUTO	PRINCÍPIO ATIVO	DIFICULDADE DE LIMPEZA DA FORMULAÇÃO	PNT.	SOLUBILIDADE DO ATIVO	PNT.	TOXICIDADE DO ATIVO (µg/dia)	PNT.	DOSE DIÁRIA MÍNIMA DE ATIVO (mg/dia)	PNT.	PNT. TOTAL
<i>PRODUTO 1 - 850MG CPR.</i>	<i>ATIVO A</i>	<i>FÁCIL</i>	1	<i>LIVREMENTE SOLÚVEL</i>	1	<i>3.000</i>	1	<i>500,0</i>	2	2
<i>PRODUTO 2 - 5MG CPR.</i>	<i>ATIVO B</i>	<i>MÉDIA</i>	4	<i>INSOLÚVEL</i>	7	<i>600</i>	2	<i>5,0</i>	5	280
<i>PRODUTO 3 - 10MG CPR.</i>	<i>ATIVO B</i>	<i>MÉDIA</i>	4	<i>SOLÚVEL</i>	1	<i>150</i>	3	<i>5,0</i>	5	60
<i>PRODUTO 4 14MG + 10MG CPR</i>	<i>ATIVO C</i>	<i>DIFÍCIL</i>	7	<i>SOLÚVEL</i>	1	<i>35</i>	4	<i>3,4</i>	6	168
	<i>ATIVO D</i>	<i>MÉDIA</i>	4	<i>LIGEIRAMENTE SOLÚVEL</i>	4	<i>25</i>	4	<i>5,0</i>	5	320
<i>PORDUTO 5 - 500MG CPR REV.</i>	<i>ATIVO E</i>	<i>DIFÍCIL</i>	7	<i>PRATICAMENTE INSOLÚVEL</i>	7	<i>2.000</i>	1	<i>500,0</i>	2	98
PRODUTO ELEITO PIOR CASO CONTAMINANTE = <u>MAIOR</u> PONTUAÇÃO TOTAL (PNT. TOTAL) DA MATRIZ										
<i>PRODUTO 4 14MG + 10MG CPR.</i>	<i>ATIVOD</i>	<i>MÉDIA</i>	4	<i>LIGEIRAMENTE SOLÚVEL</i>	4	<i>25</i>	3	<i>5,0</i>	5	<u>320</u>

Quadro 2. Matriz de escolha do produto pior caso contaminante para cada equipamento. Cada produto é avaliado quanto a Dificuldade de limpeza, Solubilidade do princípio ativo, Toxicidade e Dose diária mínima do ativo. (Azul) exemplos fictícios. (Vermelho) pontuações (PNT) para os resultados de cada critério. (Adaptado de: MORETTO & CALIXTO, 2016; MAHAJAN, 2021).

Para esclarecer os conceitos subjacentes a cada uma das características fundamentais avaliadas para os produtos, assim como os possíveis resultados e as respectivas pontuações sugeridas, os itens I a V são descritos abaixo com o intuito de guiar a construção de uma matriz, como a exemplificada no **Quadro 2**, para a seleção do produto pior caso contaminante. Recomendamos que estas avaliações sejam computadas em uma planilha de Excel ou outro programa similar, para facilitar o cálculo, visualização e a análise dos dados.

I. Dificuldade de limpeza da formulação:

Como o próprio nome sugere, esse critério avalia quão desafiadora é a remoção dos resíduos visíveis da formulação do produto (incluindo tanto o princípio ativo quanto os excipientes) nos equipamentos e utensílios, após a utilização de um determinado agente de limpeza. A pontuação sugerida é dada conforme o nível de dificuldade identificado, conforme a **Tabela 1** abaixo.

Dificuldade de Limpeza	Pontuação
Fácil	1
Média	4
Difícil	7

Tabela 1. Classificação da dificuldade de limpeza e pontuações sugeridas. (Adaptado de: MAHAJAN, 2021)

A dificuldade de remoção está diretamente relacionada ao tipo de agente de limpeza utilizado. Para padronizar a avaliação, recomenda-se que essa classificação seja realizada considerando o agente de limpeza mais comumente utilizado ou aquele que abrange a maior variedade de produtos. Além disso, é importante que a dificuldade de limpeza seja investigada e classificada preferencialmente ainda durante os testes de desenvolvimento da formulação ou nos ensaios piloto, nos quais produtos ainda não são fabricados para comercialização.



Importante

Caso se identifique algum produto que requeira um agente de limpeza específico e diferente do POP de limpeza pretendido aos demais produtos listados, esse produto deverá possuir um método de limpeza próprio a ser validado e deverá ser excluído da matriz de pior caso contaminante em questão.

II. Solubilidade do princípio ativo:

A água é o principal solvente utilizado na limpeza, por ser frequentemente utilizada na preparação/solubilização da maioria dos agentes de limpeza, como detergentes, e ainda mais abundantemente no enxágue. Assim quanto menor a solubilidade do princípio ativo (PA) do produto em água, maior o risco de resíduos

remanescentes do PA e conseqüentemente maior a pontuação, conforme a **Tabela 2.**

Classificação	Volume de água (mL) para solubilizar 1 g de PA	Pontuação
Muito solúvel	Inferior a 1	1
Facilmente solúvel	1 - 10	
Solúvel	11 - 30	
Ligeiramente solúvel	31 - 100	2
Pouco solúvel	101 - 1.000	4
Muito pouco solúvel	1.001 - 10.000	5
Insolúvel	superior a 10.000	7

Tabela 2. Classificação e pontuações sugeridas conforme solubilidade de princípios ativos em água. Volume de água em ml necessário para solubilizar 1g de princípio ativo (PA) Princípio ativo. (Adaptado de: MAHAJAN, 2021)

A recomendação é que a classificação das solubilidades dos princípios ativos sejam obtidas de laudos dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) fornecidos pelos fabricantes e/ou seja testado empiricamente conforme a **Tabela 2.**

III. Dose diária mínima do princípio ativo:

Trata-se da menor quantidade de PA administrada por dia, dentre as finalidades terapêuticas, considerando todas as apresentações disponíveis no mercado para a mesma forma farmacêutica do produto avaliado (p.ex. comprimido X comprimido) e seus números de doses/dia recomendados.

Exemplo: Um medicamento hipoglicemiante oral que tem comprimidos nas apresentações de 500mg e 850mg do mesmo PA e recomendações de uso de 2x/dia e 1x/dia, respectivamente, temos para a primeira apresentação um total de 1.000mg/dia de ativo (500mg x 2/dia) e para a segunda um total de 850mg/dia (850mg x 1/dia), sendo então a dose diária mínima de 850mg de PA.

Assim, a dose diária mínima do PA serve como um indicador de potência do mesmo, em que quanto menor a dosagem, maior a sua potência e conseqüentemente maior pontuação. Assim sugerimos que se siga a pontuação da **Tabela 3.**

Dose diária mínima de ativo (mg/dia)	Pontuação
Superior a 600	1
400 - 599	2
200 - 399	3
50 - 199	4
5 - 49	5
1 – 4,9	6
Inferior a 1	7

Tabela 3. Classificação e pontuações sugeridas conforme dose diária mínima dos princípios ativos. (Adaptado de: MAHAJAN, 2021)

IV.Toxicidade:

A avaliação da toxicidade de cada princípio ativo deve ser obtida de relatórios de PDE (do inglês, *Permitted Daily Exposure*) ou ADE (do inglês, *Acceptable Daily Exposure*) feitos por toxicologistas qualificados e experientes, internos ou externos a empresa farmacêutica. Tanto o PDE quanto o ADE representam a dose específica de uma substância, no caso princípio ativo, improvável de causar um evento adverso em um indivíduo exposto diariamente a uma dose igual ou abaixo desta, por toda a sua vida. Assim, quanto menor o valor de PDE ou ADE, maior toxicidade da substância, sendo proposta a pontuação da

Tabela 4.

PDE ou ADE (µg/dia)	Pontuação
Superior a 1000	1
500 - 1000	2
100 - 499	3
10 - 99	4
1 - 9	6
Inferior a 1	7

Tabela 4. Valores de toxicidade conforme exposição diária (PDE ou ADE) e pontuações sugeridas. (PDE) Exposição diária permitida, (ADE) Exposição diária aceita. (Adaptado de: MAHAJAN, 2021).

V. Critérios para desempate

Em caso de empate na pontuação total entre produtos, sugerimos que seja escolhido como produto pior caso contaminante aquele que apresentar consecutivamente:

Menor PDE ou ADE > maior dificuldade de limpeza > maior frequência produtiva > produto com maior percentual de PA na formulação

5.2.3. Seleção do produto subsequente mais crítico

A escolha do produto subsequente mais crítico é dada pelo produto que apresentar o menor valor para razão entre o tamanho do menor lote de cada produto e sua respectiva máxima dose diária.

$$\text{Pior produto subsequente} = \text{menor} \left(\frac{\text{Tamanho do menor lote (g)}}{\text{Máxima dose diária do produto (g/dia)}} \right)$$

O menor tamanho de lote reflete a menor capacidade de diluição dos eventuais resíduos do produto anterior (o pior caso contaminante), resultando em uma maior concentração residual no próximo produto. Por outro lado, a dose máxima diária refere-se à maior quantidade total do produto (incluindo ativos e excipientes) que pode ser administrada ou ingerida por uma pessoa em um único dia. Caso o produto subsequente esteja contaminado, essa quantidade representaria a maior ingestão potencial de resíduos.

A máxima dose diária do produto (MáxDDP), refere-se ao produto como um todo e não apenas o seu ativo, podendo ser obtida pela multiplicação simples do número máximo de doses/dia do medicamento pelo peso médio das unidades do mesmo.

$$\text{MáxDDP (g/dia)} = \frac{n^{\circ} \text{ máx de doses/dia (un/dia)} \times \text{Peso médio por unidade (mg/un)}}{1000 \text{ (fator de conversão em gramas)}}$$

Para os casos em que o número máximo de doses não estão diretamente presentes na posologia do medicamento, este pode ser obtido da razão da dosagem máxima do ativo por dia pela quantia nominal do ativo por unidade do produto, como o exemplo abaixo:

Exemplo: se a dosagem máxima de ativo indicada na posologia de um medicamento é de 1.000 mg/dia e a apresentação do comprimido é de 100 mg de ativo, significa que devem ser utilizadas – no máximo – 10 unidades do produto ao dia (onde $10 \times 100 \text{ mg} = 1.000 \text{ mg}$). Porém, por unidade, um paciente ingere comprimidos de peso médio igual a 200mg contendo não somente princípio ativo, mas também excipientes. Desta forma, a dose máxima diária do produto será:

$$\text{MáxDDP (g/dia)} = \frac{10 \text{ un/dia} \times 200 \text{ mg/un}}{1000 \text{ (fator de conversão em gramas)}} = 2 \text{ g/dia}$$

Para facilitar a seleção do produto subsequente mais crítico, recomenda-se a construção de uma nova matriz para cada equipamento, conforme exemplificado no **Quadro 3**. Nessa matriz, devem ser inseridos ao menos os dados do menor tamanho de lote e da dose máxima diária do produto. Esses dados, além de auxiliar na definição do produto subsequente mais crítico, também serão utilizados no cálculo do limite residual aceitável do princípio ativo nos equipamentos e utensílios após o procedimento de limpeza, conforme será abordado no **item 5.5**.

MATRIZ DE PIOR CASO SUBSEQUENTE								
PRODUTO	PRINCÍPIO ATIVO	MÁX DO ATIVO/DIA (mg/dia)	ATIVO POR UNIDADE (mg/un)	Nº MÁX DE UNIDADES/DIA (un/dia)	PESO MÉDIO POR UNIDADE (g/un)	MÁX DOSE DIÁRIA DO PRODUTO (g/dia)	TAMANHO DO MENOR LOTE PRODUTIVO (g)	RAZÃO [TAMANHO DE LOTE / MÁX DOSE DIÁRIA DO PRODUTO]
PRODUTO 1 - 850MG CPR.	ATIVO A	2.550	850	3,0	1,000	3,000	450.000	150.000,0
PRODUTO 2 - 5MG CPR.	ATIVO B	60	5	12,0	0,020	0,240	300.000	1.250.000,0
PRODUTO 3 - 10MG CPR.	ATIVO B	60	10	6,0	0,026	0,156	480.000	3.076.923,0
PRODUTO 4 14MG + 10MG CPR	ATIVO C	30	14	2,14	0,035	0,075	150.000	2.000.000,0
	ATIVO D	20	10	2,0	0,035	0,070	150.000	2.142.857,1
PRODUTO 5 - 500MG CPR REV.	ATIVO E	1.000	500	2,0	0,720	1,440	600.000	416.666,6
PRODUTO ELEITO PIOR CASO SUBSEQUENTE = MENOR VALOR NA RAZÃO [TAMANHO DE LOTE / MÁX DOSE DIÁRIA DO PRODUTO]								
PRODUTO 1 - 850MG CPR.	ATIVO A	2.550	850	3,0	1,000	3,000	450.000	150.000,0

Quadro 3. Matriz de escolha do produto subsequente mais crítico. A partir da dosagem máxima do princípio ativo por dia (MÁX DO ATIVO/DIA) e quantia nominal de ativo por unidade do medicamento (ATIVO POR UNIDADE) chega-se ao número máximo de unidades do medicamento por dia, que por sua vez ao ser multiplicado pelo peso médio gera a máxima dose diária do produto. Por fim, o produto subsequente mais crítico é aquele que apresenta a menor razão do tamanho de lote pela máxima dose diária do produto (Vermelho). (Azul) exemplos fictícios. (Adaptado de: MORETTO & CALIXTO, 2016; MAHAJAN, 2021)

5.3 Agrupamento de equipamentos e utensílios

Aliada a estratégia de produto pior caso, outra estratégia que é amplamente utilizada na validação de limpeza em indústrias farmacêuticas é o agrupamento de equipamentos e utensílios produtivos por similaridade. Essa abordagem consiste em classificar equipamentos e utensílios com características semelhantes em grupos, a fim de reduzir a quantidade de estudos necessários e otimizar os recursos utilizados no processo de validação. A principal premissa dessa estratégia é que, se um equipamento ou utensílio representativo de um grupo for validado, os demais membros do grupo, devido às suas semelhanças, também serão considerados validados.

5.3.1 Critérios para Formação dos Grupos

Para que o agrupamento seja eficaz e representativo, é necessário levar em consideração os seguintes critérios para formação dos grupos:

- **Procedimento de limpeza:** os equipamentos devem obrigatoriamente possuir procedimentos de limpeza idênticos ou semelhantes.
- **Material de Construção:** equipamentos e utensílios devem ser constituídos do mesmo tipo de material, como aço inoxidável, vidro ou polímeros, visto que tendem a reagir de forma semelhante aos processos de limpeza e aos produtos utilizados.
- **Design e Geometria do Equipamento:** a complexidade estrutural do equipamento é um outro critério-chave. Equipamentos com estruturas idênticas ou semelhantes (por exemplo, tanques de mistura de mesmo design) podem ser agrupados, enquanto aqueles com componentes de difícil acesso ou formas mais intrincadas devem ser validados separadamente.
- **Função e Finalidade de Uso:** os equipamentos devem possuir as mesmas finalidades de uso dentro das etapas produtivas, como mistura, compressão, revestimento entre outras, visto que equipamentos e utensílios multipropósitos que executam processos similares devem estar expostos a resíduos de características semelhantes.

5.3.2 Representante do agrupamento de equipamentos/utensílios

Para cada agrupamento de equipamentos ou utensílios produtivos formado é essencial eleger ao menos um representante que simbolize as características e desafios do grupo. A escolha desse representante deve ser fundamentada no equipamento ou utensílio que apresenta a maior dificuldade de limpeza, garantindo que o pior cenário seja avaliado.

Dentre as possíveis critérios para escolha do representante tem-se:

- **Complexidade do Equipamento:** equipamentos mais complexos, com maior número de peças, reentrâncias, partes móveis ou superfícies de difícil acesso, tendem a apresentar maior dificuldade de limpeza. Esses componentes são mais propensos a acumular resíduos, tornando o processo de remoção mais desafiador. Assim, o equipamento com a maior complexidade dentro do agrupamento é um forte candidato para ser o representante.
- **Tamanho do Equipamento:** equipamentos de maior porte, embora possam ter um grau semelhante de complexidade em relação a outros menores, geralmente requerem maior esforço e mais tempo de limpeza devido à sua área superficial extensa. Quando todos os equipamentos possuem uma complexidade similar, o tamanho pode ser um critério relevante para a eleição do representante.
- **Método de Limpeza:** a escolha do representante deve considerar também o método de limpeza aplicado. Equipamentos ou utensílios que exijam métodos de limpeza mais exigentes ou procedimentos mais rigorosos (como processos manuais que envolvem várias etapas ou a aplicação de diferentes produtos de limpeza) devem ser priorizados. Essa abordagem garante que o método utilizado seja testado em cenários que representem maiores desafios.
- **Produto Pior Caso:** o representante do grupo deve ser capaz de lidar com a limpeza do produto mais difícil de remover (produto pior caso contaminante). Esse critério assegura que, ao validar a limpeza desse equipamento, os resultados sejam aplicáveis a todos os membros do

agrupamento, já que o representante escolhido foi testado nas condições mais adversas.

A justificativa para a escolha do representante deve ser documentada de forma clara e racional, assegurando que os critérios utilizados são consistentes com os desafios operacionais e de limpeza de todo o grupo, preferencialmente realizada na forma de um Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ), em conformidade com o Art. 99 da IN 138/22 (ANVISA, 2022b).

5.4 Amostragem e métodos analíticos de resíduos

Embora a verificação visual seja uma etapa importante nos critérios de aceitação para a validação de limpeza, não é aceitável que essa seja utilizada isoladamente, conforme Art. 100 da IN 138/22 (ANVISA, 2022b). Isso ocorre porque há a possibilidade de resíduos não visíveis escaparem à detecção por essa abordagem. Portanto, é indispensável realizar amostragens nas superfícies de contato com o produto dos equipamentos e utensílios produtivos, a fim de quantificar eventuais resíduos invisíveis durante a validação de limpeza.

Na validação de limpeza de equipamentos na indústria farmacêutica, dois métodos de amostragem principais são amplamente utilizados para garantir que não haja resíduos significativos de medicamentos entre diferentes lotes de produção: **amostragem direta por esfregaço (*swab*)** e **amostragem indireta por rinsagem (*enxágue*)**.

5.4.1 Amostragem Direta (*Swab*)

A amostragem por *swab* consiste na utilização de um material absorvente ou adsorvente, geralmente uma haste com algodão ou tecido especializado (**Fig. 5-A**), para coletar resíduos diretamente das superfícies dos equipamentos/utensílios, após execução do procedimento de limpeza investigado e secagem. O *swab* é passado em áreas específicas e representativas dos equipamentos, frequentemente consideradas como "pontos críticos", ou seja, locais mais propensos a acumular resíduos ou de difícil limpeza, após devida análise de risco de cada equipamento ou do equipamento representativo do grupo. Este método é eficaz porque permite examinar superfícies de difícil acesso e fornece uma análise quantitativa precisa dos resíduos em áreas localizadas.

Para a coleta eficaz de resíduos nas superfícies, geralmente são utilizados dois swabs em cada área crítica do equipamento ou utensílio. O primeiro swab é umedecido em um solvente apropriado, compatível com o princípio ativo a ser quantificado, para facilitar sua solubilização e prevenir a degradação do composto, antes de sua passagem sobre a superfície. Logo após, um segundo *swab*, seco, é utilizado na mesma área, com o objetivo de absorver o solvente e coletar qualquer resíduo que possa ter ficado na superfície após o primeiro swab. Ao término da amostragem de cada ponto crítico, os dois swabs são quebrados na marca de fratura de suas hastes (**Fig. 5-A**) e colocados no mesmo tubo contendo o solvente adequado para extração dos resíduos.

Para garantir a efetividade da coleta, a técnica de passagem dos swabs deve seguir um método organizado, como o demonstrado na **Figura 5-B**, utilizando ambos os lados dos swabs. Isso evita a saturação precoce do material e assegura a coleta eficiente de resíduos. É importante que toda a área determinada seja amostrada corretamente, pois isso é fundamental para os cálculos de resíduos (**item 5.5**). Para garantir a precisão da área amostrada, recomenda-se o uso de "gabaritos" – molduras de metal ou plástico que delimitam a área total a ser amostrada (**Fig. 5-C**), assegurando que a coleta seja realizada de maneira uniforme e consistente.

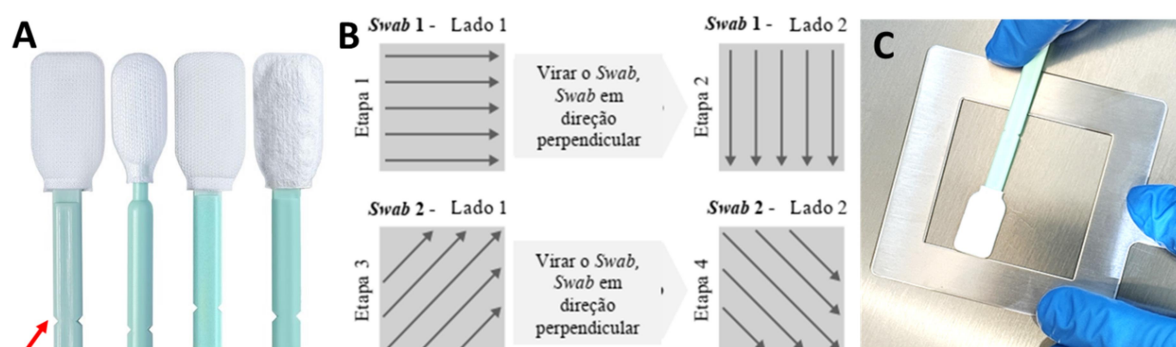


Figura 5. Materiais e técnica para amostragem direta. (A) Swabs utilizados para amostragem direta de resíduos, haste com ponto de ruptura (**seta vermelha**). (B) Técnica de amostragem direta, swab 1 (embebido em solvente apropriado para o resíduo), swab 2 (seco). (C) Gabarito de metal para delimitação da área de amostragem. (Fonte: CMS Científica e Portal Farmacêuticas)

Vantagens:

- Fornece dados quantitativos diretos sobre a quantidade de resíduos por área específica;
- Resíduos secos e insolúveis podem ser retirados por remoção física.

- Permite o estabelecimento do nível de contaminação por área, indicando onde o procedimento precisa ser melhorado e se realmente os pontos críticos correspondem às expectativas.

Limitações:

- A área a ser amostrada deve ser de fácil acesso ao coletor, o que pode ser impraticável em certos equipamentos;
- Cobre uma área limitada da superfície, o que exige extrapolação para toda a área do equipamento;
- A eficácia da coleta depende da compatibilidade entre o swab com solvente e o resíduo.

5.4.2 Amostragem Indireta (Rinsagem)

A amostragem por **rinsagem** envolve o enxágue de todo o equipamento ou de partes dele com um solvente adequado. Após a lavagem, o solvente coletado é analisado para verificar a presença de resíduos. Este método é especialmente útil para avaliar a limpeza de superfícies internas de equipamentos que são inacessíveis ao swab ou possuem geometrias complexas.

Vantagens:

- Acessa grandes áreas, incluindo partes internas de equipamentos;
- Abrange uma superfície mais ampla, não sendo necessária a extrapolação;
- Ideal para grandes sistemas de fabricação e peças que são difíceis de desmontar para inspeção.

Limitações:

- Pode diluir excessivamente o resíduo, o que torna a detecção mais difícil se as quantidades de resíduos forem muito pequenas;
- Não fornece informações sobre a localização exata dos resíduos dentro do equipamento;
- A eficácia depende do volume e da solubilidade do resíduo no solvente.

5.4.3 Combinação de métodos de amostragem

A combinação de ambos os métodos é geralmente considerada a melhor prática, especialmente quando se lida com equipamentos de grande porte e estruturas complexas. A amostragem direta pode ser usada para verificar áreas críticas, enquanto a amostragem indireta cobre grandes superfícies ou áreas inacessíveis, oferecendo uma avaliação mais abrangente da eficácia da limpeza.

5.4.4 Requisitos para métodos analíticos de resíduos

Uma vez definido o(s) produto(s) pior caso contaminante(s) de todos os equipamento e utensílios, faz-se crucial a condução de estudos de recuperação para os tipos de amostragens (direta e indireta) a serem realizados na validação de limpeza.

Os estudos de recuperação consistem em contaminar uma superfície similar à dos equipamentos com uma quantidade conhecida de resíduo. Em seguida, essa superfície segue o procedimento de amostragem e as amostras são analisadas conforme método analítico específico para o resíduo avaliado. O percentual de recuperação, ou fator de recuperação, é calculado pela razão entre a quantidade de resíduo encontrada e a quantidade contaminada, conforme a equação:

$$\text{Fator de recuperação (\%)} = \frac{\text{Quantidade encontrada}}{\text{Quantidade contaminada}} \times 100$$

A recuperação deve ser avaliada com diferentes concentrações do contaminante, sendo desejáveis valores de recuperação acima de 80%, com o mínimo de 75%, e precisão intermediária (dispersão) de ± 5 a 10% a depender da concentração (PIC/S, 2023). Por fim, o fator de recuperação é utilizado para correção dos valores obtidos, convertendo-o no valor real de contaminação, conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Resíduo real} = \frac{\text{Quantidade encontrada}}{\text{Fator de recuperação (\%)}} \times 100$$

Além do fator de recuperação, devem ser determinados outros parâmetros como linearidade, precisão, exatidão e limites de quantificação e detecção do método analítico selecionado. Estes parâmetros fazem parte do processo de

validação de quaisquer métodos analíticos, inclusive de resíduos, possuindo requisitos próprios, e que por essa razão não serão abordados neste roteiro.

5.5 Determinação de limites residuais

A **determinação dos limites residuais** de produtos e agentes de limpeza é uma etapa essencial no controle de contaminação cruzada entre diferentes lotes de produção em uma planta fabril, especialmente na indústria farmacêutica. Esses limites servem para garantir que os resíduos anteriormente processados em equipamentos e utensílios produtivos não comprometam a segurança, eficácia ou qualidade do próximo produto fabricado. Na validação de limpeza, esses limites são utilizados para verificar se o procedimento de limpeza aplicado é eficaz o suficiente para reduzir os resíduos a um nível seguro e aceitável.

Atualmente, os limites residuais devem ser estabelecidos com base em critérios toxicológicos, tanto para agência reguladora nacional (ANVISA, 2022b) quanto internacionais (ISPE, 2020; PIC/S, 2023), levando em consideração o impacto potencial desses resíduos para a saúde humana. Para determinação do limite aceitável de resíduos são utilizados conceitos previamente apresentados e descritos na escolha de produtos pior caso contaminante (**item 5.2.2**) e subsequente (**item 5.2.3**).

A fim de facilitar o entendimento dos cálculos envolvidos na determinação do limite de resíduos, dividimos os cálculos em: **Máximo Aceitável do Contaminante no próximo produto ou subsequente (MAC)**; e **Limite residual Aceitável nas Amostras analisadas (LAA)**.

O primeiro passo para a determinação de limites residuais na validação de limpeza é o cálculo do **Máximo Aceitável do Contaminante (MAC)** no produto subsequente. Esse valor é obtido considerando a toxicidade do contaminante (**PDE ou ADE cont**), a máxima dose diária do produto subsequente (**MáxDDP sub**) e o tamanho do menor lote do produto subsequente (**TML sub**), conforme a seguinte fórmula:

$$MAC (\mu g) = \frac{PDE \text{ ou } ADE \text{ cont } (\mu g/dia) \times TML \text{ sub}(g)}{MáxDDP \text{ sub } (g/dia)}$$

O valor de MAC representa a quantidade máxima de resíduo contaminante que pode ser carregada para todo o lote subsequente de produto, já na sua forma final. Contudo, a quantificação exata desse resíduo diretamente no próximo produto (intermediário ou final) pode ser difícil devido à diluição do contaminante, possíveis interferências analíticas entre os produtos, e a variabilidade nas combinações de produtos contaminantes e subsequentes. Por isso, a **quantificação de resíduos por amostragem das superfícies de contato** dos equipamentos e utensílios com os produtos, após o processo de limpeza, é uma abordagem mais viável e apresenta resultados mais consistentes.

Nesse contexto, o MAC é utilizado junto a fatores relacionados à amostragem para o cálculo do **Limite Residual Aceitável (LAA)** nas amostras analisadas. Os fatores relacionados a amostragem incluem:

- **Área amostrada** de cada ponto crítico a limpeza amostrada direta ou indiretamente;
- **Volume de extração**: volume de solvente utilizado na extração dos resíduos, dos swabs ou da rinsagem.
- **Área Total de contato de todos os equipamentos e utensílios produtivos Compartilhados entre os dois Produtos (ÁTCP)**, tendo em vista a possibilidade de adição de resíduo dentre as etapas sequenciais de produção.

Assim, o cálculo do **LAA** é dado pela seguinte fórmula:

$$LAA (\mu g/mL) = \frac{MAC (\mu g) \times \text{Área amostrada} (cm^2)}{\text{Volume de extração} (mL) \times \text{ÁTCP}^* (cm^2)}$$

*Alternativamente ao ÁTCP, podem ser utilizadas a área total da rota produtiva do produto contaminante ou mesmo a maior área de rota produtiva de que o equipamento/utensílio faz parte, já que ambas devem apresentar valores iguais ou superiores ao ÁTCP, gerando valores de LAA igual ou mais conservadores.

É crucial que os valores de LAA estejam dentro da faixa de quantificação do método escolhido para análise de resíduos. Assim, recomenda-se que esses valores sejam determinados previamente a escolha do método e validação do mesmo, e se necessário sejam ajustados a área amostrada e/ou volume de extração.

Cabe ainda ressaltar que apesar de alguns artigos e guias, como o da SINDUSFARMA, apresentarem o cálculo de LAA utilizando os critérios de 10 ppm (partes por milhão) e 1/1000 da Dose Terapêutica Mínima do contaminante como MAC, esses encontram-se em desuso e não contemplam as resoluções atuais da ANVISA, que determinam que os limites de resíduos devem ser embasados em dados toxicológicos. Assim, esses dois critérios não foram contemplados nesse roteiro.

5.6 Tempos de Operação

Para além dos itens supracitados, outro ponto importante a validação de limpeza é a **determinação dos tempos de operação**, planejados e conduzidos durante os estudos de limpeza de cada equipamento/utensílio ou de seus respectivos grupos. Esses tempos de operação incluem principalmente o **tempo de sujo**, o **tempo de limpo** e o **tempo de campanha produtiva**.

O **tempo de sujo** refere-se ao intervalo em que o equipamento ou utensílio pode permanecer sujo após o término de uma produção e antes de ser submetido à limpeza completa. Avaliar esse parâmetro é fundamental para a validação de limpeza, principalmente no que diz respeito ao controle de resíduos microbiológicos, pois o acúmulo de sujeira pode promover a proliferação de microrganismos se o equipamento não for limpo no tempo adequado. Além dos resíduos microbiológicos, o tempo em que o equipamento permanece sujo pode gerar maior dificuldade na remoção dos resíduos de produto.

O **tempo de limpo**, por sua vez, define quanto tempo o equipamento pode permanecer limpo e inativo após a limpeza, sem ser reutilizado. Esse parâmetro é importante para garantir que, mesmo após períodos de armazenamento, o equipamento permaneça livre de contaminação antes do próximo uso.

Já o conceito de **campanha produtiva** refere-se à produção contínua de vários lotes do mesmo produto ou de produtos proporcionais, ou seja, produtos que compartilham a mesma formulação de ativos e excipientes, mas que podem diferir na dosagem por alteração do tamanho do produto final. A campanha produtiva visa otimizar o tempo, reduzindo a necessidade de ajustes frequentes nos equipamentos e principalmente por permitir que a **limpeza completa** (ou robusta) seja realizada somente ao final da campanha, após o último lote,

enquanto **limpezas parciais** são realizadas entre os lotes para remover os excedentes do lote anterior. Na validação de limpeza em campanhas produtivas, é essencial definir o **número de lotes** produzidos consecutivamente e o **tempo máximo de processo** de campanha a ser avaliado e validado.

Os tempos de operação, devem ser determinados com base na realidade da planta produtiva e aplicado no produto que será avaliado no estudo de validação de limpeza de cada equipamento ou utensílio. É interessante que nos estudos sejam avaliados tempos intermediários além dos finais propostos, como a cada 24h ou todos entre lotes, para determinação mais precisa dos tempos ideais de operação. Uma vez validados, os diferentes tempos de operação devem ser afixados nos livros de atividade de todos os equipamentos e utensílios abrangidos pelo estudo, e que estes impreterivelmente não sejam ultrapassados. Assim, a validação dos tempos de operação garante que os equipamentos permaneçam em conformidade com os requisitos de limpeza, tanto em termos de segurança microbiológica quanto de controle de resíduos, em conformidade com as normas regulatórias.

5.7 Disposições finais

Todas as estratégias definidas, bem como seus critérios, devem estar claramente descritas no Plano Mestre de Validação da planta fabril. É igualmente essencial que todos os riscos associados à adoção de cada estratégia sejam devidamente avaliados e documentados nos dossiês dos estudos de limpeza para os diversos equipamentos e utensílios produtivos. Esses dossiês, junto com os dados brutos das análises, protocolos e relatórios, serão exigidos durante auditorias conduzidas por agências regulatórias, garantindo a conformidade e a transparência dos processos de validação.

Vale destacar que a Validação de Limpeza não deve se encerrar com a conclusão dos estudos iniciais. É essencial implementar monitoramentos contínuos com limites de alerta para os resíduos, a fim de manter o controle sobre os processos e promover a melhoria contínua.

Por fim, novos estudos de Validação de Limpeza podem ser necessários diante de mudanças significativas, como a substituição do produto por caso contaminante, a adoção de novos procedimentos de limpeza, ou a aquisição de

equipamentos e utensílios que não possam ser agrupados aos previamente validados.

6. CONCLUSÕES

Além de atender às exigências regulatórias, as estratégias propostas no roteiro desenvolvido neste trabalho permitem a otimização do processo de Validação de Limpeza, principalmente por eliminar a necessidade de análises completas de resíduos após cada limpeza, reduzir possíveis análises redundantes e incorporar os operadores como verificadores sentinelas da limpeza, sem comprometer a garantia da qualidade e segurança dos medicamentos produzidos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MACHADO, H. N. S; DE ALMEIDA, R. O. G. **VALIDAÇÃO DE LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**. Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins, v. 9, n. 2, p. 201–209, 24 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658, de 30 de março de 2022, dispõe sobre Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de mar. 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução Normativa – IN nº 138, de 30 de março de 2022, dispõe sobre Boas Práticas de fabricação complementares às atividades de qualificação e validação**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de mar. 2022b.

CANADÁ. **Cleaning Validation guide GUI-0028**. Health Canada, Ottawa, 29 de jun. 2021. Disponível em: <<https://www.canada.ca/content/dam/hcsc/documents/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/goodmanufacturingpractices/validation/cleaning-validation-guidelines-guide-0028/document/pub1eng.pdf>>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2024.

CREVOISIER, M.B et al., **Cleaning limits-why the 10-ppm criterion should be abandoned**. *Pharmaceutical Technology*, Vol. 40, p. 52–56, jan. de 2016.

ISPE. **Guide: Cleaning Validation Lifecycle – Applications, Methods, and Controls**, International Society for Pharmaceutical Engineering Guidelines 2020

MAHAJAN, A. **Review on Selection of Worst Case Product for Cleaning Validation**. Research & Reviews: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 10, 2021.

MORETTO, L. D.; CALIXTO, J. **Qualificações e validações na indústria farmacêutica**. Guia SINDUSFARMA para a Indústria Farmacêutica, Vol. 17, p. 555-679, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/Vol17_Qualificacoes_validacoes.pdf>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2024.

NAVARRO, S. H. V. R.; CAVEIÃO, C. **CERTIFICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS**. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 11, n. 8, p.

37–38, 2017. Disponível em: <<https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/761>>. Acesso em: 26 fev. 2024.

PIC/S. **GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I**. 17. ed. [s.l.] PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME, 2023. Disponível em: <<https://picscheme.org/docview/6606>>. Acesso em: 4 jul. 2024.

PORTO, L. V. F. M.; FUKUMORI, N. T. O.; MATSUDA, M. M. N. **Determination of the worst case for cleaning validation of equipment used in the radiopharmaceutical production of lyophilized reagents for ^{99m}Tc labeling**. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 52, n. 1, p. 105–112, mar. 2016.

RAJ PAL, G; ARYA, R. K.; JOSHI, T. *et al.* **A REVIEW ON CLEANING VALIDATION IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY**. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, v. 8, n. 3, 2018.

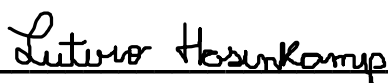
SONG, R.; CANHOTO, A.; WALSH, A. **Cleaning Process Development: Cleanability Testing And “Hardest-To-Clean” Pharmaceutical Products**. *Pharmaceutical Online Guest Column*, jan. 2019.

SOUZA, A. M. F. *et al.* **Validação de limpeza de equipamentos multipropósitos da linha de manipulação de comprimidos por granulação úmida: caso da furosemida**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 2, 1 abr. 2012.

TAVARES, A. S. *et.al.* **A Importância da Validação de Limpeza na Indústria Farmacêutica: Revisão de Literatura**. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ed. 01, Vol. 02, p. 85-100, jan. 2018.

THOMAS, F. **Preserving Process Integrity: The Importance of Equipment Cleaning**. *Pharmaceutical Technology*, v. 47, n. 9, p. 22–26, 3 set. 2023.

TUBINO, M.; SIMONI, J. A. **Refletindo sobre o caso Celobar®**. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 505–506, abr. 2007.



Aluno

Lutero Augusto Hasenkamp



Documento assinado digitalmente

MARINA ISHII

Data: 17/10/2024 10:01:50-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientadora

Profa. Marina Ishii